(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 537 529**

(51) Int. Cl.:

C07C 327/44 (2006.01)
C07D 213/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 277/36 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2009** **E 09758026 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2285774**

(54) Título: **Novedosos moduladores de la señalización de proteínas cinasas**

(30) Prioridad:

05.06.2008 US 58943

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.06.2015

(73) Titular/es:

YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM LTD. (100.0%)
Hi Tech Park, Edmond J. Safra Campus, Givat Ram, P.O. Box 39135
91390 Jerusalem, IL

(72) Inventor/es:

REUVENI, HADAS;
LEVITZKI, ALEXANDER;
SASSON, REVITAL y
LUCASSEN, ANDRE C. B.

(74) Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 537 529 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).

Novedosos moduladores de la señalización de proteínas cinasas

DESCRIPCIÓN

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a compuestos novedosos que modulan la señalización de proteínas cinasas y a su uso en el tratamiento de trastornos relacionados con las proteína cinasas. Se proporcionan métodos para su preparación y métodos de uso de los mismos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

Las proteínas cinasas (PK) son una familia de enzimas que participan en una variedad de procesos celulares, que incluye transducción de señales y regulación del crecimiento. Las proteínas cinasas (PK) eliminan el γ-fosfato del ATP y lo unen covalentemente a uno de los tres aminoácidos que tienen un grupo hidroxilo libre sobre las proteínas de sustrato. La mayoría de las cinasas actúan sobre tanto la serina como la treonina, otras actúan sobre la tirosina, y varias (cinasas de especificidad doble) actúan sobre las tres. Estos procesos de fosforilación por PK son eventos clave en la señalización celular.

Las tirosina cinasas de receptor (RTK) constituyen una clase de proteínas tirosina cinasas (PTK). Estas cinasas pertenecen a una familia de proteínas transmembrana y participan en rutas de señalización celular. La actividad biológica predominante de algunas cinasas de receptor es la estimulación del crecimiento y proliferación celular, mientras que otras tirosina cinasas de receptor participan en la inhibición del crecimiento y promoción de la diferenciación. En algunos casos, una única tirosina cinasa puede inhibir, o estimular, la proliferación celular dependiendo del entorno celular en el que se exprese (Schlessinger y Ullrich, Neuron (1992), 9(3): 383-391). Las RTK incluyen receptores para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), insulina, factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y otros.

Las tirosina cinasas de receptor están principalmente compuestas de un dominio de unión a ligando glucosilado extracelular, un dominio transmembrana y un dominio catalítico citoplásmico que puede fosforilar residuos de tirosina. La unión de un ligando a receptores unidos a la membrana induce la formación de dímeros de receptor y cambios alostéricos, activando así los dominios de cinasa intercelulares que resultan adicionalmente de la auto-fosforilación (autofosforilación y/o transfosforilación) del receptor sobre residuos de tirosina. La fosforilación de receptores estimula la asociación física del receptor activado con moléculas diana. Algunas de las moléculas diana están, a su vez, fosforiladas, un proceso que transmite la señal al citoplasma. Las moléculas transductoras de señales secundarias generadas por receptores activados producen una cascada de señales que regula las funciones de la célula tales como división o diferenciación celular. La transducción de señales intracelular se revisa en Aaronson, Science (1991), 254: 1146-1153; Schlessinger, J. Trends Biochem. Sci. (1988), 13: 443-447; y Ullrich y Schlessinger, Cell (1990), 61: 203-212.

Se han asociado diversos trastornos proliferativos de células a defectos en rutas mediadas por PTK. Las potenciadas actividades de PTK resultantes de la expresión en exceso de la cinasa normal, regulación por incremento de ligandos de tirosina cinasas de receptor o mutaciones activantes son un distintivo de muchas enfermedades que implican proliferación celular, que incluyen cáncer. Ejemplos de tirosina cinasas de receptor específicas asociadas a trastornos proliferativos de células incluyen receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EDFR), y el HER relacionado.

La participación de PTK en diversas enfermedades las convierte en dianas para fármacos antiproliferativos. Se han descrito numerosos bloqueantes de PTK en la bibliografía que incluyen mecanismos de acción propuestos (Levitzki et al., Science (1995), 267: 1782-88; y Posner et al., Mol. Pharmacol. (1994), 45: 673-683). Se desveló una familia de inhibidores de PTK, llamados tirfostinas, diseñados para imitar el sustrato de tirosina, en Levitzki et al., Science (1995), 267: 1782-88; Levitzki et al., Biochem. Pharm. (1990), 40: 913-920; Levitzki et al., FASEB J. (1992), 6: 3275-3282; patentes de EE.UU. nº 5.217.999 y 5.773.476. Los farmacóforos de estas tirfostinas, y en particular las tirfostinas del tipo bencilidenmalonitrilo, son el anillo de catecol hidrófilo y el radical ciano-vinilo sustituido más lipófilo. Los estudios cinéticos han mostrado que algunos compuestos de tirfostina son inhibidores competitivos puros con respecto a sustratos de tirosina mientras que para el sitio de unión a ATP actúan de inhibidores no competitivos (Yaish et al., Science (1988), 242: 933-935; y Gazit et al., J. Med. Chem. (1989), 32: 2344-2352). Sin embargo, muchas tirfostinas han mostrado inhibición competitiva contra tanto el sustrato como el sitio de unión a ATP (Posner et al., Mol. Pharmacol. (1994), 45: 673-683).

En un grupo de tirfostinas relacionado, el anillo de catecol hidrófilo se intercambió por grupos dicloro- o dimetoxi-fenilo lipófilos, dando inhibidores de cinasas de EGFR, eficaces en el intervalo micromolar bajo (Yoneda et al.,

Cancer Res. (1991), 51: 4430-4435).
El documento WO 99/24442 desvela compuestos para inhibir la transducción de señales intracelulares mediada por una o más interacciones moleculares que implican una proteína que contiene fosfotirosina. Sin embargo, en ningún sitio hay una enseñanza específica de un compuesto que tenga una tioamida αβ-insaturada.

El documento WO 2008/068751 de algunos de los inventores de la presente invención desvela novedosos compuestos de tirfostinas que tienen elevadas propiedades inhibidoras de la activación y señalización del receptor de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R), receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y receptor de insulina relacionado con IGF1R (IR). Todavía existe una necesidad sin cumplir de compuestos de tirfostinas con elevadas propiedades inhibidoras útiles en el tratamiento de trastornos relacionados con proteínas cinasas.

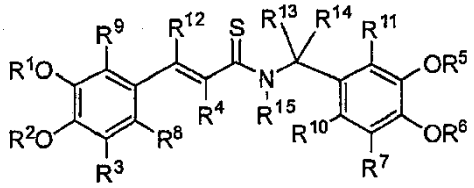
El documento US 2002/0068687 desvela inhibidores de tirosina cinasa de receptor, y su uso en el tratamiento de trastornos proliferativos de células tales como cánceres caracterizados por actividad en exceso o actividad inapropiada de HER2 o EGFR.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a novedosos derivados de tirfostinas que tienen elevadas propiedades inhibidoras para su uso como inhibidores de la actividad de proteína cinasa (PK), activación y señalización en células. Estos novedosos derivados de tirfostina muestran inhibición de la proliferación de células cancerosas humanas, siendo así potentes para el tratamiento de enfermedades asociadas a actividad o señalización alterada o anormal de proteínas cinasas. Ejemplos de tales enfermedades son trastornos proliferativos de células que incluyen cáncer y psoriasis.

Como se demuestra en el presente documento, los novedosos compuestos de tirfostina de la presente invención son potentes inhibidores de la señalización por un receptor de factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R) y/o sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1). Como tales, estos compuestos son útiles en inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con la señalización de IGF1R y/o IRS1, por ejemplo, cáncer.

Según un aspecto, la presente invención proporciona compuestos representados por la estructura de fórmula 1:

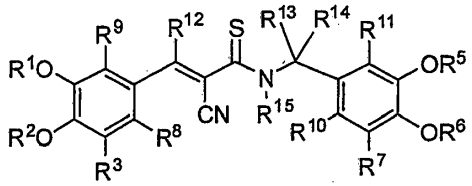


1

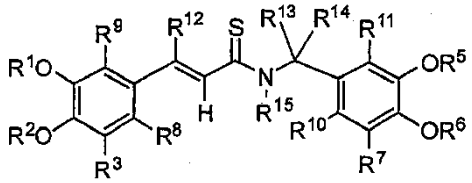
en la que

R^1, R^2, R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, $(CH_2CH_2O)_nH$, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, acilo y un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis;
R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, halógeno, haloalquilo, NO_2, CN, N_3, SO_2R^a, $COOR^a$, $CSNR^aR^b$, $CSOR^a$, OR^a, $CONR^aR^b$, NR^aR^b, SR^a y CH_2SR^a, en los que R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y
R^{15} es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, haloalquilo, o OR^b en el que R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_4;
a condición de que cuando R^1, R^2, R^5 y R^6 sean H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; R^3 y R^7 sean H, halógeno, haloalquilo o OR^c en el que R^c es H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y R^4 sea H o CN; entonces al menos uno de R^8-R^{15} no sea H,
incluyendo sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diaestereómeros y mezclas de los mismos.

Según algunas realizaciones, la presente invención proporciona compuestos representados por la estructura de fórmula 2 ó 3:



2



3

en las que

R^1, R^2, R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, $(CH_2CH_2O)_nH$, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, acilo y un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis;
R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo; alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, halógeno, haloalquilo, NO_2, CN, N_3, SO_2R^a, $COOR^a$, $CSNR^aR^b$, $CSOR^a$, OR^a, $CONR^aR^b$, NR^aR^b, SR^a y CH_2SR^a, en los que R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y
R^{15} es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, haloalquilo, o OR^b en el que R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_4;
a condición de que cuando R^1, R^2, R^5 y R^6 sean H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y R^3 y R^7 sean H, halógeno, haloalquilo o OR^c en el que R^c es H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; entonces al menos uno de R^8-R^{15} no sea H,
incluyendo sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diaestereómeros y mezclas de los mismos.

En una realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 en las que R^1, R^2, R^5 y R^6 son cada uno H o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 en las que R^7 es OR^a y R^1, R^2, R^5, R^6 y R^a son cada uno H o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis. En otra realización más, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 en las que R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6 o alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6. En otra realización adicional, uno de R^{13} y R^{14} es H o alquilo C_1-C_4. Cada posibilidad representa una realización separada de la invención.

En realizaciones particulares, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula 1 en la que R^4, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H. En realizaciones adicionales, sustituyentes R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H. Cada posibilidad representa una realización separada de la invención.

En realizaciones actualmente preferidas, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula 1 en la que R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} son cada uno H, halógeno, haloalquilo, OH, NO_2, CN o CH_2SR^a, en el que R^a es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis.

En otra realización actualmente preferida, los sustituyentes R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo, CH_2SR^a o OH; R^4, R^{12}, R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, arilo, halógeno, haloalquilo, NO_2 o CN; y R^{15} es H, en el que R^a es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-

arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis.

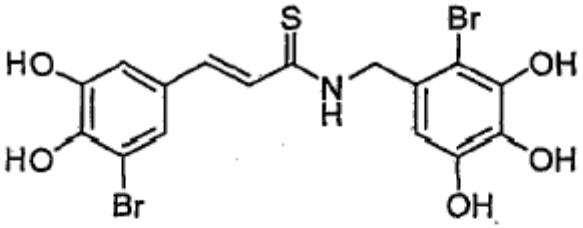
En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona un compuesto representado por la estructura de fórmula 1 en la que R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo, OH o CH_2SR^a; y R^4, R^{12}, R^{13} y R^{14} y R^{15} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, arilo, halógeno, haloalquilo, NO_2 o CN, en el que R^a es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis.

En algunas realizaciones, R^4, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H o alquilo C_1-C_4. En realizaciones específicas, R^1, R^2, R^5 y R^6 son cada uno H o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; R^3, R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo o CH_2SR^a; R^7, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo, OH o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y R^4, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H, o alquilo C_1-C_4, en el que R^a es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis.

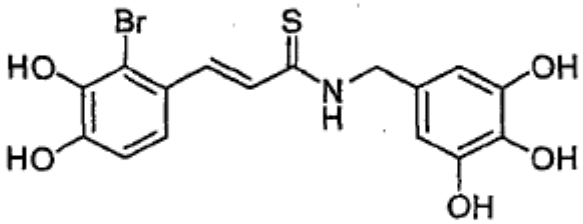
En realizaciones no limitantes particulares, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H; R^7 es OH; y al menos uno de R^3, R^8, R^9 y R^{11} es halógeno. En realizaciones adicionales, R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^8, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H; R^7 es OH; y al menos uno de R^3, R^9 y R^{11} es halógeno. Cada posibilidad representa una realización separada de la invención.

Debe entenderse para todos los compuestos de la presente invención que cuando R^1, R^2, R^5 y R^6 son H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; R^3 y R^7 son H, halógeno, haloalquilo o OR^c en el que R^c es H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y R^4 es H o CN; entonces al menos uno de R^8-R^{15} no es H.

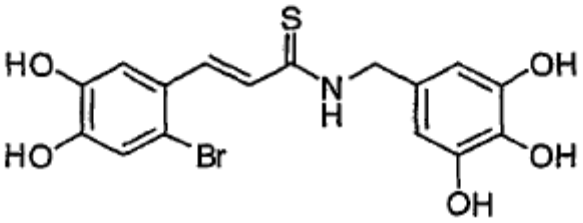
Ejemplos representativos y no limitantes de tales estructuras son compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos 4-16:

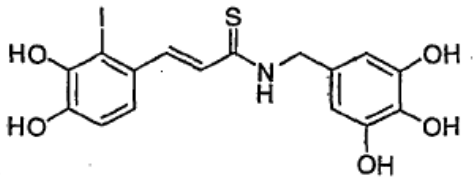


4

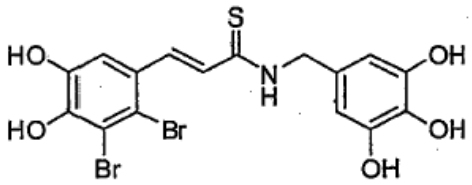


5

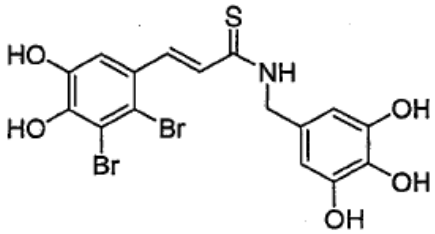




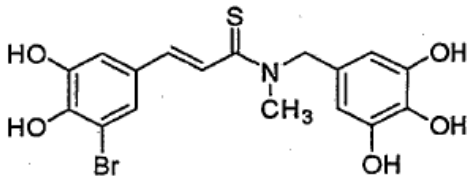
7



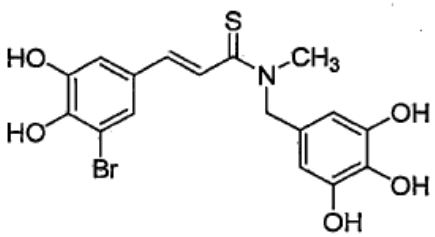
8a



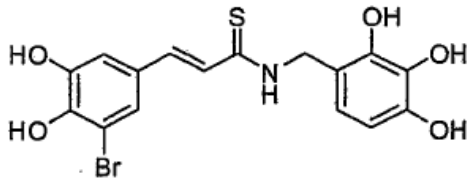
8b



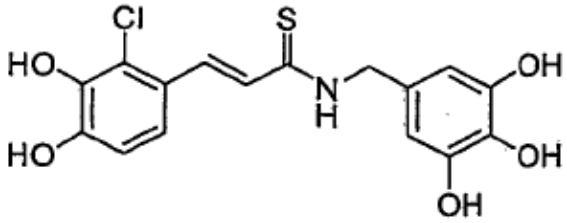
9a



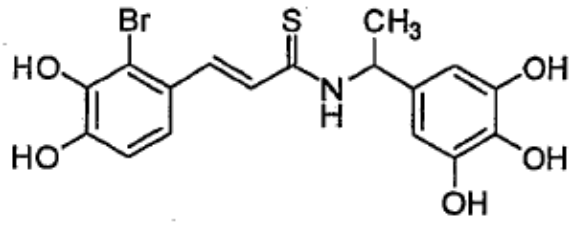
9b



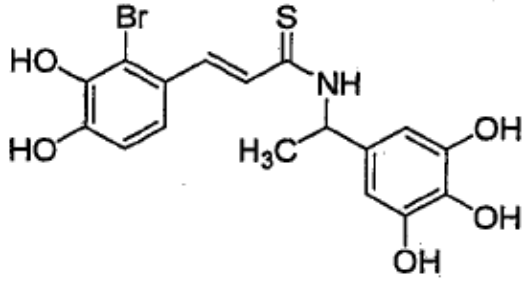
10



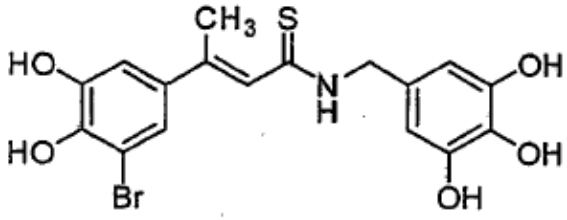
11



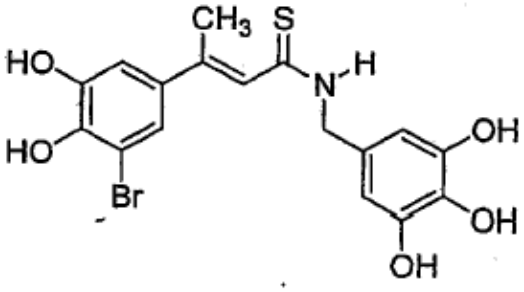
12a



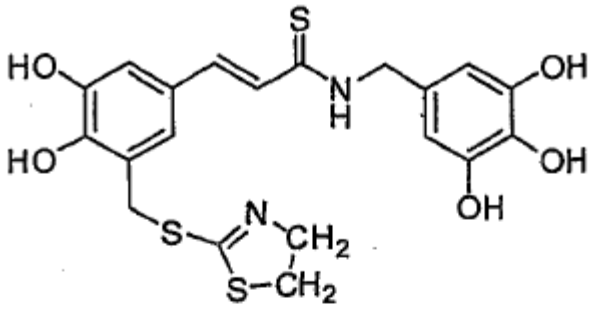
12b



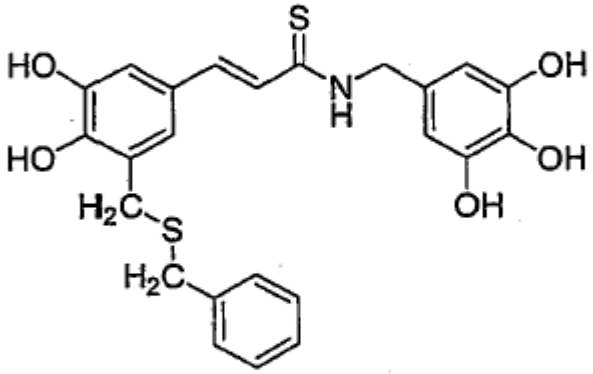
13a



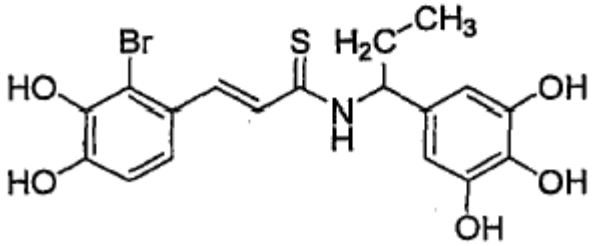
13b



14



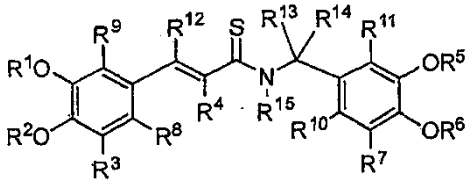
15 y



16.

Aunque las fórmulas 1-16 están dibujadas en una configuración específica, se contempla que la presente invención englobe todos los isómeros estructurales y geométricos de tales compuestos, que incluyen isómeros cis, trans, E y Z e isómeros ópticos, independientemente en cada aparición.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1.



1

en la que

R^1, R^2, R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, $(CH_2CH_2O)_nH$, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, acilo y un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis;

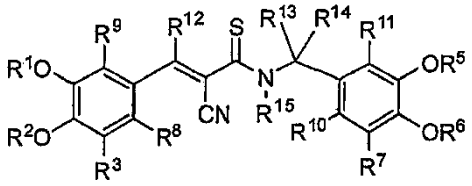
R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo; alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, halógeno, haloalquilo, NO_2, CN, N_3, SO_2R^a, $COOR^a$, $CSNR^aR^b$, $CSOR^a$, OR^a, $CONR^aR^b$, NR^aR^b, SR^a y CH_2SR^a, en los que R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y

R^{15} es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, haloalquilo, o OR^b en el que R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

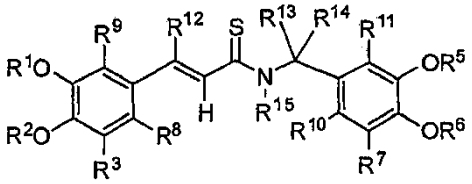
a condición de que cuando R^1, R^2, R^5 y R^6 sean H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; R^3 y R^7 sean H, halógeno, haloalquilo o OR^c en el que R^c es H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y R^4 sea H o CN; entonces al menos uno de R^8-R^{15} no sea H,

incluyendo sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diaestereómeros y mezclas de los mismos; y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En realizaciones particulares, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 2 ó 3



2



3

en las que

R^1, R^2, R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, $(CH_2CH_2O)_nH$, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, acilo y un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis;

R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo; alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, halógeno, haloalquilo, NO_2, CN, N_3, SO_2R^a, $COOR^a$, $CSNR^aR^b$, $CSOR^a$, OR^a, $CONR^aR^b$, NR^aR^b SR^a y CH_2SR^a, en los que R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y

R^{15} es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, haloalquilo, o OR^b en el que R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_4;

a condición de que cuando R^1, R^2, R^5 y R^6 sean H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y R^3 y R^7 sean H, halógeno, haloalquilo o OR^c en el que R^c es H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; entonces al menos uno de R^8-R^{15} no sea H,

incluyendo sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diaestereómeros y mezclas de los mismos; y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En realizaciones actualmente preferidas, la presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos 4-16 y un vehículo o

excipiente farmacéuticamente aceptable.

En otro aspecto más, la presente invención proporciona un método para inhibir la transducción de señales mediada por una proteína cinasa (PK) en una célula, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad inhibidora eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 o al menos uno de los compuestos 4-16.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para inhibir la proliferación celular que comprende poner en contacto las células con una cantidad inhibidora eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 o al menos uno de los compuestos 4-16.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para inhibir la actividad, activación o señalización de proteínas cinasas (PK) en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o al menos uno de los compuestos 4-16. En realizaciones actualmente preferidas, el método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o al menos uno de los compuestos 4-16 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En diversas realizaciones, la presente invención proporciona además un método para inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con proteínas cinasas (PK) en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o al menos uno de los compuestos 4-16. En otras realizaciones, el método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o al menos uno de los compuestos 4-16 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una realización, el trastorno relacionado con PK es un trastorno relacionados con proteína tirosina cinasa de receptor. La proteína tirosina cinasa de receptor, según los principios de la presente invención, está seleccionada de un receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), un receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR), un receptor de insulina, un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R), un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un receptor del factor de crecimiento nervioso (NGFR), un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y un factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSFR). Cada posibilidad representa una realización separada de la invención. En otra realización, la presente invención proporciona un método para inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con la señalización del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R) y/o sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1) en un sujeto que comprende la etapa de administrar a dicho sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o al menos uno de los compuestos 4-16.

En realizaciones particulares, la presente invención proporciona un método para inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con proteínas cinasas (PK) en el que el trastorno relacionado con PK está seleccionado de un trastorno proliferativo de células, un trastorno metabólico, trastorno inflamatorio o un trastorno fibrótico. Cada posibilidad representa una realización separada de la invención. En una realización actualmente preferida, el trastorno relacionado con PK es cáncer. En realizaciones específicas, el cáncer está seleccionado del grupo que consiste en cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de piel, melanoma, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de vejiga, sarcoma de Ewing, linfoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de huesos, cáncer de hígado y cáncer de tiroides. Cada posibilidad representa una realización separada de la invención.

Dentro del alcance de la presente invención están composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 o al menos uno de los compuestos 4-16 para inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con proteínas cinasas (PK) en un sujeto. En diversas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la presente invención son útiles en inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con la señalización por un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R) y/o sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1). En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona el uso de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 o al menos uno de los compuestos 4-16 para la preparación de un medicamento para inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con proteínas cinasas (PK) en un sujeto. En otras realizaciones, los compuestos representados por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 o cualquiera de los compuestos 4-16 son útiles en el tratamiento o prevención de un trastorno relacionado con la señalización por un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R) y/o sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1). En algunas realizaciones, el uso dentro del alcance de la presente invención comprende inhibir, tratar o prevenir un trastorno seleccionado del grupo que consiste en un trastorno proliferativo de células, un trastorno metabólico, trastorno inflamatorio y un trastorno fibrótico. Cada posibilidad representa una realización separada de la invención. En una realización actualmente preferida, la presente invención proporciona el uso de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 o al menos uno de los compuestos 4-16 para la preparación de un medicamento para inhibir, tratar o prevenir cáncer.

Otras realizaciones y el alcance completo de la aplicabilidad de la presente invención serán evidentes de la descripción detallada dada en el presente documento más adelante. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y ejemplos específicos, aunque indican realizaciones preferidas de la invención, se facilitan a modo de ilustración solo.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

FIG. 1 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de una novedosa tirfostina a modo de ejemplo de la invención (compuesto 4).

FIG. 2 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de una novedosa tirfostina a modo de ejemplo de la invención (compuesto 5).

FIG. 3 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de una novedosa tirfostina a modo de ejemplo de la invención (compuesto 6).

FIG. 4 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de una novedosa tirfostina a modo de ejemplo de la invención (compuesto 7).

FIG. 5 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de novedosas tirfostinas a modo de ejemplo de la invención (compuestos 8a y 8b).

FIG. 6 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de novedosas tirfostinas a modo de ejemplo de la invención (compuestos 9a y 9b).

FIG. 7 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de una novedosa tirfostina a modo de ejemplo de la invención (compuesto 10).

FIG. 8 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de una novedosa tirfostina a modo de ejemplo de la invención (compuesto 11).

FIG. 9 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de novedosas tirfostinas a modo de ejemplo de la invención (compuestos 12a y 12b).

FIG. 10 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de novedosas tirfostinas a modo de ejemplo de la invención (compuestos 13a y 13b).

FIG. 11 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de una novedosa tirfostina a modo de ejemplo de la invención (compuesto 14).

FIG. 12 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de una novedosa tirfostina a modo de ejemplo de la invención (compuesto 15).

FIG. 13 Muestra en forma esquemática un proceso a modo de ejemplo para la síntesis de una novedosa tirfostina a modo de ejemplo de la invención (compuesto 16).

FIG. 14 Muestra el efecto inhibidor del compuesto 5 sobre la señalización de células relacionadas con IGF1R en células A375 de melanoma humano.

FIG. 15 Muestra el efecto inhibidor de los compuestos 4 y 5 sobre la señalización de células relacionadas con IGF1R en células MCF7 de cáncer de mama humano.

FIG. 16 Muestra el efecto inhibidor de los compuestos 5 y 6 sobre la señalización de células relacionadas con IGF1R en células A375 de melanoma humano.

FIG. 17 Muestra el efecto inhibidor del compuesto 5 sobre el crecimiento de tumor A2780 de cáncer de ovario.

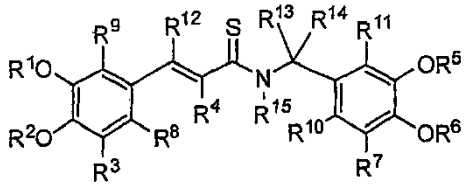
FIG. 18 Muestra el efecto inhibidor del compuesto 5 sobre el crecimiento de tumor A375.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a novedosos derivados de tirfostina que son potentes inhibidores de la actividad, activación y señalización de PK. Los compuestos son útiles en el tratamiento o prevención de trastornos relacionados con PK, particularmente aquellos que están asociados con defectos en las rutas de señalización mediadas por PK. Trastornos relacionados con PK a modo de ejemplo son enfermedades de proliferación celular que incluyen diversos tipos de cánceres y psoriasis.

Los compuestos de la presente invención se diseñan para tener una potencia inhibidora potenciada con respecto a la señalización de proteínas cinasas (PK), en comparación con derivados de tirfostina previamente desvelados (Blum et al., Biochem. (2000), 39: 15705-15712; patentes de EE.UU. nº 5.773.476 y 5.217.999). La presente invención se basa en parte en el inesperado hallazgo de que la introducción de sustituyentes adicionales sobre el farmacóforo de catecol potencia enormemente la potencia inhibidora. Además, también se encontró que la introducción de sustituyentes adicionales sobre el segundo anillo aromático y sobre el resto de tioamida potenciaba significativamente la potencia inhibidora de los nuevos compuestos.

La presente invención proporciona compuestos que se representan por la estructura de fórmula general de fórmula 1:

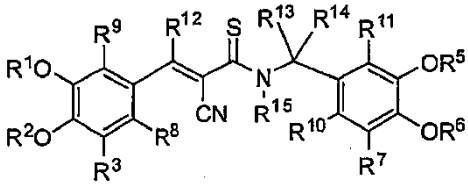


1

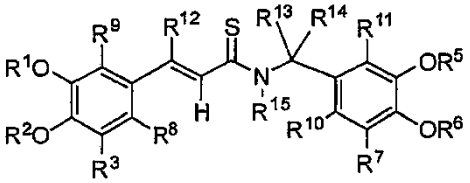
en la que

R^1, R^2, R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, $(CH_2CH_2O)_nH$, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, acilo y un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis;
R^3, R^4, R^7, R^9, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo; alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, halógeno, haloalquilo, NO_2, CN, N_3, SO_2R^a, $COOR^a$, $CSNR^aR^b$, $CSOR^a$, OR^a, $CONR^aR^b$, NR^aR^b, SR^a y CH_2SR^a, en los que R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y
R^{15} es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, haloalquilo, o OR^b en el que R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_4;
a condición de que cuando R^1, R^2, R^5 y R^6 sean H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; R^3 y R^7 sean H, halógeno, haloalquilo o OR^c en el que R^c es H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y R^4 sea H o CN; entonces al menos uno de R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} , R^{14} y R^{15} no sea H,
incluyendo sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diaestereómeros y mezclas de los mismos.

La presente invención proporciona además compuestos representados por la estructura de fórmula 2 ó 3:



2



3

en las que

R^1, R^2, R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, $(CH_2CH_2O)_nH$, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, acilo y un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis;
R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo; alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, halógeno, haloalquilo, NO_2, CN, N_3, SO_2R^a, $COOR^a$, $CSNR^aR^b$, $CSOR^a$, OR^a, $CONR^aR^b$, NR^aR^b, SR^a y CH_2SR^a, en los que R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y
R^{15} es H, alquilo C_1-C_4, alquinilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, haloalquilo, o OR^b en el que R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_4;
a condición de que cuando R^1, R^2, R^5 y R^6 sean H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y R^3 y R^7 sean H, halógeno, haloalquilo o OR^c en el que R^c es H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; entonces al menos uno de R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} no sea H,
incluyendo sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diaestereómeros y mezclas de los mismos.

La presente invención proporciona además realizaciones actualmente preferidas en las que la fórmula 1, 2 ó 3 comprenden las siguientes sustituciones con la condición de que cuando R^1, R^2, R^5 y R^6 sean H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; R^3 y R^7 sean H, halógeno, haloalquilo o OR^c en el que R^c es H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y R^4 sea H o CN; entonces al menos uno de R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} no sea H:

1. R^1, R^2, R^5 y R^6 son cada uno H o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis.
2. R^7 es OR^a y R^1, R^2, R^5, R^6 y R^a son cada uno H o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis.
3. R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6 o alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6.
4. R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} son cada uno H, halógeno, haloalquilo, OH, NO_2, CN o CH_2SR^a, en el que R^a y es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis.
5. R^4, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H.
6. R^3, R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, halógeno, haloalquilo, NO_2, N_3, SO_2R^a, $COOR^a$ $CSNR^aR^b$, $CSOR^a$, OR^a, $CONR^aR^b$, SR^a y CH_2SR^a, en los que R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis.
7. R^{12} es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, halógeno, haloalquilo, NO_2, CN, N_3, SO_2R^a, $COOR^a$, $CSOR^a$, OR^a, $CONR^aR^b$, $CSNR^aR^b$, NR^aR^b y SR^a, CH_2SR^a; en los que R^a y R^b son independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo; alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis.
8. R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo, CH_2SR^a o OH; R^4, R^{12}, R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, arilo, halógeno, haloalquilo, NO_2 o CN; y R^{15} es H, en el que R^a y es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis.
9. R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo, OH o CH_2SR^a; y R^4, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H o alquilo C_1-C_4, en el que R^8 y es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo,

haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis.

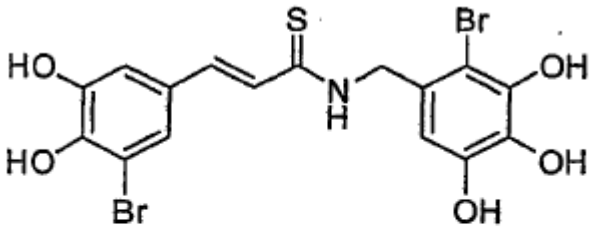
10. R^1, R^2, R^5 y R^6 son cada uno H o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; R^3, R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo o CH_2SR^a; R^7, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo, OH o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y R^4, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H o alquilo C_1-C_4, en el que R^a es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis.

11. R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H; R^7 es OH; y al menos uno de R^3, R^8, R^9 y R^{11} es halógeno.

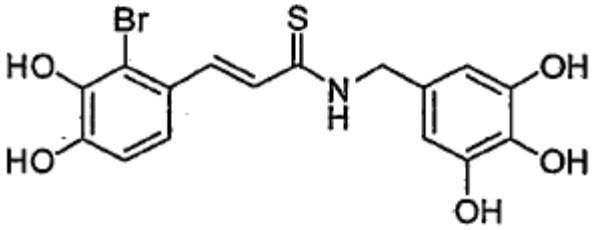
12. R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^8, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H; R^7 es OH; y al menos uno de R^3, R^9 y R^{11} es halógeno.

En algunas realizaciones R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H. En realizaciones particulares, uno de R^{13} y R^{14} es H o alquilo C_1-C_4.

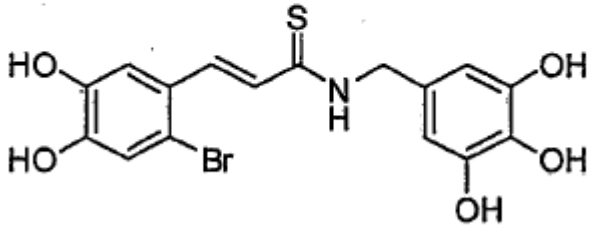
Ejemplos representativos y no limitantes de tales estructuras son compuestos seleccionados del grupo que consiste en los compuestos 4-16:



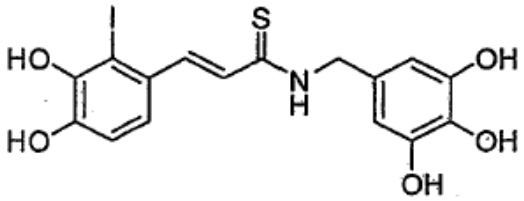
4



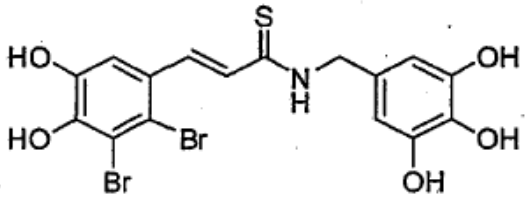
5



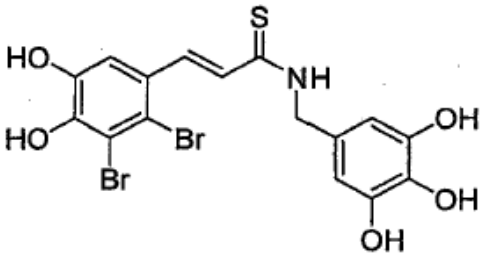
6



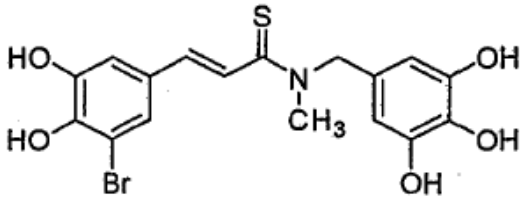
7



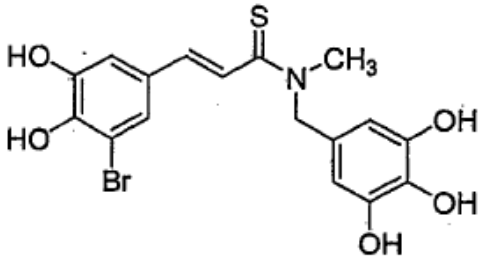
8a



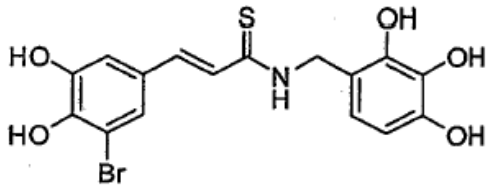
8b



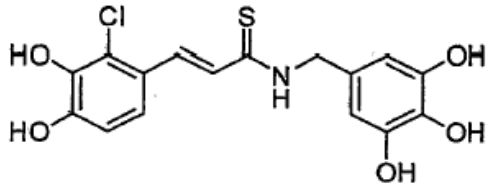
9a



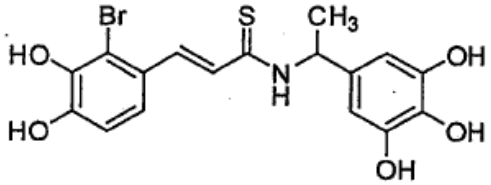
9b



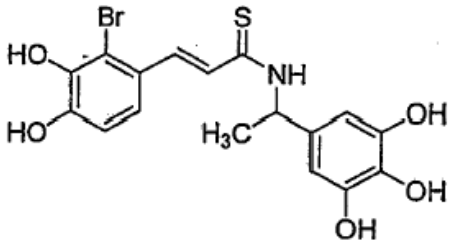
10



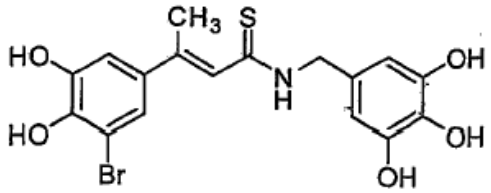
11



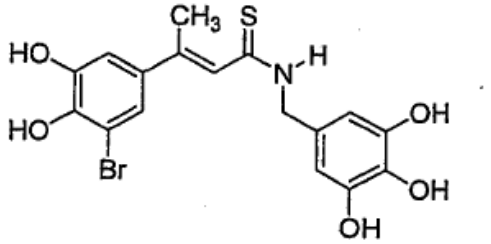
12a



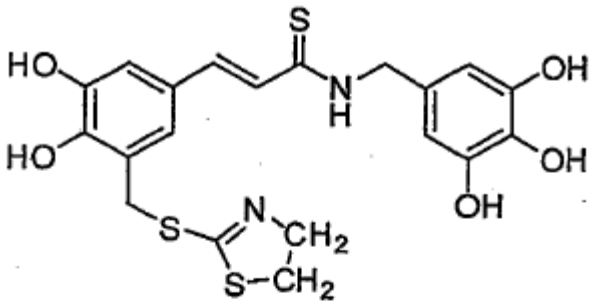
12b



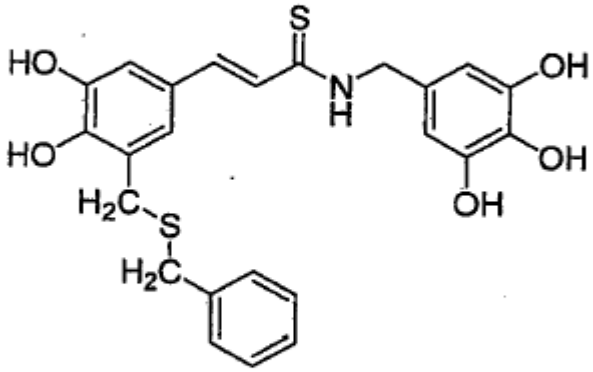
13a



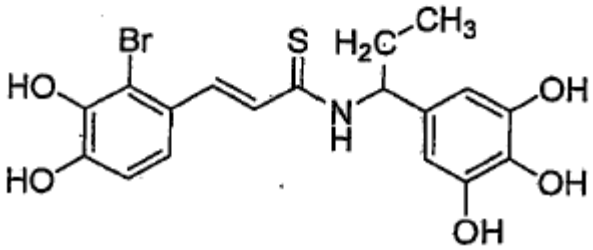
13b



14



15 y



16.

Aunque las fórmulas 1-16 están dibujadas en una configuración específica, se indica explícitamente que los compuestos de la presente invención engloban todos los isómeros estructurales y geométricos que incluyen isómeros cis, trans, E y Z e isómeros ópticos, independientemente en cada aparición.

Definiciones químicas

Un grupo “alquilo” se refiere a cualquier hidrocarburo alifático saturado, que incluye grupos alquilo de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos. En una realización, el grupo alquilo tiene 1-12 carbonos designados aquí alquilo C_1-C_{12}. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-6 carbonos designados aquí alquilo C_1-C_6. En otra realización, el grupo alquilo tiene 1-4 carbonos designados aquí alquilo C_1-C_4. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxi, alcoxi carbonilo, amido, alquilamido, dialquilamido, nitro, amino, alquilamino, dialquilamino, carboxilo, tio y tioalquilo.

Un grupo “alquenilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono que incluye grupos alquenilo de cadena lineal, cadena ramificada y cíclicos. En una realización, el grupo alquenilo tiene 2-8 átomos de carbono designados aquí alquenilo C_2-C_8. En otra realización, el grupo alquenilo tiene 2-6 átomos de carbono en la cadena designados aquí alquenilo C_2-C_6. Grupos alquenilo a modo de ejemplo incluyen

etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, ciclohexil-butenilo y decenilo. El grupo alquenilo pueden estar sin sustituir o sustituido mediante átomos de carbono disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente en este documento para alquilo.

Un grupo “alquinilo” se refiere a un grupo de hidrocarburo alifático que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono que incluye cadena lineal y cadena ramificada. En una realización, el grupo alquinilo tiene 2-8 átomos de carbono en la cadena designados aquí alquinilo C_2-C_8. En otra realización, el grupo alquinilo tiene 2-6 átomos de carbono en la cadena designados aquí alquinilo C_2-C_6. Grupos alquinilo a modo de ejemplo incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, 2-butinilo, 3-metilbutinilo, n-pentinilo, heptinilo, octinilo y decinilo. El grupo alquinilo puede estar sin sustituir o sustituido mediante átomos de carbono disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente en este documento para alquilo.

El término “cicloalquilo C_3-C_7”, usado en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a cualquier grupo monocíclico o policíclico saturado o insaturado (por ejemplo, cicloalquenilo, cicloalquinilo). Ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Ejemplos no limitantes de grupos cicloalquenilo incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y similares. El grupo cicloalquilo puede estar sin sustituir o sustituido con uno cualquiera o más de los sustituyentes definidos anteriormente para alquilo. Similarmente, el término “cicloalquileno” significa un cicloalquilo bivalente, como se ha definido anteriormente, en el que el radical cicloalquilo está unido en dos posiciones que conectan juntas dos grupos adicionales separados.

El término “arilo”, usado en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a un sistema de anillos aromáticos que contiene de 6-14 átomos de carbono del anillo. El anillo de arilo puede ser un monocíclico, bicíclico, tricíclico y similares. Ejemplos no limitantes de grupos arilo son fenilo, naftilo que incluye 1-naftilo y 2-naftilo, y similares. El grupo arilo puede estar sin sustituir o sustituido mediante átomos de carbono disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente en este documento para alquilo.

El término “heteroarilo”, usado en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a un sistema heteroaromático que contiene al menos un anillo heteroaromático en el que el átomo está seleccionado de nitrógeno, azufre y oxígeno. El heteroarilo contiene 5 o más átomos de anillo. El grupo heteroarilo puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico y similares. También están incluidos en esta definición los anillos benzoheterocíclicos. Si el nitrógeno es un átomo del anillo, la presente invención también contempla los N-óxidos de los heteroarilos que contienen nitrógeno. Ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen tienilo, benzotienilo, 1-naftotienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, isoquinolilo, quinolilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbolinilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo y similares. El grupo heteroarilo puede estar sin sustituir o sustituido mediante átomos disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente en este documento para alquilo.

El término “anillo heterocíclico” o “heterociclilo” usado en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a anillos de cinco miembros a ocho miembros que tienen 1 a 4 heteroátomos, tales como oxígeno, azufre y/o nitrógeno, en particular nitrógeno, tanto solos como conjuntamente con átomos de anillo de azufre o oxígeno. Estos anillos de cinco miembros a ocho miembros pueden estar saturados, completamente insaturados o parcialmente insaturados, prefiriéndose anillos completamente saturados. Anillos heterocíclicos preferidos incluyen piperidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, piperazinilo, indolinilo, dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, dihidrotiofenilo, tetrahidrotiofenilo, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, dihidrotiazolilo y similares. El grupo heterociclilo puede estar sin sustituir o sustituido mediante átomos disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente en este documento para alquilo.

El término “acilo”, como se usa en el presente documento, engloba grupos tales como, pero no se limitan a, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoílo, pivaloílo, hexanoílo, heptanoílo, octanoílo, nonanoílo, decanoílo, undecanoílo, dodecanoílo, benzoílo y similares. Grupos acilo actualmente preferidos son acetilo y benzoílo.

Un grupo “hidroxi” se refiere a un grupo OH. Un grupo “alcoxi” se refiere a un grupo -O-alquilo en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente.

Un grupo “tio” se refiere a un grupo -SH. Un grupo “alquiltio” se refiere a un grupo -SR en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente.

Un grupo “amino” se refiere a un grupo NH_2. Un grupo alquilamino se refiere a un grupo -NHR en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente. Un grupo dialquilamino se refiere a un grupo -NRR' en el que R y R' son alquilo como se ha definido anteriormente.

Un grupo “amido” se refiere a un grupo $-C(O)NH_2$. Un grupo alquilamido se refiere a un grupo -C(O)NHR en el que R es alquilo como se ha definido anteriormente. Un grupo dialquilamido se refiere a un grupo -C(O)NRR' en el que R y R' son alquilo como se ha definido anteriormente.

Un grupo “tioamida” se refiere a un grupo -C(S)NHR en el que R es tanto alquilo, arilo, alquilarilo como H.

Un grupo “polioxialquileno” se refiere a un grupo $(CH_2CH_2O)_nH$ en el que n=1-20. Grupos polioxialquileno actualmente preferidos son polietilenglicol (PEG) y polipropilenglicol.

El término “halógeno” o “halo”, como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo. El término “haloalquilo” se refiere a un grupo alquilo que tiene algunos o todos de los hidrógenos independientemente sustituidos con un grupo halógeno que incluye, pero no se limita a, triclorometilo, tribromometilo, trifluorometilo, triyodometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo, bromometilo, clorometilo, fluorometilo, yodometilo y similares.

Ejemplos de grupos funcionales que dan lugar a hidroxilo tras la hidrólisis incluyen, pero no se limitan a, ésteres, anhídridos, carbamatos, carbonatos y similares. Por ejemplo, cuando cualquiera de R^1, R^2, R^5 o R^6 es un grupo acilo (COR), el grupo funcional resultante es un éster (OCOR). Cuando cualquiera de R^1, R^2, R^5 o R^6 es un grupo amida (CONHR), el grupo funcional resultante es un carbamato (OCONHR). Cuando cualquiera de R^1, R^2, R^5 o R^6 es un grupo carboxilato (COOR), el grupo funcional resultante es un carbonato (OCOOR).

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención se contemplan, tanto en mezcla como en forma pura o sustancialmente pura. Estos compuestos pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos. Por consiguiente, los compuestos pueden existir en formas enantioméricas o diaestereoméricas o en mezclas de las mismas. La presente invención contempla el uso de cualquier racemato (es decir, mezclas que contienen cantidades iguales de cada enantiómero), mezclas enantioméricamente enriquecidas (es decir, mezclas enriquecidas en un enantiómero), enantiómeros o diaestereómeros puros, o cualquier mezcla de los mismos. Los centros quirales pueden designarse R o S o R,S o d,D,1,L o d,l, D,L. Además, varios de los compuestos de la presente invención contienen uno o más dobles enlaces. La presente invención pretende englobar todos los isómeros estructurales y geométricos que incluyen isómeros cis, trans, E y Z e isómeros ópticos, independientemente en cada aparición. Las tioamidas de la presente invención se producen en dos formas isoméricas conocidas como atropisómeros, debido a la rotación impedida alrededor del enlace tioamida. Estos isómeros pueden convertirse entre sí en disolución y las relaciones pueden variar en condiciones diferentes que incluyen temperatura, pH, disolvente, concentración etc. Si la interconversión es lenta, los dos isómeros se dibujan por separado. Aunque las fórmulas 1-7, 10-11 y 14-16 se dibujan en una geometría, debe entenderse que estos compuestos engloban todos los isómeros geométricos.

Dentro del alcance de la presente invención están compuestos intermedios producidos en los procesos de preparación de los compuestos de la presente invención. Específicamente, se consideran una parte de la presente invención los compuestos intermedios que están englobados por la estructura de fórmula 1 que incluyen, pero no se limitan a, los compuestos f, i, 1, o, r, t, t', v, y, ab, ab', ah, ah', al, ao, ar y ar', y usos terapéuticos de los mismos, por ejemplo, para tratar cáncer.

Uno o más de los compuestos de la invención pueden estar presentes como una sal. El término “sal” engloba tanto sales de adición básicas como de ácido, que incluyen, pero no se limitan a, sales de carboxilato o sales con nitrógenos de amina, e incluyen sales formadas con los aniones y cationes orgánicos e inorgánicos tratados más adelante. Adicionalmente englobados por el término están sales formadas por reacciones ácido-base estándar con grupos básicos (tales como grupos amino) y ácidos orgánicos o inorgánicos. Tales ácidos incluyen clorhídrico, fluorhídrico, trifluoroacético, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, múcico, D-glutámico, D-canfórico, glutárico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, sórbico, pícrico, benzoico, cinámico y similares.

El término “catión orgánico o inorgánico” se refiere a contraiones para el anión carboxilato de una sal de carboxilato. Los contraiones se eligen de los metales alcalinos y alcalinotérreos (tales como litio, sodio, potasio, bario, aluminio y calcio); amonio y mono-, di- y tri-alquilaminas tales como trimetilamina, ciclohexilamina; y los cationes orgánicos tales como dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil)amonio, feniletilbencilamonio, dibenciletilendiamonio y cationes similares. Véase, por ejemplo, Berge et al., J. Pharm. Sci. (1977), 66:1-19. Otros cationes englobados por el término anterior incluyen la forma protonada de procaína, quinina y N-metilglucosamina. Además, también se contempla cualquier forma de ión bipolar de los presentes compuestos formados por un ácido carboxílico y un grupo amino.

La presente invención también incluye solvatos de cualquiera de los compuestos representados por la fórmula 1, 2 ó 3 o cualquiera de compuestos 4-16 y sales de los mismos. “Solvato” significa una asociación física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de enlace iónico y covalente, que incluye enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislarse. “Solvato” engloba tanto solvatos en fase de disolución como aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. “Hidrato” es un solvato en el que la molécula de disolvente es agua.

La presente invención también incluye polimorfos de cualquiera de los compuestos representados por la fórmula 1, 2 ó 3 o cualquiera de los compuestos 4-16 y sales de los mismos. El término “polimorfo” se refiere a un estado cristalino particular de una sustancia, que puede caracterizarse por propiedades físicas particulares tales como

difracción de rayos X, espectros de IR, punto de fusión y similares.

Uso terapéutico

La presente invención proporciona compuestos y composiciones eficaces en modular la señalización de proteínas cinasas. Estos compuestos y composiciones son potencialmente útiles en el tratamiento de enfermedades asociadas a actividad o señalización alterada o anormal de proteínas cinasas tales como actividad o señalización potenciada de proteínas cinasas.

Así, en una realización, la presente invención proporciona un método para inhibir la transducción de señales mediada por una proteína cinasa (PK) en una célula que comprende poner en contacto la célula con una cantidad inhibidora eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 4-16.

En otra realización, la presente invención proporciona un método para inhibir la proliferación celular que comprende poner en contacto las células con una cantidad inhibidora eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 o al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 4-16.

La presente invención proporciona además un método para inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con proteínas cinasas (PK) en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 4-16. En otra realización, el método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 4-16 y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable

La presente invención proporciona además un método para inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con la señalización por un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R) y/o sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1) en un sujeto que comprende la etapa de administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 4-16. En otra realización, el método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 4-16; y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además el uso de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 o al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 4-16 para la preparación de un medicamento para inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con proteínas cinasas (PK) en un sujeto. Adicionalmente se proporciona el uso de estos compuestos para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno relacionado con la señalización por un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R) y/o sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1). Realizaciones adicionales son el uso de al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 o al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 4-16 para la preparación de un medicamento para inhibir la transducción de señales mediada por una proteína cinasa (PK). Adicionalmente, estos compuestos son útiles para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación celular.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3 o al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 4-16 en cantidad terapéuticamente eficaz y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable son útiles para inhibir, tratar o prevenir un trastorno seleccionado de un trastorno proliferativo de células, un trastorno metabólico, trastorno inflamatorio y un trastorno fibrótico. Cada posibilidad representa una realización separada de la invención. En una realización actualmente preferida, las composiciones farmacéuticas son útiles para inhibir, tratar o prevenir cáncer y para inhibir la proliferación celular.

Una “proteína cinasa” (PK) es una proteína que pertenece a una familia de enzimas que transfieren el γ-fosfato de ATP y lo unen covalentemente a uno de los tres aminoácidos que tienen un grupo hidroxilo libre sobre las proteínas de sustrato. La mayoría de las cinasas actúan sobre tanto la serina como la treonina, otras actúan sobre la tirosina, y varias (cinasas de especificidad doble) actúan sobre las tres. Las PK participan en una variedad de procesos celulares clave, que incluyen transducción de señales y regulación del crecimiento. Una proteína cinasa, como se usa en el presente documento, se refiere a una cinasa de receptor (RK), además de a cinasa celular (CK o cinasa no de receptor). Así, los compuestos de la presente invención son eficaces en inhibir tanto las proteínas cinasas de receptor como de no receptor o señalización de las mismas.

Una tirosina cinasa celular (CTK o tirosina cinasa de no receptor) es una proteína intracelular que participa en la transducción de señales dentro de la célula, que incluye la transducción de señales al núcleo. Ejemplos de CTK son la familia Src de oncoproteínas. Una tirosina cinasa de receptor (RTK) es una proteína transmembrana que participa

en las rutas de señalización de transmembrana. La actividad biológica predominante de algunas tirosina cinasas de receptor es la estimulación del crecimiento y proliferación celular, mientras que otras tirosina cinasas de receptor participan en detener el crecimiento y promover la diferenciación. Las RTK incluyen, pero no se limitan a, los receptores para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), insulina, factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF).

El término “trastorno relacionado con proteínas cinasas”, como se usa en el presente documento, se refiere a un trastorno caracterizado por actividad o señalización de PK anormal o alterada. Actividad o señalización anormal o alterada se refiere adicionalmente a tanto (i) actividad de PK elevada o reducida o niveles que conducen a proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular anormal; como (ii) cualquier aumento o disminución en la actividad o niveles de moléculas aguas abajo a la PK que producen la señalización anómala de dicha PK. Actividad en exceso de PK se refiere a tanto la expresión en exceso de dichas PK en células que normalmente no expresan PK, como a la elevada expresión de PK que conduce a proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseado. Además, la actividad en exceso de PK también puede referirse a la amplificación del gen que codifica una PK particular o producción de un nivel de actividad de PK que puede correlacionarse con proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. La actividad en exceso también puede ser el resultado de activación independiente de ligando o constitutiva como resultado de mutaciones tales como deleciones de un fragmento de una PK responsable de la unión del ligando. La actividad en exceso también puede ser el resultado de la desregulación de niveles de ligando y la disponibilidad para la unión y regulación de la actividad de PK. Alternativamente, la actividad de PK elevada o disminuida anómala puede producir pérdida de la regulación aguas arriba de dicha PK, cambios en la localización de PK o sus interacciones con moléculas de señalización adicionales. Además, la disminución de la expresión de PK puede conducir a reducciones no deseadas en la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. Como se ha definido anteriormente, el trastorno puede caracterizarse adicionalmente por transducción de señales anormal o alterada mediada por una PK. Señalización anormal o alterada se refiere adicionalmente a cambios en la actividad o niveles de moléculas aguas abajo a la PK que produce la señalización anómala mediada por dicha PK (por ejemplo, un aumento o disminución en la actividad de IRS1 que conduce a la señalización de IGF1R anómala).

Así, en una realización, la presente invención se refiere a preparaciones que contienen al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 4-16, que modulan la transducción de señales de la actividad de PK afectando la actividad de las proteínas cinasas e interfiriendo con las rutas de transducción de señales mediada por tales proteínas.

Ejemplos de trastornos relacionados con proteína cinasas son trastornos proliferativos de células, trastornos metabólicos o trastorno fibróticos e inflamación.

Ejemplos de trastornos proliferativos de células que están mediados por la actividad, activación o señalización de proteínas cinasas son cáncer, psoriasis, nefropatía diabética, trastornos proliferativos de vasos sanguíneos y trastornos proliferativos de células mesangiales.

El cáncer es un trastorno en el que una población de células se ha vuelto, en grados variables, insensible a los mecanismos de control que normalmente gobiernan la proliferación y diferenciación. Cáncer se refiere a diversos tipos de neoplasias y tumores malignos, que incluyen metástasis a sitios diferentes. Ejemplos no limitantes de cánceres que pueden tratarse por cualquier de los compuestos representados por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o cualquiera de los compuestos 4-16, son cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de piel, melanoma, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer de vejiga, sarcoma de Ewing, linfoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de huesos, cáncer de hígado y cáncer de tiroides que presentan actividad de PK y señalización de PK alteradas. Ejemplos específicos de cánceres que los compuestos de la presente invención son eficaces en tratar o prevenir son: adenocarcinoma, tumor de las glándulas suprarrenales, ameloblastoma, tumor anaplásico, carcinoma anaplásico de célula de tiroides, angiofibroma, angioma, angiosarcoma, apudoma, argentafinoma, arrenoblastoma, célula de tumor ascítico, tumor ascítico, astroblastoma, astrocitoma, ataxia-telangiectasia, mixoma auricular, carcinoma de células basales, cáncer de huesos, tumor de huesos, glioma del tronco encefálico, tumor cerebral, cáncer de mama, linfoma de Burkitt, carcinoma, astrocitoma cerebeloso, cáncer de cuello uterino, angioma de cereza, colangiocarcinoma, un colangioma, condroblastoma, condroma, condrosarcoma, corioblastoma, coriocarcinoma, cáncer de colon, leucemia linfoblástica aguda común, craneofaringioma, cistocarcinoma, cistofibroma, cistoma, citoma, carcinoma ductal *in situ*, papiloma ductal, disgerminoma, encefaloma, carcinoma endometrial, endotelioma, ependimoma, epitelioma, eritroleucemia, sarcoma de Ewing, linfoma extranodal, sarcoma felino, fibroadenoma, fibrosarcoma, cáncer folicular de la tiroides, ganglioglioma, gastrinoma, glioblastoma multiforme, glioma, gonadoblastoma, hemangioblastoma, hemangioendotelioblastoma, hemangioendotelioma, hemangiopericitoma, hematolinfangioma, hemocitoblastoma, hemocitoma, leucemia de células pilosas, hamartoma, hepatocarcinoma, carcinoma hepatocelular, hepatoma, histoma, enfermedad de Hodgkin, hipernefroma, cáncer infiltrante, carcinoma de células ductales infiltrante, insulinoma, angiofibroma juvenil, sarcoma de Kaposi, tumor de riñón, linfoma de células grandes, leucemia, leucemia crónica, leucemia aguda, lipoma, cáncer de hígado, metástasis al hígado, carcinoma de Lucke, linfadenoma,

linfangioma, leucemia linfocítica, linfoma linfocítico, linfocitoma, linfoedema, linfoma, cáncer de pulmón, mesotelioma maligno, teratoma maligno, mastocitoma, meduloblastoma, melanoma, meningioma, mesotelioma, cáncer metastásico, neuroma de Morton, mieloma múltiple, mieloblastoma, leucemia mieloide, mielolipoma, mieloma, mioblastoma, mixoma, carcinoma nasofaríngeo, nefroblastoma, neuroblastoma, neurofibroma, neurofibromatosis, neuroglioma, neuroma, linfoma no Hodgkin, oligodendroglioma, glioma óptico, osteocondroma, sarcoma osteogénico, osteosarcoma, cáncer de ovario, enfermedad de Paget del pezón, tumor de Pancoast, cáncer pancreático, feocromocitoma, feocromocitoma, plasmacitoma, tumor cerebral primario, progonoma, prolactinoma, carcinoma de células renales, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, rabdosarcoma, tumor sólido, sarcoma, tumor secundario, seminoma, cáncer de piel, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células escamosas, hemangioma de fresa, linfoma de linfocitos T, teratoma, cáncer testicular, timoma, tumor trofoblástico, schwannoma vestibular tumorigénico, tumor de Wilm, o una combinación de los mismos.

Trastornos proliferativos de los vasos sanguíneos se refieren a trastornos antiogénicos y vasculogénicos que generalmente producen proliferación anormal de vasos sanguíneos. La formación y extensión de los vasos sanguíneos, o vasculogénesis y angiogénesis, respectivamente, desempeñan funciones importantes en una variedad de procesos fisiológicos tales como desarrollo embrionario, formación del cuerpo lúteo, cicatrización y regeneración de órganos, además de una función esencial en el desarrollo de cáncer. Otros ejemplos de trastornos de proliferación de los vasos sanguíneos incluyen artritis y enfermedades oculares tales como retinopatía diabética, reestenosis, retinopatías y aterosclerosis.

Trastornos proliferativos de células mesangiales se refieren a trastornos provocados por la proliferación anormal de células mesangiales. Los trastornos proliferativos mesangiales incluyen diversas enfermedades renales humanas tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis maligna, síndromes de microangiopatía trómbica, rechazo de trasplante y glomerulopatías. A este respecto, PDGFR participa en el mantenimiento de la proliferación de células mesangiales.

Los trastornos metabólicos que participan en la actividad y/o señalización de PK anormal incluyen, pero no se limitan a, psoriasis, diabetes mellitus, cicatrización, inflamación y enfermedades neurodegenerativas. Por ejemplo, la señalización de EGFR participa en la cicatrización de la córnea y dérmica. Defectos en la señalización de insulina-R y de receptores de IGF-1 participan en diabetes mellitus tipo II.

Trastornos fibróticos se refiere a la formación anormal de matrices extracelulares. Ejemplos de trastornos fibróticos incluyen cirrosis hepática y trastornos proliferativos de células mesangiales. La cirrosis hepática se caracteriza por el aumento en los constituyentes de la matriz extracelular que producen la formación de una cicatriz hepática.

La presente invención proporciona además un método para inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con la señalización por un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R) y/o sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1). Los datos de modelos experimentales y estudios de la población han implicado que el sistema de IGF-1 participa en la patogénesis de muchos cánceres humanos diferentes, que incluyen cáncer de mama, próstata, pulmón y colon (revisado en Ryan et al., The Oncologist (2008),13: 16-24). También hay varias líneas de evidencia de que la desregulación del sistema de IGF-1 y la potenciada activación de IGF-1R participan en la resistencia a ciertas terapias contra el cáncer, que incluyen quimioterapia citotóxica, agentes hormonales, terapias biológicas y radiación.

El sustrato 1 del receptor de insulina (IRS-1) es un constituyente de la ruta de señalización de IGF-1R, y se ha mostrado que es un mediador clave en su función en la transformación maligna (revisado en Baserga, Exp. Cell Res. (2009), 315(5): 727-732).

Sin desear quedar ligado a mecanismo o teoría particular alguno, se contempla que los compuestos desvelados en el presente documento son útiles como inhibidores de la señalización de IGF1-R y/o señalización de IRS-1, siendo así altamente potentes en el tratamiento o prevención de diferentes tipos de cáncer, tanto como un único agente terapéutico como un potenciamiento de terapias existentes. La inhibición de la señalización de IRS-1 es beneficiosa para el tratamiento de diversos cánceres en los que se ha mostrado que participa IGF1R, además de para el tratamiento de otros tipos de cánceres, que son independientes de IGF1R.

El término “tratar”, como se usa en el presente documento, se refiere a anular, inhibir, ralentizar o invertir la progresión de una enfermedad, mejorar síntomas clínicos de una enfermedad o prevenir la aparición de síntomas clínicos de una enfermedad. El término “prevenir” se define en el presente documento como la exclusión de que un sujeto adquiera un trastorno o enfermedades.

El término “tratamiento del cáncer”, en el contexto de la presente invención, incluye al menos uno de los siguientes: una disminución en la tasa de crecimiento del cáncer (es decir, el cáncer todavía crece pero a una tasa menor); cese del crecimiento del crecimiento canceroso, es decir, enlentecimiento del crecimiento tumoral, y, en casos preferidos, el tumor disminuye o se reduce en tamaño. El término también incluye reducción en el número de metástasis, reducción en el número de nuevas metástasis formadas, ralentizamiento de la progresión del cáncer de una fase a la otra y una disminución en la angiogénesis inducida por el cáncer. En los casos más preferidos, el tumor se elimina

totalmente. Adicionalmente se incluye en este término alargar el periodo de supervivencia del sujeto que recibe el tratamiento, alargar el tiempo de progresión de las enfermedades, regresión tumoral y similares.

El término “administrar”, como se usa en el presente documento, se refiere a poner en contacto un compuesto de la presente invención, afectando así la actividad, activación o señalización de la cinasa tanto directamente; es decir, interaccionando con la propia cinasa, como indirectamente; es decir, interaccionando con otra molécula de la que depende la actividad de señalización de la enzima. Como se usa en el presente documento, la administración puede llevarse a cabo *in vitro*, es decir, en un tubo de ensayo, o *in vivo,* es decir, en células o tejidos de organismos vivos, por ejemplo, seres humanos. En una realización, la presente invención engloba administrar los compuestos de la presente invención a un sujeto.

El término “inhibición de la proliferación celular”, como se usa en el presente documento, se refiere a la inhibición de células anormales, preferentemente células cancerosas expresada como una disminución en al menos uno de los siguientes: número de células (debido a muerte celular que puede ser necrótica, apoptósica o cualquier otro tipo de muerte celular o combinaciones de las mismas) en comparación con control; disminución en las tasas de crecimiento de células, es decir, el número total de células puede aumentar pero a un nivel menor o a una tasa menor que el aumento en el control; disminución en la invasividad de células (como se determina, por ejemplo, por ensayo en agar blando) en comparación con control, aunque su número total no haya cambiado; progresión de un tipo de célula menos diferenciado a un tipo de célula más diferenciado; una desaceleración en la transformación neoplásica; o alternativamente el ralentizamiento de la progresión de las células cancerosas de una fase a la siguiente.

El término “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto que se administra que proporciona un efecto terapéutico para una afección dada y pauta de administración, específicamente una cantidad que alivia de algún modo uno o más de los síntomas del trastorno que está tratándose. Dosis terapéuticas eficaces para cualquier compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o cualquiera de los compuestos 4-16 descritos en el presente documento, pueden estimarse inicialmente a partir de cultivo celular y/o un modelo animal. Una dosis puede formularse en un modelo animal, y esta dosis puede usarse para determinar con más precisión dosis útiles en seres humanos.

El término “cantidad inhibidora eficaz” se refiere a la cantidad de un compuesto que se administra que inhibe de algún modo la proteína cinasa con la que se pone en contacto.

Composiciones farmacéuticas:

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto representado por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o al menos un compuesto seleccionado de los compuestos 4-16, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en el presente documento, “composición farmacéutica” significa cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de la presente invención, junto con diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvante y/o vehículos adecuados. Tales composiciones son líquidos o formulaciones liofilizadas o secadas de otro modo e incluyen diluyentes de diverso contenido de tampón (por ejemplo, Tris-HCI, acetato, fosfato), pH y fuerza iónica, aditivos tales como albúmina o gelatina para prevenir la absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, polietilenglicerol), antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico, metabisulfito de sodio), conservantes (por ejemplo, Thimerosal, alcohol bencílico, parabenos), sustancias de relleno o modificadores de la tonicidad (por ejemplo, lactosa, manitol), unión covalente de polímeros tales como polietilenglicol a la proteína, complejación con iones metálicos, o incorporación del material en o sobre preparaciones en partículas de compuestos poliméricos tales como ácido poliláctico, ácido poliglicólico, hidrogeles, etc., o sobre liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilaminares o multilaminares, fantasmas de los eritrocitos o esferoplastos. Tales composiciones influirán en el estado físico, solubilidad, estabilidad, tasa de liberación *in vivo* y tasa de eliminación *in vivo*. Las composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen formulación en depósitos lipófilos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites).

Adicionalmente comprendidos por la invención son composiciones en partículas recubiertas con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas). Otras realizaciones de las composiciones de la invención incorporan formas en partículas, recubrimientos protectores, inhibidores de la proteasa o potenciadores de la permeación para diversas vías de administración, que incluyen parenteral, pulmonar, nasal y oral. En una realización, la composición farmacéutica se administra parenteralmente, paracanceralmente, transmucosamente, transdérmicamente, intramuscularmente, intravenosamente, intradérmicamente, subcutáneamente, intraperitonealmente, intraventricularmente, intracranealmente o intratumoralmente.

Además, como se usa en el presente documento, los “vehículos farmacéuticamente aceptables” son muy conocidos para aquellos expertos en la materia e incluyen, pero no se limitan a, tampón fosfato 0,01-0,1 M y preferentemente 0,05 M o solución salina al 0,8 %. Adicionalmente, tales vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser disoluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Ejemplos de disolventes no acuosos son

propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Vehículos acuosos incluyen agua, disoluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas, que incluyen solución salina y medios tamponados.

Vehículos parenterales incluyen disolución de cloruro sódico, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro sódico, Ringer con lactato o aceites no volátiles. Vehículos intravenosos incluyen reforzadores de fluidos y de nutrientes, reforzadores de electrolitos tales como aquellos basados en dextrosa de Ringer y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos tales como, por ejemplo, antimicrobianos, antioxidantes, agentes quelantes, gases inertes y similares.

Composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen formulación en depósitos lipófilos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites). También están comprendidas por la invención composiciones en partículas recubiertas con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas) y el compuesto acoplado a anticuerpos dirigidos contra receptores específicos de tejido, ligandos o antígenos o acoplados a ligandos de receptores específicos de tejido.

Otras realizaciones de las composiciones de la invención incorporan formas en partículas, recubrimientos protectores, inhibidores de la proteasa o potenciadores de la permeación para diversas vías de administración, que incluyen parenteral, pulmonar, nasal y oral.

Los compuestos modificados por la unión covalente de polímeros solubles en agua tales como polietilenglicol, copolímeros de polietilenglicol y polipropilenglicol, carboximetilcelulosa, dextrano, poli(alcohol vinílico), polivinilpirrolidona o poliprolina son conocidos por presentar semividas sustancialmente más largas en sangre tras la inyección intravenosa que los compuestos sin modificar correspondientes. Tales modificaciones también pueden aumentar la solubilidad del compuesto en disolución acuosa, eliminar la agregación, potenciar la estabilidad física y química del compuesto, y reducir enormemente la inmunogenicidad y reactividad del compuesto. Como resultado, la actividad biológica *in vivo* deseada puede lograrse por la administración de tales aductos de polímero-compuesto menos frecuentemente o en dosis menores que con el compuesto sin modificar.

En otra realización más, la composición farmacéutica puede administrarse en un sistema de liberación controlada. Por ejemplo, el agente puede administrarse usando infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otros modos de administración. En una realización, puede usarse una bomba (véase, por ejemplo, Saudek et al., N. Engl. J. Med. (1989), 321:574-579). En otra realización, pueden usarse materiales poliméricos. En otra realización más, un sistema de liberación controlada puede disponerse en proximidad a la diana terapéutica, es decir, el cerebro, requiriendo así solo una fracción de la dosis sistémica (véase, por ejemplo, Goodson, Medical Applications of Controlled Release, arriba (1984), 2:115-138). Preferentemente, un dispositivo de liberación controlada se introduce en un sujeto en proximidad del sitio de activación inmunitaria inapropiada o un tumor. Otros sistemas de liberación controlada se tratan en la revisión por Langer, Science (1990), 249:1527-1533.

La preparación farmacéutica puede comprender uno o más de los compuestos representados por la estructura de fórmula 1, 2 ó 3, o cualquiera de los compuestos 4-16, o puede incluir además un vehículo farmacéuticamente aceptable, y puede estar en forma sólida o líquida tal como comprimidos, polvos, cápsulas, pellas, disoluciones, suspensiones, elixires, emulsiones, geles, cremas o supositorios, que incluyen supositorios rectales y uretrales. Vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen gomas, almidones, azúcares, materiales celulósicos y mezclas de los mismos. La preparación farmacéutica que contiene el modulador selectivo de los receptores de andrógenos puede administrarse a un sujeto, por ejemplo, por implantación subcutánea de una pella; en otra realización, la pella proporciona la liberación controlada del modulador selectivo de los receptores de andrógenos durante un periodo de tiempo. La preparación también puede administrarse por inyección intravenosa, intrarterial o intramuscular de una preparación líquida, administración por vía oral de una preparación líquida o sólida, o por administración tópica. La administración también puede llevarse a cabo por uso de un supositorio rectal o un supositorio uretral.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse por procesos conocidos de disolución, mezcla, granulación o formación de comprimidos. Para administración por vía oral, los moduladores selectivos de los receptores de andrógenos o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos y similares se mezclan con aditivos habituales para este fin, tales como vehículos, estabilizadores o diluyentes inertes, y se convierten por métodos habituales en una forma adecuada de administración, tal como comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura o blanda, disoluciones acuosas, alcohólicas o aceitosas. Ejemplos de vehículos inertes adecuados son bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa o almidón de maíz en combinación con aglutinantes tales como goma arábiga, almidón de maíz, gelatina, o con agentes disgregantes tales como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, o con un lubricante tal como ácido esteárico o estearato de magnesio.

Ejemplos de vehículos o disolventes aceitosos adecuados son aceites vegetales o animales tales como aceite de girasol o aceite de hígado de bacalao. Las preparaciones pueden efectuarse tanto como gránulos secos o como húmedos. Para administración parenteral (inyección subcutánea, intravenosa, intrarterial o intramuscular), los compuestos de la presente invención o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, hidratos y

similares se convierten en una disolución, suspensión o emulsión, si se desea con las sustancias habituales y adecuadas para este fin, por ejemplo, solubilizantes u otros auxiliares. Ejemplos son líquidos estériles tales como agua y aceites, con o sin la adición de un tensioactivo, y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Aceites ilustrativos son aquellos de origen de petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja o aceite mineral. En general, agua, solución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcar relacionadas, y glicoles tales como propilenglicoles o polietilenglicoles, son vehículos líquidos preferidos, particularmente para disoluciones inyectables.

La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo es muy entendida en la materia. Normalmente, tales composiciones se preparan como aerosoles del polipéptido administrado a la nasofaringe o como inyectables, bien como disoluciones líquidas o bien como suspensiones, sin embargo, también pueden prepararse formas sólidas adecuadas para disolución en, o suspensión en, líquido antes de la inyección. La preparación también puede emulsionarse. El componente terapéutico activo se mezcla frecuentemente con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el principio activo. Excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol, o similares y combinaciones de los mismos.

Además, si se desea, la composición puede contener cantidades menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes de tamponamiento del pH, que potencian la eficacia del principio activo.

Un componente activo puede formularse en la composición como formas de sal farmacéuticamente aceptable neutralizadas. Sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales de adición de ácido (formadas con los grupos amino libres del polipéptido o molécula de anticuerpo), que se forman con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos clorhídrico o fosfórico, o tales ácidos orgánicos como acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares. Las sales formadas a partir de los grupos carboxilo libres también pueden derivarse de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, hidróxidos de sodio, potasio, amonio, calcio o férrico, y bases orgánicas tales como isopropilamina, trimetilamina, 2-etilaminoetanol, histidina, procaína y similares.

Para administración tópica a las superficies del cuerpo usando, por ejemplo, cremas, geles, gotas y similares, los compuestos de la presente invención, o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, hidratos y similares, se preparan y aplican como disoluciones, suspensiones o emulsiones en un diluyente fisiológicamente aceptable con o sin un vehículo farmacéutico.

En otra realización, el compuesto activo puede administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (véase, por ejemplo, Langer, Science (1990), 249: 1527-1533; Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer (1989), Lopez-Berestein and Fidler (eds.), Liss, NY, 353-365).

Debe observarse que el término “y” o el término “o” se emplean generalmente en su sentido que incluye “y/o”, a menos que el contenido dicte claramente de otro modo.

Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar más completamente ciertas realizaciones de la invención. Sin embargo, no deben interpretarse de ninguna forma como limitantes del amplio alcance de la invención. Un experto en la materia puede idear fácilmente muchas variaciones y modificaciones de los principios desvelados en el presente documento sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplo 1: Síntesis - Procedimientos generales

Los procedimientos generales para la síntesis de los compuestos 4-16 se desvelan en el presente documento a continuación:

Procedimiento general I para la síntesis de ácidos cinámicos por condensación de Knoevenagel

Se añadió una cantidad catalítica de piperidina (0,2 equiv.) a una disolución de un benzaldehído (1 equiv.) y ácido malónico (1,5 equiv.) en piridina (4 ml/mmol de aldehído). La mezcla de reacción se calentó a 120 ºC durante 6 horas. La disolución se enfrió a 0 ºC y se añadió gota a gota HCl concentrado a pH <3. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida dando el ácido cinámico correspondiente.

Procedimiento general II para la síntesis de amidas mediante cloruros de ácido

A una disolución enfriada del ácido cinámico (1 equiv.) en CH_2Cl_2 se añadió cloruro de oxalilo (4 equiv.) y la disolución se agitó durante 1-2 horas a temperatura ambiente. El exceso de cloruro de oxalilo se separó por destilación y la mezcla se evaporó a sequedad. El residuo se disolvió en CH_2Cl_2 y se añadió gota a gota a una disolución enfriada de la bencilamina (0,9 equiv.) y Et_3N (4 equiv.) en CH_2Cl_2. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (hasta que la CCF indicó la desaparición de la amina) y a continuación se trató con agua. El CH_2Cl_2 se evaporó a presión reducida y el residuo se filtró y se lavó con acetato de etilo. El filtrado se extrajo dos veces con acetato de etilo y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y

el disolvente se evaporó dando un sólido marrón. El sólido en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo/ hexanos) dando la amida.

Procedimiento general III para la síntesis de amidas mediante acoplamiento a DCC

A una disolución enfriada (baño de hielo) del ácido cinámico (1 equiv.) en DMF (5 ml/mmol) se añadió HOBt (1,1 equiv.), seguido de DCC (1,0 equiv.). La disolución se agitó durante 15 minutos y se añadió una disolución de la bencilamina (1 equiv.) en DMF (3 ml/mmol) en una porción. Después de 5 minutos se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La suspensión resultante se filtró y el filtrado se vertió en un embudo de decantación que contenía agua (100 ml). La mezcla se extrajo tres veces con éter dietílico. Las fracciones de éter combinadas se lavaron con agua, 3 % de K_2CO_3, HCl 1 M, agua y salmuera. La fracción de éter se secó sobre Na_2SO_4. La filtración y evaporación del disolvente dio el producto en bruto que se purificó adicionalmente por cromatografía en columna sobre gel de sílice.

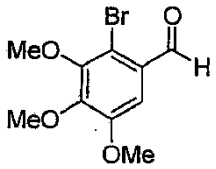
Procedimiento general IV para la síntesis de tioamidas

Se sometieron a reflujo en tolueno la amida (1 equiv.) y el reactivo de Lawesson (0,55 equiv.) durante 3 horas (hasta que la CCF indicó la desaparición de la amida). La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla en bruto se adsorbió sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo/hexano) dando las tioamidas.

Procedimiento general V para la des-metilación

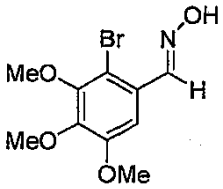
Se añadió tribromuro de boro (exceso de 2,5 equiv. para cada grupo hidroxilo) a una disolución fría en hielo del producto protegido en CH_2Cl_2 (aprox. 20 ml/mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La disolución se enfrió a 0 ºC y a continuación se trató con agua enfriada. Se evaporó el DCM y la disolución se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y el disolvente se evaporó a presión reducida. El producto amarillo en bruto se cristalizó en agua/etanol o se purificó por HPLC preparativa.

Síntesis de **a**



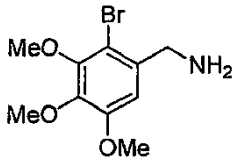
A una disolución de 3,4,5-trimetoxibenzaldehído (1 equiv.) en metanol se añadió bromo (1,1 equiv.) y la disolución se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. El disolvente se evaporó y el exceso de bromo se neutralizó con disolución saturada de $Na_2S_2O_3$. La fase acuosa se extrajo dos veces con CH_2Cl_2 y las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4, se filtraron y el disolvente se evaporó dando un sólido blanquecino con un rendimiento del 95 %. El producto se usó sin más purificación.

Síntesis de **b**



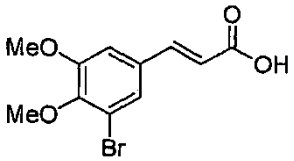
Se disolvió el aldehído **a** (1 equiv.) en cantidad mínima de etanol caliente y se añadió una disolución de clorhidrato de hidroxilamina (1,2 equiv.) en agua (30 ml). Entonces se añadió disolución acuosa de 10 % de hidróxido sódico (1,33 equiv.) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas (hasta que la CCF indicó la desaparición del aldehído). La precipitación blanca se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida dando un sólido blanco puro con un rendimiento del 80 %.

Síntesis de **c**



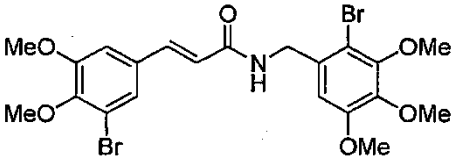
A una disolución de **b** (1 equiv.) en ácido acético (3 ml/mmol de **b**) se añadió cinc (3 equiv.). La disolución se sometió a reflujo hasta que la CCF mostró la desaparición de la oxima. Las sales de cinc se filtraron y se lavaron con acetato de etilo. El filtrado se evaporó y se añadió hidróxido sódico acuoso. La fase acuosa se extrajo tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se evaporó a presión reducida dando un aceite amarillento con un rendimiento del 36 %.
c: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6,81 (s, 1H), 4,46 (d, *J* = 6 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,87 (s, 3H), 3,86 (s, 3H).

Síntesis de **d**



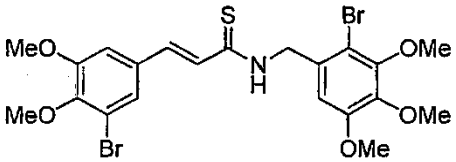
El compuesto **d** se preparó a partir de 5-bromovertaldehído según el procedimiento general **I** con un rendimiento del 65 %. Sólido blanco.
d: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,65 (d, *J* = 15,9 Hz), 7,35 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 6,35 (d, *J* = 15,9 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H).

Síntesis de **e**



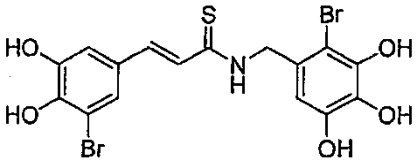
El compuesto **e** se preparó a partir de **d** según el procedimiento general **II**. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / hexanos) dando e con un rendimiento del 45 %. Sólido blanco.
e: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,51 (d, *J* = 15,5 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,32 (d, *J* = 15,5 Hz, 1 H), 6,15 (t, *J* = 4,8 Hz, 1 H), 4,60 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H), 3,90 - 3,86 (s, 15H).

Síntesis de **f**



El compuesto **f** se preparó a partir de e según el procedimiento general **IV**. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / hexanos) dando **f** con un rendimiento del 50 %. Sólido amarillo pálido.
f: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,67 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 7,61 (ta, 1H), 7,34 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 6,97 (d, *J* = 2 Hz, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 6,72 (d, *J* = 15,2 Hz, 1 H), 5,05 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,90 - 3,86 (s, 15H).

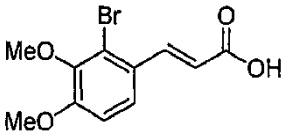
Síntesis de **4**



El procedimiento general para la síntesis del compuesto 4 está dibujado esquemáticamente en la Figura 1. El

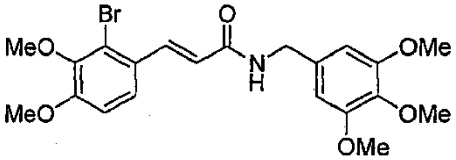
compuesto 4 se preparó según el procedimiento general **V**. La cristalización se realizó en agua/etanol dando **4** con un rendimiento del 50-60 %. Cristales amarillos.
4: RMN ^{1}H (400 MHz, Acetona-d_6): δ 9,10 (ta, 1H), 7,70 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 7,32 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,12 (d, *J* = 2 Hz, 1H), 7,08 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H), 6,60 (s, 1H), 4,91 (d, *J* = 4,8 Hz, 2H).

Síntesis de **g**



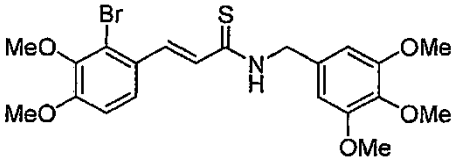
El compuesto **g** se preparó a partir de 2-bromo-3,4-dimetoxibenzaldehído según el procedimiento general **I** con un rendimiento del 62 %. Sólido blanco.
g: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$ + acetona-d_6): δ 8,07 (d, *J* = 15,6 Hz), 7,45 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,95 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,31 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 3,93 (s, 3H), 3,85 (s, 3H).

Síntesis de **h**



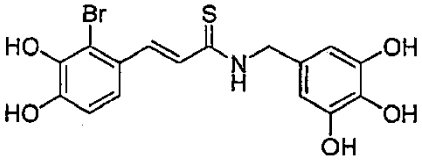
El compuesto **h** se preparó a partir de g y 3,4,5-trimetoxibencilamina según el procedimiento general **II.** Se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / hexanos) dando **h** con un rendimiento del 55 %. Sólido blanco.
h: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,31 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,28 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 5,91 (ta, 1H), 4,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,85 (s, 9H), 3,84 (s, 3H).

Síntesis de **i**



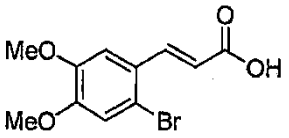
El compuesto **i** se preparó a partir de **h** según el procedimiento general **IV**. Se purificó por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / hexanos) dando i con un rendimiento del 50 %. Sólido amarillo pálido.
i: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,05 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 7,45 (ta, 1H), 7,33 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,86 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H), 6,73 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H), 6,60 (s, 2H), 4,89 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,85 (s, 3H), 3,83 (s, 3H).

Síntesis de **5**



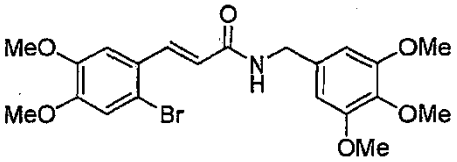
El procedimiento general para la síntesis del compuesto 5 está dibujado esquemáticamente en la Figura 2. El compuesto 5 se preparó a partir de **i** según el procedimiento general **V**. La cristalización se realizó en agua/etanol dando el producto **5** con un rendimiento del 50-60 %. Cristales amarillos.
5: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 4,77 (d, 2H, *J* = 5,2 Hz, CH_2N), 6,43 (s, 2H, aromático), 6,86 (d, 1H, *J*= 8,4 Hz, aromático), 7,01 (d, 1H, *J*= 15,2 Hz, alqueno), 7,16 (d, 1H, *J*= 8,4 Hz, aromático), 8,27 (d, 1H, *J*= 15,2 Hz, alqueno), 8,99 (s a, 1H, NH).

Síntesis de **j**



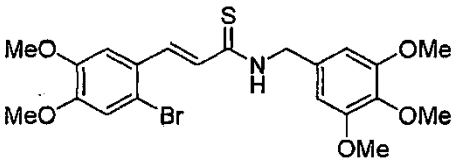
El compuesto **j** se preparó a partir de 2-bromo-4,5-dimetoxibenzaldehído con un rendimiento del 75 % según el procedimiento general **I**. Sólido blanco.
j: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,96 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,43 (s, 1H, CH aromático), 7,20 (s, 1H, CH aromático), 6,48 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, 1H, Ar-CH=CH), 3,91 (s, 3H, OCH_3), 3,90 (s, 3H, OCH_3).

Síntesis de **k**



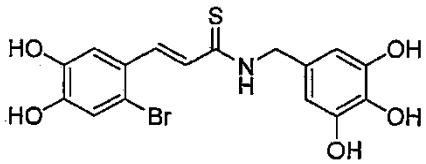
El compuesto **k** se preparó a partir de **j** y 3,4,5-trimetoxibencilamina según el procedimiento general **II** con un rendimiento del 42 % después de cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / hexanos). Sólido blanco.
k: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,90 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,022 (s, 1H, CH aromático), 6,99 (s, 1H, CH aromático), 6,54 (s, 2H, CH aromático), 6,29 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, 1H, Ar-CH=CH), 5,99 (ta, 1H, NH), 4,49 (d, *J* = 6 Hz, 2H, CH_2N), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (s, 6H, OCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3). EM (ESI): hallado (m/z) 467,93; calculado para $C_{21}H_{24}BrNO_6$ (MH^+) 467,32.

Síntesis de **l**



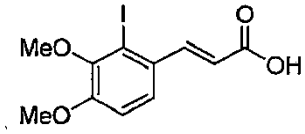
El compuesto **l** se preparó a partir de **k** según el procedimiento general **IV** con un rendimiento del 56 % después de cromatografía. Sólido amarillo.
l: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,28 (s, 1H, CH aromático), 7,22 (s, 1H, CH aromático), 7,12 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, 1H, Ar-CH=CH), 6,79 (s, 2H, CH aromático), 4,92 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H, CH_2N), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 6H, OCH_3), 3,73 (s, 3H, OCH_3). EM (ESI): hallado (m/z) 483,87; calculado para $C_{21}H_{24}BrNO_5S$ (MH^+) 483,39.

Síntesis de **6**



El procedimiento general para la síntesis del compuesto 6 está dibujado esquemáticamente en la Figura 3. El compuesto 6 se preparó a partir de **l** con un rendimiento del 50-60 % según el procedimiento general **V**. Se realizó purificación por recristalización en agua/etanol.
6: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,20 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,23 (s, 1H, CH aromático), 7,12 (s, 1H, CH aromático), 6,99 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, 1H, Ar-CH=CH), 6,46 (s, 2H, CH aromático), 4,79 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH_2N).

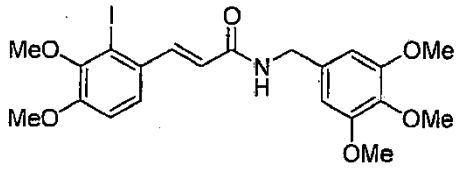
Síntesis de **m**



El compuesto **m** se preparó según el procedimiento general **I** con un rendimiento del 65 % a partir de 2-yodo-3,4-

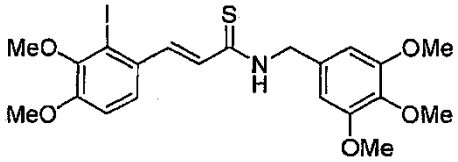
dimetoxibenzaldehído. Sólido blanco.
m: RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$): δ 7,98 (d, *J* = 16 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,86 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, CH aromático), 7,17 (d, *J* = 8,6 Hz, 1H, CH aromático), 6,37 (d, *J* = 16,0 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 3,96 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3).

Síntesis de **n**



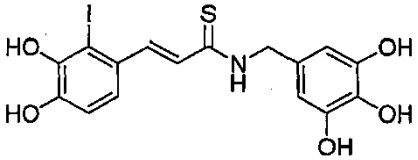
El compuesto **n** se preparó a partir de m y 3,4,5-trimetoxibencilamina según el procedimiento general **II** con un rendimiento del 45 % después de cromatografía en columna (acetato de etilo / hexanos). Sólido blanco.
n: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ ,88 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,29 (d, *J* = 15,6 MHz, 1H, Ar-CH=CH), 6,88 (d, 1H, *J* = 15,2 MHz, 1H, Ar-CH=CH), 6,55 (s, 2H, CH aromático), 6,19 (d, *J* = Hz, 1 H, CH aromático), 5,90 (ta, 1H, NH), 4,51 (d, *J* = 6 Hz, 2H, CH_2N), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 6H, OCH_3), 3,83 (s, 6H, OCH_3). EM (ESI): hallado (m/z) 513,93; calculado para $C_{21}H_{24}INO_6$ (MH^+) 513,32.

Síntesis de **o**



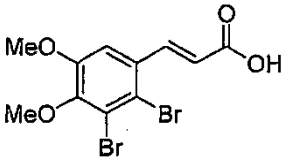
l compuesto **o** se preparó a partir de **n** según el procedimiento general **IV** con un rendimiento del 50 % después de cromatografía en columna (acetato de etilo / hexanos). Sólido amarillo pálido.
o: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7,97 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,29 (d, *J*= 8,4 MHz, 1H, CH aromático), 6,87 (d, *J*= 8,4 MHz, 1H, CH aromático), 6,63 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, 1H, Ar-CH=CH), 6,60 (s, 2H, CH aromático), 4,90 (d, *J* = 5,2 Hz, 2H, CH_2N), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 6H, OCH_3), 3,84 (d *J* =2,8 MHz, 6H, OCH_3). EM (ESI): hallado (m/z) 529,87; calculado para $C_{21}H_{24}INO_5S$ (MH^+) 529,39.

Síntesis de **7**



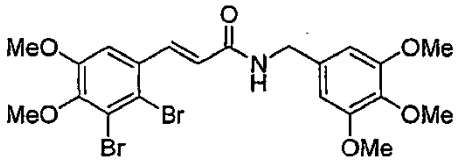
El procedimiento general para la síntesis del compuesto 7 está dibujado esquemáticamente en la Figura 4. El compuesto 7 se preparó a partir de **o** según el procedimiento general **V** con un rendimiento del 50-60 % después de la cristalización en agua/etanol. Cristales amarillos.
7: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,19 (s a, 1H, NH), 8,26 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H, ArCH=CH), 7,14 (d, *J* =8,4 MHz, 1H, CH aromático), 6,94 (d, *J* = 14,8 Hz, 1H, ArCH=CH), 6,74 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H, CH aromático), 6,48 (s, 2H, CH aromático), 4,79 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH_2N). EM (ESI): hallado (m/z) 459,87; calculado para $C_{16}H_{14}INO_5S$ (MH^+) 459,26.

Síntesis de **p** (ácido 2,3-bromo-4,5-dimetoxicinámico)



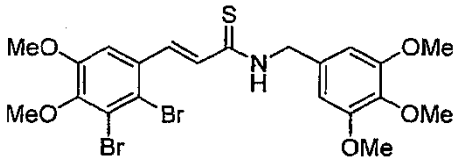
El compuesto **p** se preparó a partir de 2,3-dibromo-4,5-dimetoxibenzaldehído según el procedimiento general **I** con un rendimiento del 92 %. Sólido blanquecino.
p: RMN ^{1}H (400 MHz, CD_3OD): δ 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 6,43 (d, 1 H, *J*= 12 Hz, CH=CH), 7,35 (s, 1H, aromático), 8,02 (d, 1H, *J*= 12 Hz, CH=CH).

Síntesis de **q**



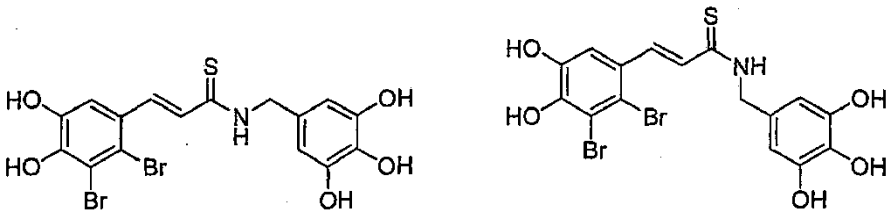
El compuesto **q** se preparó a partir de **p** y 3,4,5-trimetoxibencilamina con un rendimiento del 86 % según el procedimiento general **III**. Sólido blanquecino.
q: RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 6H, 2x OCH_3), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 4,50 (d, 2H, CH_2N, *J*= 5,6 Hz), 5,96 (t, 1H, NH, *J*= 5,6 Hz), 6,27 (d, 1H, *J*= 15,2 Hz, CH=CH), 6,55 (s, 2H, aromático), 7,04 (s, 1H, aromático), 7,95 (d, 1H, *J*= 15,2 Hz, CH=CH).

Síntesis de **r**



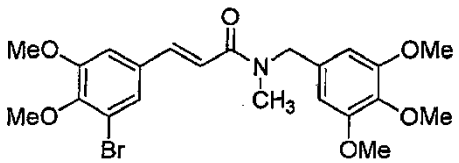
El compuesto **r** se preparó a partir de **q** según el procedimiento general **IV**. Purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano = 1:1). Pequeños cristales amarillos, rendimiento del 67 %.
r: RMN ^{1}H ($CDCl_3$): 3,84 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 6H, 2x OCH_3), 3,87(s, 3H, OCH_3), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 4,88 (d, 2H, CH_2N, *J*= 5,2 Hz), 6,59 (s, 2H, anillo de bencilamina aromático), 6,71 (d, 1H, *J*= 15,2 Hz, CH=CH), 7,05 (s, 1H, aromático, anillo bromado), 7,54 (t, 1H, NH, *J*= 5,2 Hz), 7,95 (d, 1H,*J*= 15,2 Hz, CH=CH).

Síntesis de **8a** y **8b**



El procedimiento general para la síntesis de los compuestos 8a y 8b está dibujado esquemáticamente en la Figura 5. Los compuestos 8a y 8b se prepararon a partir de **r** según el procedimiento general **V.** Purificación por HPLC preparativa (5-95 % de ACN en 20 min 35 deg). La HPLC analítica del producto mostró dos picos en relación aprox. 10:1, solapándose parcialmente.
RMN ^{1}H (acetona-d_6): mezcla 10:1 de isómeros (resultante de grupo tioamida). Isómero principal: 4,79 (d a, 2H, CH_2NH); 6,45 (s, 2H, anillo de trimetoxi aromático), 6,95 (d, 1H, *J*=15,2 Hz, CH=CH), 7,30 (s, 1H, anillo bromado aromático), 8,27 (d, 1 H, *J*= 15,2 Hz, CH=CH), 9,24 (t a, 1H, NH).
Isómero secundario: 4,83 (d a, 2H, CH_2NH); 6,33 (s, 2H, anillo de trimetoxi aromático), 6,99 (d, 1H, *J*=15,2 Hz, CH=CH), 7,17 (s, 1 H, anillo bromado aromático), 8,44 (d, 1 H, *J*= 15,2 Hz, CH=CH).

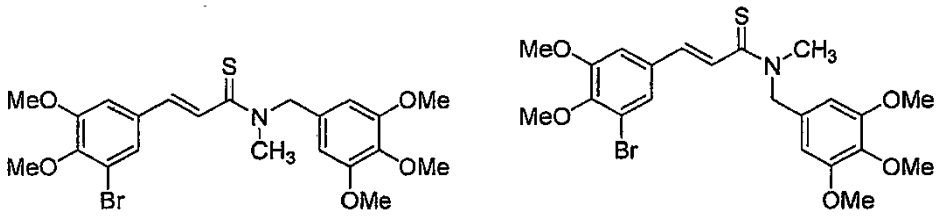
Síntesis de **s**



El compuesto **s** se preparó a partir de **d** y N-metil-(3,4,5-trimetoxibencil)-amina según el procedimiento general **III**. Purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo: hexano = 2:1). Sólido blanco (76 %).
s: RMN ^{1}H ($CDCl_3$): dos isómeros: 3,08 (doblete asimétrico de dos dobletes solapantes, 3H, *J*= 6,8 Hz, N-CH_3), 3,81-3,88 (m, 15H, 5x OCH_3), 4,62 (doblete asimétrico de dos dobletes solapantes, 2H, *J*= Hz, CH_2-N), 6,40 y 6,49 (dos singletes, juntos 2H, anillo de trimetoxi aromático), 6,74, 6,82 (dos dobletes, juntos 1H, *J*= 15,2 Hz, CH=CH)), 6,88 y 6,96 (dos singletes, juntos 1H, anillo bromado aromático), 7,27 y 7,36 (dos singletes, juntos 1H, anillo bromado

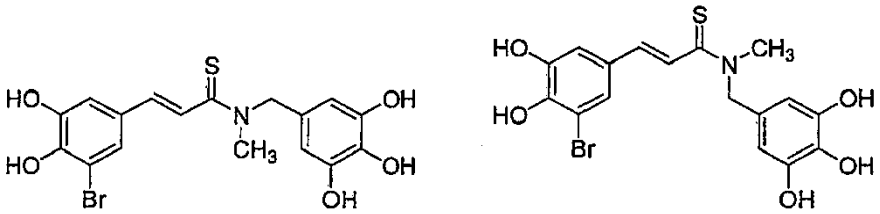
aromático), 7,61 (d; 1H, *J*= 15,2 Hz, CH=CH).

Síntesis de **t** y **t'**



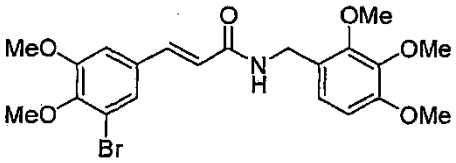
Los compuestos **t** y **t'** se prepararon a partir de **s** (580 mg; 1,2 mmoles), según el procedimiento general **IV**. Purificación por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 2:1), 380 mg (77 %). Sólido cristalino amarillo.
t y **t'**: RMN ^{1}H ($CDCl_3$): Dos atropisómeros con relación 10:9. 3,31 y 3,57 (N-CH_3), 3,83-3,90 (m, 15 H, 5x OCH_3), 4,88 y 5,35 (s, 2H, CH_2N), 6,37 y 6,62 (2H, anillo de trimetoxi aromático), 6,74, 6,82 (dos dobletes, juntos 1H, *J*= 15,2 Hz, CH=CH)), 6,87 y 6,98 (dos dobletes, juntos 1H, *J*= 1Hz, anillo bromado aromático), 7,02 y 7,05 (dos dobletes, 1H, *J*= 13,6 Hz, CH=CH), anillo bromado aromático), 7,25 y 7,38 (dos dobletes, juntos 1H, *J*= 1Hz, anillo bromado aromático), 7,61 (dos dobletes; 1H, *J*= 13,6 Hz, CH=CH).

Síntesis de **9a** y **9b**



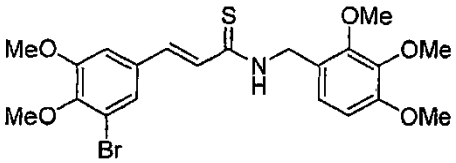
El procedimiento general para la síntesis de compuestos 9a y 9b está dibujado esquemáticamente en la Figura 6. Los compuestos 9a y 9b se prepararon a partir de **t** y **t'**, respectivamente (300 mg; 0,6 mmoles) BBr_3 (0,9 ml; 9 mmoles; 15 equiv.) según el procedimiento general **V**. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa (5-95 % de ACN en 20 min 35 deg). Rendimiento 76 mg (30 %).
9a y **9b**: RMN ^{1}H (400 MHz, acetona-d_6): mezcla de isómeros δ 3,05, 3,34 y 3,49 (singletes, NCH_3 de los diferentes isómeros), 4,61, 4,91, 5,12 y 5,26 (s, 2H, CH_2 de los diferentes isómeros), 6,1-6,3 (picos solapantes, 3H aromático y alqueno), 6,47 y 6,53 (s, 1H), 6,98-7,4 (m, 2H aromático y NH, 1H), 7,66 y 7,69 (d, 1H, J= 4,8 Hz, alqueno).

Síntesis de **u**



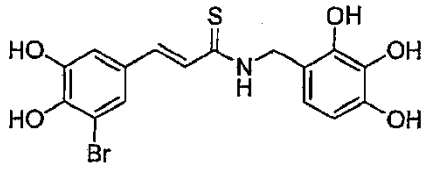
El compuesto **u** se preparó a partir de **d** y 2,3,4-trimetoxibencilamina según el procedimiento general **II**. La purificación por cromatografía ultrarrápida (acetato de etilo / hexanos) dio **u** con un rendimiento del 45 %. Sólido blanco.
u: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,79 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 6H, 2x OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,90 (s, 3H, OCH_3), 4,45 (d, 2H, *J*= 5,6 Hz, CH_2N), 6,33 (d, 1H, *J*= 15,6 Hz, Ar-CH=C<u>H</u>-), 6,42 (t, 1H, *J*= 5,2 Hz, NH), 6,57 (d, 1H, *J*= 8,4Hz, aromático), 6,88 (s, 1H, aromático), 6,96 (d, 2H, *J*= 8,4 Hz, aromático), 7,23 (s, 1H, aromático), 7,44 (d, 1H, *J*= 15,6 Hz, Ar-C<u>H</u>=CH-).

Síntesis de **v**



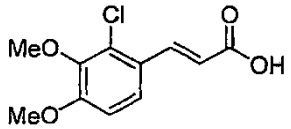
El compuesto **v** se preparó a partir de **u** según el procedimiento general **IV** con un rendimiento del 50 %. Sólido amarillo pálido.
v: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): dos isómeros en relación 2:1.
Isómero principal: δ 7,67 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,07 (d, *J*= 2 Hz, 1H, CH aromático), 6,95 (d, *J*= 2 Hz, 1H, CH aromático), 6,88 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, 1H, CH aromático), 6,65 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz, 1H, CH aromático), 4,72 (d, *J*= 5,2 Hz, 2H, CH_2N), 3,85-3,71 (m, 15H, OCH_3).

Síntesis de **10**



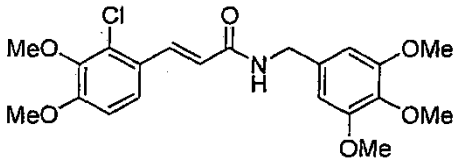
El procedimiento general para la síntesis del compuesto 10 está dibujado esquemáticamente en la Figura 7. El compuesto 10 se preparó a partir de **v** según el procedimiento general **V**. Recristalizó en agua/etanol con un rendimiento del 50-60 %. Cristales amarillos.
10: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9,24 (s a, 1H, NH), 7,70 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, ArCH=CH), 7,31 (d, *J*= 2 Hz, 1H, CH aromático), 7,10 (d, *J*= 2 Hz, 1H, CH aromático), 7,04 (d, 1H, *J* = 15,2 Hz, Ar-CH=CH), 6,68 (d, 1H, *J*= 8,4 Hz, 1H, CH aromático), 4,88 (s, 2H, CH_2N).

Síntesis de **w**



El compuesto **w** se preparó a partir de 2-cloro-3,4-dimetoxibenzaldehído según el procedimiento general **I**. Rendimiento del 94 %. Sólido blanco.
w: RMN ^{1}H (400 MHz, en acetona d_6: δ 8,016 (d, *J* = 16 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,64 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, CH aromático), 7,11 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, CH aromático), 6,45 (d, *J* = 16 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 4,0 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3).

Síntesis de **x**

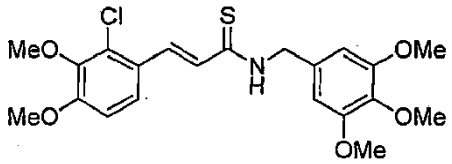


El compuesto **w** (1,5 g; 6,18 mmoles) se disolvió en DMF (10ml) y se añadió HOBt (920 mg; 6,8 mmoles; 1,1 equiv.). La mezcla se enfrió en un baño de hielo/sal y se añadió una disolución de DCC (1:28 g; 6,18 mmoles) en DMF (7,5 ml). Después de agitar durante 15 minutos se añadió una disolución de 3,4,5-trimetoxibencilamina (1,22 g; 1,06 ml; 6,18 mmoles) y Et_3N (1,0 ml; 7 mmoles) en DMF (5 ml). Después de agitar durante otros 10 minutos a 0 ºC, se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se tomó una pequeña muestra y se extinguió en agua y se extrajo con éter para CCF que se tomó de la fase de éter.

Procesamiento:

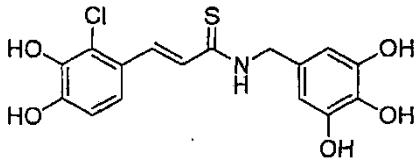
La mezcla de reacción se filtró y se vertió en agua fría. Los sólidos se separaron por filtración, se lavaron con agua fría y se disolvieron en éter. Precipitó sólido blanco. El sólido no se disolvió en HCl o en NaOH. La RMN mostró que era el producto puro **x**, 1,9 g (74 %).
x: RMN ^{1}H (400 MHz, en $CDCl_3$): δ 7,96 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,32 (d, *J* = 8,8 Hz , 1H, CH aromático), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz , 1H, CH aromático), 6,55 (s, 2H, CH aromático), 6,34 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, 1H, Ar-CH=CH), 5,90 (ta, 1H, NH), 4,50 (d, *J* = 5,6 Hz, 2H, CH_2N), 3,89 (s, 3H, OCH_3), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (s, 6H, OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3).

Síntesis de **y**



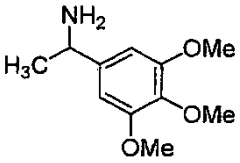
El compuesto **y** se preparó a partir de **x** según el procedimiento general **IV** con un rendimiento del 81 % después de la cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo =1:1). Polvo amarillo.
y: RMN ^{1}H (400 MHz, en $CDCl_3$): δ 8,048 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,35 (d, *J* = 8,8 Hz, 1 H, CH aromático), 6,82 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, CH aromático), 6,78 (d, *J* = 15,6 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 4,9 (s, 2H, CH_2-Ar), 3,9 (s, 3H, OCH_3), 3,86 (d *J*=0,4, 9H, OCH_3), 3,85 (s, 3H, OCH_3).

Síntesis de **11**



El procedimiento general para la síntesis del compuesto 11 está dibujado esquemáticamente en la Figura 8. El compuesto **11** se preparó a partir de **y** según el procedimiento general **V.** La purificación por HPLC preparativa dio un rendimiento del 40 % del compuesto **11**. Sólido amarillo.
11: RMN ^{1}H (400 MHz, en acetona-d_6): δ 9,21 (s a, 1H, NH), 8,28 (d, *J*= 15,2 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 1H, CH aromático), 7,09 (d, *J* = 15,2 Hz, 1H, ArCH=CH), 6,85 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H, 1H, Ar-CH=CH), 6,45 (s, 2H, CH aromático), 4,79 (s, 2H, CH_2N).
HPLC- 96 % a 16,27 min (5-95 % de ACN en 20 min 35 deg).

Síntesis de **z**



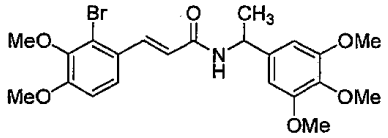
Se añadió $Ti(iPrO)_4$ (12 ml; 40 mmoles) a 3,4,5-trimetoxiacetofenona (4,2 g; 20 mmoles). El matraz se cerró con un tapón y se añadió disolución 2 N de NH_3 en EtOH (50 ml; 100 mmoles de NH_3) por jeringa. El sistema se lavó con nitrógeno por el tapón y posteriormente se agitó durante 6 horas a temperatura ambiente en el matraz cerrado.

La mezcla se enfrió en un baño de hielo y se añadió $NaBH_4$ (30 mmoles; 1,13 g). Se produjo una reacción exotérmica con fuerte desprendimiento de gas. Después de cesar el desprendimiento de gas, se retiró el baño de refrigeración y la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de varios minutos la mezcla viró de una disolución transparente a una suspensión.

Procesamiento:

La reacción se inactivó con 60 ml de amoniaco 2 M. La mezcla se filtró sobre un filtro de vidrio sinterizado y se lavó sobre el filtro con DCM (3 x 50 ml). Después de separar las fases, la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fracciones de DCM combinadas se extrajeron con HCl 1 M (2x 100 ml) y se desecharon. Los extractos acuosos se lavaron con DCM (2 x 50 ml) y posteriormente se basificaron con NaOH 3 M hasta pH>12, seguido de extracción con DCM (nuevo) (3 x 100 ml). Las fracciones de DCM se secaron sobre Na_2SO_4 y se evaporó el DCM. Esto dio 3,1 g del producto **z** (73 %) como un aceite claro e incoloro.
z: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,31 (d, 2H, *J*= 6,4 Hz, CH_3), 3,77 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 6H, 2x OCH_3), 4,02 (q, 1H, *J*= 6,4Hz, CH-Me), 6,53 (s, 2H, aromático).

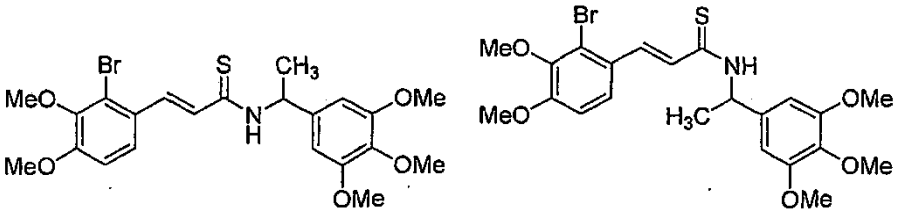
Síntesis de **aa**



Se suspendió el ácido 2-bromo-3,4-dimetoxicinámico (**d;** 490 mg; 1,70 mmoles) en acetonitrilo (20 ml). Se añadió HOBt (252 mg; 1,87 mmoles; 1,1 equiv.), seguido de DCC (350 mg; 1,70 mmoles; 1,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 10 minutos en un baño de hielo y se añadió una disolución de α-metil-3,4,5-trimetoxibencilamina (**z;** 375 mg; 1,78 mmoles) y Et_3N (0,30 ml; 2,2 mmoles; 1,3 equiv.) en acetonitrilo (10 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. CCF (hexano:acetato de etilo = 1:2): mancha en el nivel inicial, mancha de producto con Rf=0,5. La mezcla se filtró para eliminar DCU y se evaporó el acetonitrilo. La mezcla en bruto se recogió en DCM (100 ml) y la disolución se lavó con 2 % de K_2CO_3 acuoso (2 x 75 ml), HCl 1 M (2 x 75 ml) y salmuera (50 ml). El secado de la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y la eliminación del disolvente a vacío dieron 800 mg de producto **aa** (98 %).

aa: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): 1,55 (d, 3H, *J*= 6,8 Hz, CH3-CH); 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 3H, OCH_3), 3,88 (s, 6H, 2x OCH_3); 3,90 (s, 3H, OCH_3); 5,18 (m, 1H, CH_3-CH), 5,87 (d, 1H, *J*= 7,6 Hz, NH); 6,25 (d, 1H,*J*= 15,2 Hz, CH=CH); 6,84 (d, 1H, *J*=8,4 Hz; aromático); 7,29 (d, 1H, *J*= 8,4 Hz; aromático); 7,93 (d, 1H, *J*= 15,2 Hz, CH=CH).

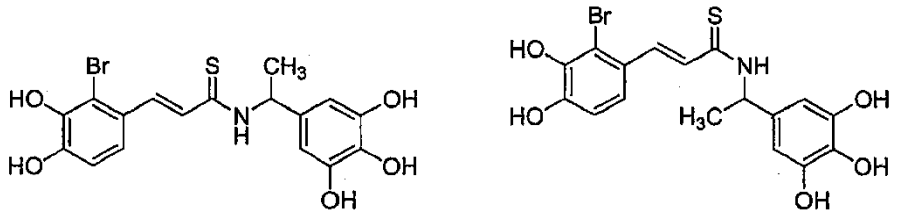
Síntesis de **ab** y **ab'**



Los compuestos **ab** y **ab'** se prepararon a partir de **aa** según el procedimiento general **IV**. La purificación por cromatografía en columna (acetato de etilo:hexano=1:1) dio el 53 % de producto puro. Sólido amarillo.

ab y **ab**' (en una relación de 3:4): RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): (1,35 (d; 3H, *J*=6,8 Hz, CH_3-CH. Isómero secundario); 1,65 (d; 3H, *J*= 6,8 Hz, CH_3-CH, isómero principal); 3,77 (s, 6H, 2x OCH_3, isómero secundario), 3,805 (s, 3H, OCH_3), 3,807 (s, 3H, OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 6H, 2x OCH_3), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 5,65 (m, 1H, CH-CH_3, isómero secundario), 5,86 (m, 1H, CH-CH_3, isómero principal), 6,36 (s, 2H, anillo de trimetoxi aromático, isómero secundario), 6,40 (d, 1H, *J*= 12 Hz, CH-alqueno); 6,48 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz, anillo bromado aromático); 6,52 (d, 1H; 12 Hz, CH-alqueno), 6,62 (s, 2H, anillo de trimetoxi aromático, isómero principal), 6,68 (d, 1H, *J*= 15,6 Hz, isómero principal de CH-alqueno), 6,83 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz, isómero principal de anillo bromado aromático), 6,95 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz, isómero secundario de anillo bromado aromático), 7,22 (d a, 1H, *J*= 8,0Hz, NH isómero secundario), 7,30 (d, 1H; *J*= 8,8 Hz, anillo bromado aromático), 7,55 (d a, 1H, *J*= 7,2 Hz, isómero secundario de NH), 8,04 (d, 1H, *J*= 15,6 Hz, CH-alqueno).

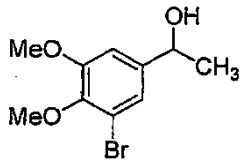
Síntesis de **12a** y **12b**



El procedimiento general para la síntesis de los compuestos **12a** y **12b** está dibujado esquemáticamente en la Figura 9. Los compuestos **12a** y **12b** se prepararon a partir de los isómeros **ab** y **ab**', respectivamente, según el procedimiento general **V**. La purificación por HPLC preparativa dio 70 mg del producto **12a** y **12b**, sólido amarillo. La desprotección de los compuestos **ab** y **ab**' produjo la formación de un producto que tiene un único espectro de RMN ^{1}H.

12: RMN ^{1}H (400 MHz, acetona-d_6): δ 1,53 (d, 3H, *J*= 6,8 Hz, CH_3CH), 5,84 (m, 1H, CH-CH_3), 6,48 (s, 2H, aromático), 6,88 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz, aromático), 6,99 (d, 1H, *J*= 15,2 Hz, alqueno), 7,16 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz, aromático), 8,27 (d, 1H, *J*= 15,2 Hz, alqueno), 9,18 (d, 1H, *J*= 8,0 Hz, NH).

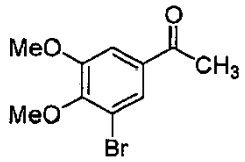
Síntesis de **ac** (1-(3-bromo-4,5-dimetoxifenil)-1-etanol)



Bajo nitrógeno, una disolución del 3-bromo-4,5-dimetoxibenzaldehído (2,45 g; 10 mmoles) en THF seco (10 ml) se añadió mediante jeringa a través de un tapón a un disolución fría (baño de hielo) de MeMgBr (15 mmoles; 5,0 ml de disolución 3,0 M de Et_2O) diluido con 10 ml de THF seco. Después de la adición, la mezcla se agitó durante 10 minutos a 0 ºC, a continuación durante 1 hora a temperatura ambientes. La CCF (Hex:EtOAc = 3:1) indicó desaparición completa del reactante y una nueva mancha de producto con menor Rf (0,25 frente 0,5).

La mezcla de reacción se enfrió de nuevo en un baño de hielo y se extinguió mediante la cuidadosa adición de disolución saturada de NH_4Cl (15 ml totales). Se eliminaron el éter y el THF a vacío y la mezcla se extrajo con éter (2 x 50 ml). La fracción orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y el éter se eliminó dando 2,45 g (94 %) del producto **ac**. **ac**: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1,47 (d, 3H, *J*= 6,4 Hz, CH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,88 (s, 3H, OCH_3), 4,81 (dd, sistema AB, 1H, J_{AB}= 13,2 Hz, 6,4 Hz, C**H**-OH), 6,88 (d, 1 H, *J*= 3,2 Hz, aromático), 7,10 (d, 1H, *J*= 3,2 Hz, aromático).

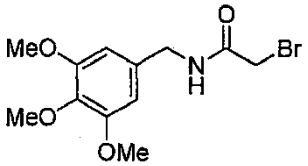
Síntesis de **ad** (3'-bromo-4',5'-dimetoxiacetofenona)



Se preparó reactivo de Jones del siguiente modo: se añadió gota a gota ácido sulfúrico concentrado (4,6 ml) a una disolución helada de trióxido de cromo (5,33 g) y agua (8 ml). El volumen de la disolución se ajustó a 20 ml con agua.

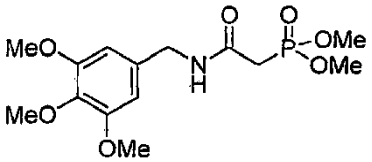
El compuesto **ac** (5,18 g, 19,8 mmoles) se disolvió en acetona (200 ml) y se añadió reactivo de Jones (14 ml, 112 mmoles oxígeno) lentamente con agitación. Después de 20 minutos a temperatura ambiente se añadió 2-propanol (25 ml) y la mezcla se filtró a través de Celite. La fase orgánica se evaporó, el residuo se disolvió en éter, se lavó con agua y se secó con sulfato de sodio. La filtración y evaporación dio 4,37 g de producto puro amarillento (rendimiento del 85 %).
ad: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,56 (s, 3H, $C\underline{H}_3$-C=O), 3,93 (s, 6H, 2x OCH_3), 7,48 (d, *J*= 2 MHz, 1H, aromático); 7,73 d, *J*= 1,6 MHz, 1H, aromático).

Síntesis de **ae** (derivado de bromoacetamida)



A una mezcla de K_2CO_3 (2,94 **g**; 21,3 mmoles; 1,4 equiv.) y 3,4,5-trimetoxibencilamina (3 g; 2,6 ml; 15,2 mmoles) en DCM/agua = 3:2 (60 ml de DCM; 40 ml de agua) a 0 ºC se añadió gota a gota bromuro de bromoacetilo (3,1 g; 1,33 ml; 15,3 mmoles). La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambientes. Una pequeña muestra tomada de la fase de DCM para CCF (Hex:EtOAc = 1:1) mostró principalmente el producto (Rf=0,2), alguna amina (Rf= 0,9) y una pequeña mancha sobre el nivel inicial. Se añadió más agua (25 ml), las fases se separaron y la fase acuosa se extrajo con DCM (2 x 50 ml). Las fases de DCM combinadas se lavaron una vez con HCl 1 N, a continuación de nuevo con agua y se secaron sobre Na_2SO_4. La filtración y concentración a vacío dio 4,07 g de producto (84 %).
ae: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,78 (s, 6H, 2x OCH_3), 3,84 (s, 2H, CH_2Br), 4,31 (d, 2H, *J*= 6 Hz, CH_2NH), 6,43 (s, 2H, aromático), 7,0 (s a, 1H, NH).

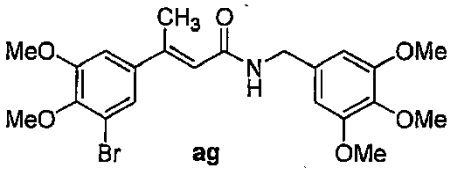
Síntesis de **af** (amidofosfonato)



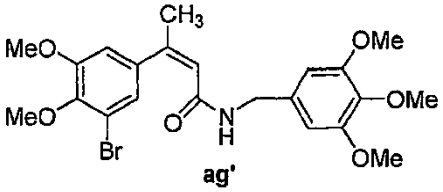
Se mezclaron la bromoacetamida **ae** (4,0 g; 12,57 mmoles) y fosfito de trimetilo (5 ml) y se calentaron a 110 ºC durante 5 horas con un refrigerante de aire encima del matraz. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadió hexano (25 ml) y la mezcla (2 fases) se agitó durante 20 minutos y el hexano se eliminó cuidadosamente. Este procedimiento se repitió dos veces con el fin de eliminar cualquier fosfito de trimetilo restante en la medida de lo posible. El producto aceitoso cristalizó dejándolo estar y se lavó dos veces con 10 ml de éter dietílico frío. La

filtración y eliminación del éter restante a vacío dio 3,97 g del producto **af** como un sólido blanco (91 %).
af: RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2,90 (d, 2H, *J*= 20,8 Hz, CH_2-P), 3,76 (d, 6H, J_{CP}=12 Hz; 2x P-OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3); 3,85 (s, 6H, 2x OCH_3), 4,39 (d, 2H, *J*= 6Hz, CH_2N); 6,52 (s, 2H, aromático); 6,93 (s a, 1H, NH).

Síntesis de **ag** y **ag'**



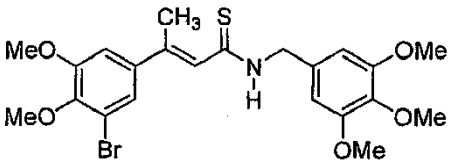
ag

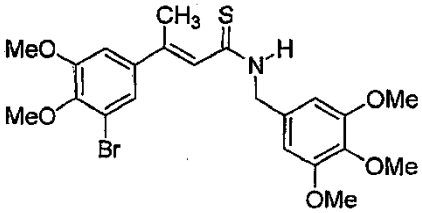


ag'

A una disolución del amidofosfonato **af** (1,74 g; 5 mmoles) en THF seco (30 ml) a 0 ºC bajo una atmósfera de nitrógeno se añadió NaH (dispersión al 60 % en aceite mineral; 250 mg; 6 mmoles; 1,2 equiv.). Se dejó que la suspensión resultante alcanzara la temperatura ambiente y se agitó hasta que cesó el desprendimiento de gas (30 minutos). Se formó una disolución ligeramente ámbar casi clara. Posteriormente se añadió gota a gota una disolución de 3'-bromo-4',5'-dimetoxiacetofenona **ad** (1,3 g; 5 mmoles) en THF seco (10 ml) mediante jeringa, produciendo una suspensión marrón-amarilla. La reacción se monitorizó por CCF (acetato de etilo:hexano = 2:1). Después de 1 hora, estaba completa la desaparición de los materiales de partida y fueron visibles dos manchas de producto. Una mancha principal con Rf= 0,5, y mancha secundaria con Rf=0,35. La mezcla se agitó durante un total de 1,5 horas a temperatura ambiente y se vertió en agua helada (100 ml). El THF se eliminó a vacío y el residuo se extrajo con éter dietílico (3 x 100 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con agua (75 ml) y salmuera (50 ml) y se secaron sobre Na_2SO_4. Después de la filtración y eliminación del disolvente, el producto en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (acetato de etilo:hexano= gradiente 1:1 a acetato de etilo:hexano = 2:1). Esto dio el isómero E principal **ag** (1,55 g; 66 %) como un sólido blanco y el isómero Z secundario **ag'** (200 mg; 8,5 %) como un sólido blanco. Rendimiento combinado total: 74,5 %. Dos isómeros en la relación 7,75 : 1.
RMN ^{1}H (400 MHz, $CDCl_3$):
Isómero E **ag**: δ 2,53 (d, 3H, *J*= 1,6 Hz, CH_3), 3,80 (s, 3H, OCH_3), 3,84 (s, 6H, 2x OCH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 3,87 (s, 3H, OCH_3), 4,44 (d, 2H, *J*= 5,6 Hz, N-CH_2), 5,94 (t, 1H, *J*= 6 Hz, NH), 5,99 (m, 1H, CH=C-CH_3), 6,48 (s, 2H, aromático), 6,88 (d, 1H, *J*= 2,0 Hz, aromático), 7,22 (d, 1H, *J*= 2,0 Hz, aromático).
Isómero Z **ag'**: 5 2,11 (d, 3H, *J*= 1,6 Hz, CH_3), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,8 (s, 6H, 2x OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 4,20 (d, 2H, *J*= 5,6 Hz, N-CH_2), 5,41 (t a, 1H, NH), 5,94 (m, 1H, CH=C-CH_3), 6,32 (s, 2H, aromático), 6,73 (d, 1H, *J*= 2,0 Hz, aromático), 7,03 (d, 1H, *J*= 2,0 Hz, aromático).

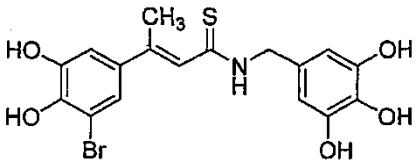
Síntesis de **ah** y **ah'**

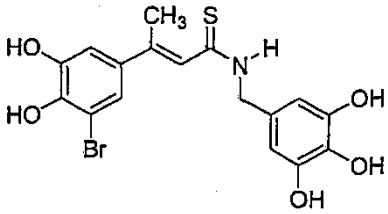




El compuesto **ag** (isómero E; 1,35 g; 2,83 mmoles) se suspendió en tolueno (25 ml) y se añadió reactivo de Lawesson (650 mg; 1,60 mmoles; 0,57 equiv.). Se ajustó un condensador de reflujo con tubo secador sobre el matraz y la mezcla se calentó a 115 ºC con agitación durante 2,5 horas. Después de enfriarse hasta temperatura ambiente, se añadió sílice a la disolución y el tolueno se evaporó. La CCF (hexano:acetato de etilo = 2:1) indicó dos isómeros juntos. El producto en bruto adsorbido se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice (hexano:acetato de etilo = 2: 1) dando 200 mg del isómero **ah** rápido (atropisomería alrededor del grupo tioamida), 440 mg de isómero **ah'** lento y 320 mg de isómeros mezclados.
RMN ^{1}H (400 MHz; $CDCl_3$):
Isómero **ah** rápido: δ 2,08 (d, 3H, *J*= 1,2 Hz, CH_3), 3,75 (s, 3H, OCH_3), 3,78 (s, 6H, 2x OCH_3), 3,81 (s, 3H, OCH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 4,48 (d, 2H,*J*= 4,8 Hz, N-CH_2), 6,22 (s, 2H, aromático), 6,40 (d, 1H, J= 1,2 HZ, CH-alqueno), 6,84 (d, 1H, J= 2,0 Hz, aromático), 6,95 (t a, 1H, NH), 7,04(d, 1H, J= 2,0 Hz, aromático).
Isómero **ah'** lento: δ 2,28 (d, 3H, *J*= 1,2 Hz, CH_3), 3,82 (s, 3H, OCH_3), 3,83 (s, 3H, OCH_3), 3,85 (s, 6H, 2x OCH_3), 3,86 (s, 3H, OCH_3), 4,83 (d, 2H,*J*= 5,2 Hz, N-CH_2), 6,49 (s a, 1H, CH-alqueno), 6,59 (d, 2H, aromático), 6,88 (d, 1H, J= 2,4 Hz, aromático), 7,18 (d, 1H, J= 2,4 Hz, aromático), 7,53 (t a, 1H, NH).

Síntesis de **13a** y **13b**

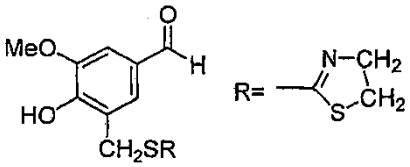




El procedimiento general para la síntesis de los compuestos 13a y 13b está dibujado esquemáticamente en la Figura 10. El compuesto **ah** (190 mg; 0,4 mmoles) se disolvió en DCM (20 ml), la disolución se enfrió en un baño de hielo y se añadió gota a gota una disolución de BBr_3 (0,85 ml; 2,25 g; 9,0 mmoles; 22 equiv.) en DCM (10 ml) (15 minutos). Se dejó que la disolución alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante 5 horas. La mezcla se enfrió de nuevo en un baño de hielo y se añadió cuidadosamente agua helada (50 ml). El DCM se eliminó a vacío y la mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x 75 ml). Las fracciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na_2SO_4. La filtración y evaporación del disolvente dejó producto en bruto. La purificación por HPLC preparativa (5-95 % de ACN en 20 min 35 deg) dio 85 mg de producto puro. Sólido amarillo. La desprotección del compuesto **ah'** usando las mismas condiciones produjo la formación de un producto que tiene un espectro de RMN ^{1}H idéntico al de 13a.

13: RMN ^{1}H (400 MHz, acetona-d_6): δ 2,29 (d, 3H, *J*= 1,2 Hz, $C\underline{H}_3$-C), 4,73 (d, 2H, *J*= 5,2 Hz, $C\underline{H}_2$-N), 6,48 (s, 2H, aromático), 6,54 (d, 1H, alqueno), 7,04 (d, 1H, *J*= 2,4 Hz, aromático), 7,17 (d, 1H, *J*= 2,4 Hz, aromático), 9,27 (s a, 1H, NH).

Síntesis de **ai**

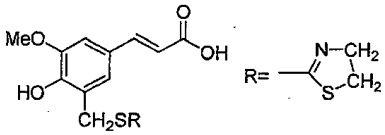


Se sometió una disolución de 5-dimetilaminometil-4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (7,5 g; 35,8 mmoles) en anhídrido acético (36 ml) a reflujo durante 24 horas (tubo secador encima del refrigerador). Los materiales volátiles se eliminaron en el rotavapor a 50-60 ºC de temperatura del baño. Se dejó enfriar el diacetato obtenido a aproximadamente 40 ºC y se añadió lentamente disolución concentrada de HCl (37 %, 40 ml). Se dejó la mezcla con agitación a temperatura ambiente durante 90 minutos, durante los cuales precipitó la mayoría del 5-clorometil-4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído. El precipitado se filtró, se lavó con agua fría en hielo (3 x 25ml) y se recogió en 150 ml de éter (se eliminó cualquier material insoluble mediante decantación). La disolución se secó sobre Na_2SO_4. Después de la filtración, la parte de la disolución de éter se evaporó dando 2,5 gramos del derivado de clorometilo como un sólido cristalino marrón claro. Éste se usó inmediatamente en la siguiente etapa y la disolución de éter restante se almacenó a -20 ºC.

Se disolvió 5-clorometil-4-hidroxi-3-metoxibenzaldehído (2,5g; 12,5 mmoles) en DMF (20 ml) y se añadió inmediatamente una disolución de 2-mercaptotiazolina (1,5 g; 12,5 mmoles) en DMF (10 ml), seguido de la adición de trietilamina (1,7 ml; 12,5 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 60 horas y se vertió en agua fría. La mezcla se extrajo con éter dietílico (2 x 100 ml). Las fracciones de éter combinadas se secaron sobre Na_2SO_4. La filtración y eliminación del disolvente a vacío dio el producto en bruto contaminado con 2-mercaptotiazol. La purificación por cromatografía en columna (hexano:acetato de etilo = 1:1) dio 1,85 g de **ai** puro.

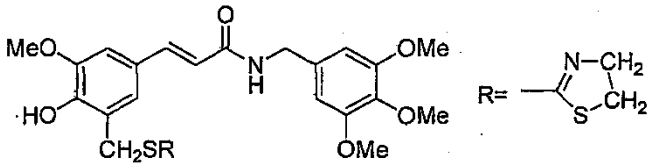
ai: RMN ^{1}H (400 MHz, acetona-d_6): δ 3,38 (t, 2H, *J*= 7,6Hz, CH_2-tiazolina); 3,98 (s, 3H, OCH_3); 4,20 (t, 2H, *J*= 7,6 Hz, CH_2-tiazolina); 5,09 (s, 2H, CH_2-S bencílico), 7,43 (d, 1H, *J*= 1,6 Hz, aromático), 7,55 (m, 1H, aromático), 9,84 (s, 1H, HC=O).

Síntesis de **aj**



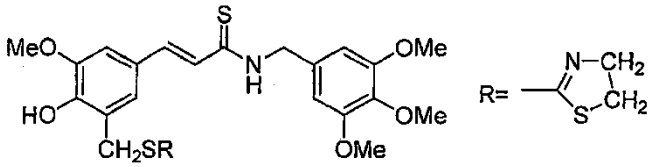
Se disolvió el aldehído **ai** (1 equiv.) en piridina (3 ml/mmol) y se añadió ácido malónico (1,5 equiv.). Después de la disolución, se añadieron cinco gotas de anilina y la mezcla se agitó en un matraz cerrado durante 24 horas. Se ajustó un condensador de reflujo con tubo secador sobre el matraz y la mezcla se calentó a 55 ºC durante 4 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar a temperatura ambiente y se transfirió a un vaso de precipitados dispuesto en un baño de hielo. A continuación se añadió cuidadosamente HCl concentrado hasta pH<2. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó a presión reducida dando un sólido blanco.

Síntesis de **ak**



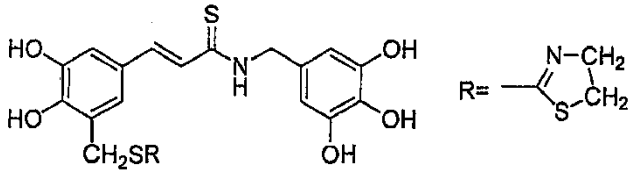
El compuesto **aj** (1 mmol) se suspendió en acetonitrilo (10 ml). Se añadió HOBt (1,1 mmoles; 1,1 equiv.), seguido de DCC (1,0 mmol; 1,0 equiv.). La mezcla se agitó durante 10 minutos en un baño de hielo y se añadió una disolución de α-metil-3,4,5-trimetoxibencilamina (**z**) (1,0 mmol) y Et_3N (1,3 mmoles; 1,3 equiv.) en acetonitrilo (10 ml). Se dejó que la mezcla alcanzara la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. La mezcla se filtró para eliminar DCU y el acetonitrilo se evaporó. La mezcla en bruto se recogió en DCM (100ml) y la disolución se lavó con 2 % de K_2CO_3 acuoso (2 x 75 ml), HCl 1 M (2 x 75 ml) y salmuera (50 ml). El secado de la fase orgánica sobre Na_2SO_4 y eliminación del disolvente a vacío dio el producto **ak**.

Síntesis de **al**



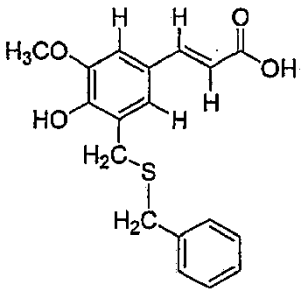
El compuesto al se preparó a partir de **ak** según el procedimiento general **IV**.

Síntesis de **14**



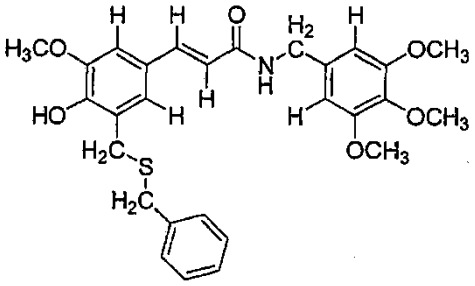
El procedimiento general para la síntesis del compuesto 14 está dibujado esquemáticamente en la Figura 11. El compuesto 14 se preparó a partir de **ak** según el procedimiento general **V**. La purificación por HPLC preparativa (5-95 % de ACN en 20 min 35 deg) dio el producto 14.

Síntesis de **am**



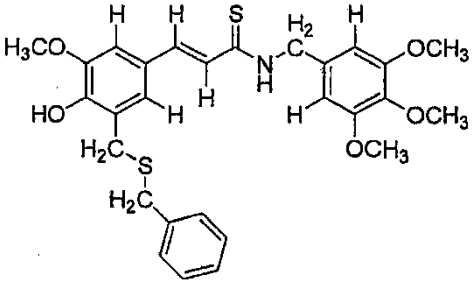
El compuesto **am** se prepara según un procedimiento similar al descrito para el compuesto **aj**.

Síntesis de **an**



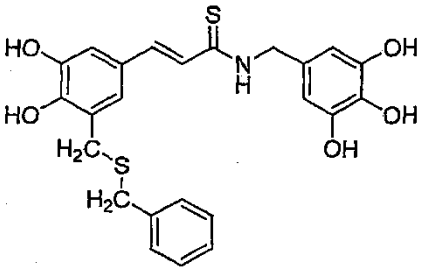
El compuesto **an** se prepara según un procedimiento similar al descrito para el compuesto **ak**.

Síntesis de **ao**



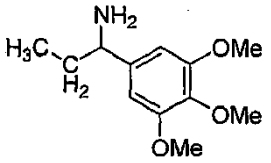
El compuesto **ao** se prepara según el procedimiento general **IV**.

Síntesis de **15**



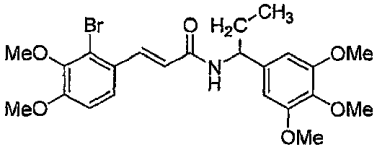
El procedimiento general para la síntesis del compuesto 15 está dibujado esquemáticamente en la Figura 12. El compuesto se prepara según el procedimiento general V.

Síntesis de **ap**



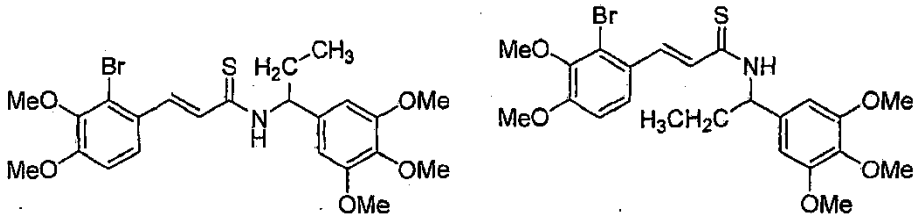
El compuesto ap se prepara según un procedimiento similar al descrito para el compuesto z.

Síntesis de **aq**



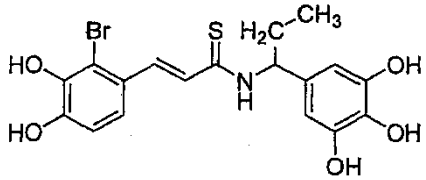
El compuesto aq se prepara a partir de ap según el procedimiento general **III**.

Síntesis de **ar** y **ar'**



Los compuestos **ar** y **ar'** se preparan a partir de aq según el procedimiento general IV.

Síntesis de **16**



El procedimiento general para la síntesis del compuesto 16 está dibujado esquemáticamente en la Figura 13. El compuesto se prepara a partir de una mezcla de **ar** y **ar'** según el procedimiento general **V.**

Ejemplos 2-6: Actividad biológica

Reactivos y anticuerpos

Todos los productos químicos usados para la síntesis química, concretamente albúmina de suero bovino, poly(Glu,Tyr) 4:1 (pGT), ácido 2,2'-azido-bis-3-etilbencitiazolin-6-sulfónico, IGF1, azul de metileno, bromuro de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazolio (MTT) y anticuerpos para proteína cinasa activados por mitógeno difosforilados (pERK) se compraron de Sigma. El anticuerpo anti-fosfo(Y896)IRS 1 se obtuvo de Oncogene Research Products, Alemania; anti-IRS 1 se obtuvo de Upstate Biotechnology, Inc. Los anticuerpos anti-Akt1/2(PKB), anti-ERK2 y anti-IGF1Rβ se obtuvieron de Santa Cruz Biotechnology. Los anticuerpo anti-fosfo(T308)Akt, anti-fosfo(Ser636/Ser639)IRS1 y anti-PARP se obtuvieron de Cell Signaling Technology. Se obtuvieron medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) y suero de ternero fetal (FCS) de Biological Industries, Bet-Haemek, Israel. DMSO se obtuvo de BDH.

Ejemplo 2: Inhibición sin células de la fosforilación de sustrato catalizada por IGF1R

La purificación de IGF1R se basó en el método descrito en cualquier parte (Steiner et al., Eur. J. Pharmacol. (2007), 562(1-2):1-11). Se lisaron células R^+ confluentes que expresan en exceso el IGF1R humano en presencia de 10 % de glicerol, HEPES 50 mM, 1 % de Triton X-100, NaCl 150 mM, EGTA 5 µM, 0,24 mg/ml de fluoruro de 4-(2-aminoetil)-bencenosulfonilo, 10 µg/ml de aprotinina, 5 µg/ml de leupeptina, benzamidina 25 mM y 10 µg/ml de inhibidor de tripsina de soja. El lisado se unió a lectina inmovilizada durante la noche a 4 ºC y se lavó con 5 volúmenes de columna de tampón HTN (HEPES 50 mM, 1 % de Triton X-100 y NaCl 150 mM). Se realizaron lavados adicionales con HEPES 50 mM, 1 % de Triton X-100, NaCl 1 M y a continuación con 10 % de glicerol/HTN. Se eluyó IGF1R semi-purificado con *N*-acetil-D-glucosamina 0,5 M en 10 % de glicerol/HTN, se congeló criogénicamente en nitrógeno líquido y se mantuvo a -70 ºC. En cada una de las preparaciones, la única actividad de proteínas tirosina cinasas detectable fue la de IGF1R.

El sustrato de proteína tirosina cinasa general, poly(Glu,Tyr) 4:1 (pGT), se recubrió sobre placas Maxisorp de 96 pocillos (Nunc) añadiendo 125 µl de 0,1 mg/ml de pGT en PBS a cada pocillo. Las placas se taparon y se incubaron durante 16 horas a 37 ºC, se lavaron dos veces con TBST (Tris-HCl 10 mM, pH 7,5, NaCl 50 mM y 0,1 % de Triton X-100) y una vez con DDW, se secaron durante 2-3 horas y se guardaron a 4 ºC.

El receptor se incubó (10 ng/pocillo) en las placas recubiertas con pGT, con $MgCl_2$ 50 mM, $NaVO_3$ 0,04 mM y HEPES 20 mM, pH 7,4, con o sin inhibidores durante 3 minutos a 30 ºC. La reacción se inició entonces mediante la adición de ATP y $MnAc_2$ a concentraciones finales de ATP 10 µM y $MnAc_2$ 2 mM. Se dejó que la reacción continuara durante 6 min a 30 ºC, hasta que se añadió EDTA 0,5 M (0,05 ml/pocillo) que provocó la parada inmediata de la reacción. A continuación, la placa se lavó con TBS con 0,2 % de Tween-20 (TBST) y se bloqueó durante 30 min con

0,5 % de BSA en TBST. Se añadió hibridoma anti-fosfotirosina UB40 a la placa durante 45 min a temperatura ambiente y la placa se lavó 6 veces con TBST. A continuación se añadió anticuerpo anti-ratón conjugado con HRP (1:10.000 en 5 % de leche baja en grasa en TBST) a la placa durante 30 min a temperatura ambiente y la placa se lavó repetidamente con TBST. La detección se llevó a cabo con un reactivo de color, ABTS, en tampón citrato-fosfato, pH 4, con 0,004 % de H_2O_2 durante 10 min y se monitorizó a 405 nm, todo a temperatura ambiente. Se calcularon valores de CI_{50} de inhibidores usando el programa REGRESSION. El ensayo se optimizó con respecto a la cantidad de IGF1R (parcialmente purificado de células que expresan en exceso IGF1R), tiempo de reacción, concentraciones de Mn^{+2}, Mg^{+2} y ATP. La señal fue lineal durante 30 min en el intervalo de concentraciones de proteína de IGF1R hasta 35 ng/pocillo.

Los compuestos 4-13 de la presente invención se probaron para su potencial inhibidor de IGF1R en un ensayo de cinasa sin células. Las preparaciones se expusieron a concentraciones crecientes de los compuestos 4-13. Se determinaron los valores de CI_{50} de las curvas de valores de actividad de tirosina cinasas de IGF1R frente a la concentración de compuesto. Como se muestra en la Tabla 1, se encontró que los compuestos inhibieron IGF1R en un entorno sin células con valores de CI_{50} que oscilan de 0,03-0,22 µM. Así, los compuestos de la presente invención se muestran como potentes inhibidores de la actividad de IGF1R.

Tabla 1. Valores de CI_{50} de actividad de IGF1R en un ensayo de cinasa sin células

Compuesto No.	ensayo de cinasa sin células IC50 (µM)
4	0.03
5	0.07
6	0.08
7	0.18
8	0.05
9	0.17
10	0.09
11	0.14
12	0.12
13	0.22

Ejemplo 3: Ensayo de crecimiento independiente del anclaje (formación de colonias en agar blando)

Se sembraron suspensiones de células A375 y U138MG separadas en 50 µl de medio de crecimiento que contenía 0,3 % de agar encima de una capa de 100 µl de medio de crecimiento que contenía 1 % de agar en placas de 96 pocillos. Se añadió encima medio de crecimiento (50 µl) complementado con inhibidores a diversas concentraciones. Seis a siete días después de la siembra, las colonias se tiñeron con 0,5 % de MTT durante 4 horas, y entonces se extrajo el colorante mediante la adición de 100 µl de tampón de disolución, que contenía 5 g de dodecilsulfato de sodio, 8,75 ml de DDW, 12,5 ml de dimetilformamida, 0,5 ml de ácido acético y 0,07 ml de HCl. Tras la incubación durante la noche a 37 ºC, se leyeron valores de densidad óptica a 570 nm en un lector de placas de ELISA. Los datos se analizaron en Microsoft Excel, usando el control de vehículo como 100 % de proliferación. Los ensayos se realizaron por triplicado. Los valores de CI_{50} se derivaron de las curvas de crecimiento dependientes de la dosis obtenidas.

Ejemplo 4: Inhibición de la proliferación celular

Se sembraron líneas de células A2780 de cáncer de ovario humano a una densidad de 1000-5000 células/pocillo, se sembraron células A375 de melanoma humano a una densidad de 2.500 células/pocillo, se sembraron células HCT116 de carcinoma de colon humano a una densidad de 2.000 células/pocillo, se sembraron células HCT15 de carcinoma de colon humano a una densidad de 3.000 células/pocillo, se sembraron células HT29 de carcinoma de colon humano a una densidad de 2.500 células/pocillo, se sembraron células DU145 de carcinoma de próstata humano a una densidad de 3.000 células/pocillo, se sembraron células MCF7 de carcinoma de mama humano a una densidad de 5.000 células/pocillo, se sembraron células SK-BR-3 de carcinoma de mama humano a una densidad de 2.500 células/pocillo, se sembraron células MDA MB 468 de carcinoma de mama humano a una densidad de 6.000 células/pocillo, se sembraron células U138MG de glioblastoma humano a una densidad de 2.000 células/pocillo, se sembraron células HepG2 de hepatocarcinoma humano a una densidad de 3.000 células/pocillo, se sembraron células A549 de cáncer de pulmón humano a una densidad de 3.000 células/pocillo, se sembraron células NCI-H1975 de cáncer de pulmón humano a una densidad de 5.000 células/pocillo, se sembraron células Saos-2 de osteosarcoma humano a una densidad de 5.000 células/pocillo, se sembraron células U266, RPMI8226, MM1S, CAG y ARH77 de mieloma humano a una densidad de 10.000 células/pocillo, se sembraron células NCI-N87 de carcinoma gástrico humano a una densidad de 5.000 células/pocillo. Todas las células se sembraron en placas de 96 pocillos en 90 µl de medio de crecimiento que contenía 10 % de FCS, 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina. Se añadieron inhibidores un día después en 10 µl de 1 % de DMSO en DDW para obtener concentraciones finales de 0, 0,1, 0,3, 1, 3 y 10 µM. La concentración final de DMSO (0,1 % de DMSO) se mantuvo

constante en todas las muestras. Si se especifica, el medio con inhibidores se recargó un día y dos días después. Tras la exposición de las células a los inhibidores durante 72 horas a 37 ºC, las células adheridas se fijaron en 0,5 % de gluteraldehído en medio durante 10 min, se lavaron tres veces con DDW, una vez con tampón borato de sodio 0,1 M a pH 8,5 y se tiñeron con 1 % de azul de metileno disuelto en disolución de tampón borato 0,1 M durante 60 min. Se lavó el colorante en exceso y el colorante unido a células se eluyó con 200 µl/pocillo de HCl 0,1 M. Se leyeron los valores de densidad óptica a 630 nm en lector de placas de ELISA. Se expusieron células no adheridas a reactivo WST-1 durante 5 horas tras 72 horas de tratamiento con los inhibidores, y se leyeron los valores de densidad óptica a 630 nm en lector de placas de ELISA. Los datos se analizaron en Microsoft Excel, usando el control de vehículo como el 100 % de proliferación. Los ensayos se realizaron por triplicado. Los valores de CI_{50} se derivaron de las curvas de crecimiento dependientes de la dosis obtenidas.

Los compuestos 4-13 de la presente invención se probaron para su potencial inhibidor en ensayo de proliferación celular. Se expusieron células A2780 de cáncer de ovario humano, células A375 de melanoma, células HCT116 de carcinoma de colon, células HCT15 de carcinoma de colon, células HT29 de carcinoma de colon, células DU145 de carcinoma de próstata, MCF7 de carcinoma de mama, células SK-BR-3 de carcinoma de mama, células MDA MB 468 de carcinoma de mama, células U138MG de glioblastoma, células HepG2 de hepatocarcinoma, células A549 de cáncer de pulmón, células NCI-H1975 de cáncer de pulmón, células Saos-2 de osteosarcoma, células U266 de mieloma múltiple, células RPMI8226 de mieloma múltiple, células MM1S de mieloma múltiple, células CAG de mieloma múltiple, células ARH77 de mieloma múltiple y células NCI-N87 de carcinoma gástrico a concentraciones crecientes de los compuestos 4-13. Se determinaron valores de CI_{50} de las curvas de la densidad óptica contra la concentración de compuesto. El ensayo se realizó por triplicado. Como puede observarse en la Tabla 2, se encontró que los compuestos 4-8 y 11-13 inhibieron varias líneas de células cancerosas de diversos tipos de cáncer. Por tanto, los compuestos de la presente invención son potentes como agentes anticancerosos.

Tabla 2 A y B. El potencial inhibitorio (valores IC_{50} en µM) de los compuestos 4-13 en ensayo de prolifereación celular de varias líneas celulares de cáncer. La columna de la derecha (CF) representa la formación de colonias en agar blando

A.

		Ensayo de proliferación celular Compuesto No. IC_{50} (µM)							CF
Origen	Línea celular	#4	#5	#6	#7	#8	#9	#10	#5
Cáncer de ovario	A2780	0.7	0.1	0.3	0.8	0.6	9.2	9.5	
Melanoma	A375	1.3	0.2	0.5	1.2	0.8	9.0	>10	0.4
Carcinoma de colon	HCT116	1.1	0.3	0.5	1.2	0.6	>10	10	
	HCT15		0.4						
	HT29	3.8	3.3	2.2	>10	2.1	>10	>10	
Carcinoma de próstata	DU145	2.8	0.5	1.0	2.5	1.4	>10	>10	
Carcinoma de pecho	MCF7	6.9	2.1	2.0	7.8	3.3	>10	>10	
	SK-BR-3		2.0						
	MDA MB 468	3.8	2.0	3.0	7.2	2.5	>10	>10	
Glioblastoma	U138 MG	0.8	0.4	0.7	1.9	0.6	>10	>10	2.6
Hepato carcinoma	HepG2	0.8	0.4	0.6	2.0	0.9	>10	>10	
Cancer de pulmón	A549		1.1						
	NCI-H1975		1.3						
Osteo-Sarcoma	Saos-2		0.6						
Mieloma múltiple	U266		0.9						
	RPMI8226		0.5						
	CAG		0.4						
	MM1S	1.0	0.3	0.4	1.0	0.8	>10	10	
	ARH77		4.3						
Carcinoma gástrico	NCI-N87		3.7						

B.

		Ensayo de proliferación celular		
		Compuesto No.		
		IC_{50} (µM)		
Origen	Línea celular	#11	#12	#13
Melanoma	A375	0.4	0.7	9.0
Colon	HCT15	0.7	0.8	>10
Carcinoma de próstata	DU145	1.3	1.5	>10
Glioblastoma	U138MG	0.7	0.5	6.2
Hepatocarcinoma	HepG2	1.3	2.3	4.6
Meielenoma múltiple	RPMI8226	1.3	1.4	>10

El potencial de estos compuestos en inhibir la proliferación de células cancerosas se evaluó adicionalmente usando una única administración como se ha descrito anteriormente en este documento. Se comparó el potencial inhibidor tras una única administración del compuesto 5 (+--) con el potencial inhibidor del compuesto 5 cuando la renovación del medio se realizó cada día (+++) o un día tras la primera administración (++-) o dos días tras la primera administración (+-+). Se probó el potencial inhibidor en un ensayo de proliferación de células de células A375 de melanoma. La Tabla 3 muestra que todos los protocolos de administración proporcionaron la misma CI_{50} cuando se expusieron al compuesto 5. Por tanto, se contempla que el compuesto 5 es un potente inhibidor de la proliferación de células de cáncer incluso tras una única administración.

Tabla 3. Valores de CI_{50} del compuesto 5 en el ensayo de proliferación de células A375 que prueba diversas pautas de administración.

(+) se refiere al tratamiento y (-) se refiere a no tratamiento adicional	
Tratamiento	**IC_{50} (µM)**
+++	0.6
+-	0.6
++-	0.6
+-+	0.6

Con el fin de evaluar adicionalmente el potencial inhibidor del compuesto 5, se realizó una sustitución del medio que contiene inhibidor con medio fresco sin el inhibidor (compuesto 5) un día (+--) o dos días (++-) tras el tratamiento. El potencial inhibidor se probó en la proliferación de células A375 de melanoma. Como puede observarse de la Tabla 4, todos los protocolos de tratamiento inhibieron la proliferación celular a valores de CI_{50} de 0,6-1 µM.

Tabla 4. Valores de CI_{50} del compuesto 5 en el ensayo de proliferación de células A375 que prueba el efecto del lavado de inhibidor.

(+) se refiere al tratamiento y (-) se refiere al lavado	
Tratamiento	**IC_{50} (µM)**
+++	0.6
+--	1
++-	0.6
+-+	0.8

Ejemplo 5: Inhibición de la señalización relacionada con IGF1R en células cancerosas

Se ensayaron la autofosforilación de tirosina de la subunidad β de IGF1R, además de la señalización aguas abajo inducida por IGF1R en células MCF7 de cáncer de mama humano y en células A375 de melanoma. Las células se sembraron en placas de 6 pocillos (250.000 células/pocillo) y 24 horas después el medio se sustituyó con medio sin suero (RPMI complementado con 100 unidades/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina). Tras 20 horas de privación de suero, el medio se sustituyó con medio sin suero que contenía diversas concentraciones de los inhibidores en 0,1 % de DMSO durante 4-5 horas adicionales. A continuación, las células se estimularon durante 5 minutos con 50 ng/ml de IGF-1, se lavaron dos veces con PBS y se lisaron hirviendo tampón de muestra (10 % de glicerol, Tris-HCl 50 mM, pH 6,8, 3 % de SDS y 5 % de β-mercaptoetanol). Se separaron cantidades iguales de proteína por carril por 8 % de SDS-PAGE y se transfirieron a una membrana de nitrocelulosa (Sartorius AG). Las proteínas fosforiladas se inmunotransfirieron con anticuerpos anti-pIGF1R (fosfo-IGF1R), anti-fosfotirosina-IRS1 (pY-IRS1), anti-fosfo(T308)Akt (pPKB), anti-fosfo-Erk (pERK) y anti-fosfo-$Ser^{636/639}$-IRS1 ($pS^{636/639}$-IRS1). La detección se realizó con anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano picante usando el sistema ECL. A continuación, las transferencias se separaron de los anticuerpos, se bloquearon con TBST con 5 % de leche baja en grasa y se volvieron a sondar con anticuerpos que detectan tanto las proteínas fosforiladas como las no fosforiladas

correspondientes, por ejemplo, IGF1Rβ, IRS1, PKB y ERK. Los anticuerpos anti-actina sirvieron de control.

Además, se prepararon lisados a partir de células expuestas a inhibidores a diversas concentraciones durante 24 horas en presencia o ausencia de FCS sin estimulación. La preparación de lisados y la transferencia Western se realizaron como se ha descrito anteriormente. Se detectó la apoptosis por inmunotransferencia con anticuerpos de conejo anti-PARP, que interaccionan tanto con PARP intacto como con PARP escindido.

Se probaron los compuestos 4, 5 y 6 de la presente invención para su efecto sobre varios componentes del eje de señalización de IGF1R, que incluye IGF1R, IRS1, PKB y ERK. Como puede observarse en las Figuras 14-16, los compuestos 4, 5 y 6 inhibieron la fosforilación de tirosina inducida por IGF1 de IRS1, un sustrato directo de IGF1R, y la activación inducida por IGF1 del componente de señalización aguas debajo de PKB, una proteína de señalización antiapoptósica fundamental. En células MCF7 también se inhibió la activación de ERK inducida por IGF1 (Figura 15). Estos resultados indican una inhibición del eje de señalización relacionado con IGF1R. Además, se encontró que los compuestos indujeron la fosforilación por serina de IRS1, seguido de su degradación (Figuras 14-16, $pS^{636/639}$-IRS1 y IRS1). Sin quedar ligado a teoría o mecanismo de acción alguno, la fosforilación por Ser de IRS1 induce el desacoplamiento de IRS1 e IGF1R y, por tanto, inhibe la señalización de IGF1R. Esta fosforilación y la disminución en los niveles de IRS1 producen inhibición a largo plazo de la transducción de señales de IGF1R.

Ejemplo 6: Inhibición del crecimiento de tumor de ovario y de melanoma *in vivo*

Se inyectaron subcutáneamente células A375 de melanoma humano (ATCC, $2x10^6$ células por ratón) en el flanco de ratones Nude:Hsd. Ocho días después, cuando los tumores se formaron, los ratones se dividieron en 3 grupos con tamaño promedio similar del tumor de 120 mm^3. El compuesto 5 se inyectó IP tanto diariamente a dosis de 50 mg/kg durante 12 días como cada dos días a dosis de 100 mg/kg durante 6 días, disuelto en 2 % de EtOH, 6 % de Tween-80 en DDW a volumen de 10 ml/kg. El grupo Veh recibió diariamente 2 % de EtOH, 6 % de Tween-80 en DDW a volumen de 10 ml/kg. Los grupos estuvieron compuestos por 7-8 ratones por grupo. La longitud (l) y la anchura (w) de los tumores se midieron dos veces a la semana, además del peso corporal del ratón. Los volúmenes de los tumores se calcularon del siguiente modo: $v=lw^2/2$. Los gráficos presentan volúmenes promedio de los tumores frente a días tras el inicio del tratamiento. El procedimiento se siguió para el estudio *in vivo* de células de cáncer de ovario A2780 con las siguientes modificaciones:

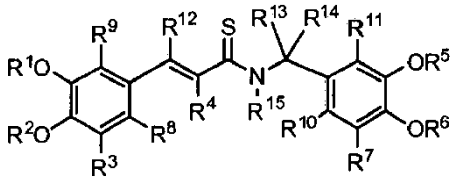
Se inyectaron subcutáneamente células A2780 de cáncer de ovario humano (ECACC, $2x10^6$ células por ratón) en el flanco de ratones Nude:Hsd hembra (comprados de Harlan). Cuando se formaron los tumores, los ratones se dividieron en 3 grupos con tamaño promedio similar del tumor de ~25 mm^3 y se iniciaron los tratamientos. El compuesto 5 se inyectó IP diariamente a la dosis de 25 mg/kg suspenso en PBS. El grupo Veh recibió PBS. El grupo CDDP recibió 8 mg/kg de CDDP (cisplatino) dos veces a la semana.

El compuesto 5 de la presente invención se probó para sus efectos *in vivo* sobre el crecimiento de xenoinjertos de cáncer de ovario humano y de melanoma en ratones sin pelo. Los ratones se trataron con inyecciones IP diarias o a días alternos, a la dosis especificada. En el experimento de cáncer de ovario, el tratamiento con CDDP sirvió de control. Como se muestra en las Figuras 17 y 18, el compuesto 5 ejerce una inhibición del 45 % del crecimiento del tumor de ovario (en comparación con el 14 % de la inhibición inducida por CDDP) y 70 % de inhibición del crecimiento de tumor de melanoma.

Aunque se han ilustrado y descrito ciertas realizaciones de la invención, debe ser evidente que la invención no se limita a las realizaciones descritas en el presente documento.

Reivindicaciones

1. Un compuesto representado por la estructura de fórmula 1:



1

en la que

R^1, R^2, R^5 y R^6 están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, $(CH_2CH_2O)_nH$, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, acilo y un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis;
R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} están seleccionados cada uno independientemente de H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo; alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, halógeno, haloalquilo, NO_2, CN, N_3, SO_2R^a, $COOR^a$, $CSNR^aR^b$, $CSOR^a$, OR^a, $CONR^aR^b$, NR^aR^b, SR^a y CH_2SR^8, en los que R^a y R^b son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, cicloalquilo C_3-C_7, arilo, heterociclilo, heteroarilo, alquil (C_1-C_4)-arilo, alquil (C_1-C_4)-heterociclilo, alquil (C_1-C_4)-heteroarilo, haloalquilo, $(CH_2CH_2O)_nH$, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y
R^{15} es H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, haloalquilo, o OR^b en el que R^b es independientemente H o alquilo C_1-C_4;
a condición de que cuando R^1, R^2, R^5 y R^6 sean H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; R^3 y R^7 sean H, halógeno, haloalquilo o OR^c en el que R^c es H, alquilo C_1-C_4, acilo o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y R^4 sea H o CN; entonces al menos uno de R^8-R^{15} no sea H,
incluyendo sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diaestereómeros y mezclas de los mismos.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H; R^7 es OH; y al menos uno de R^3, R^8, R^9 y R^{11} es halógeno; o
R^1, R^2, R^4, R^5, R^6, R^8, R^{10}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H; R^7 es OH; y al menos uno de R^3, R^9 y R^{11} es halógeno.

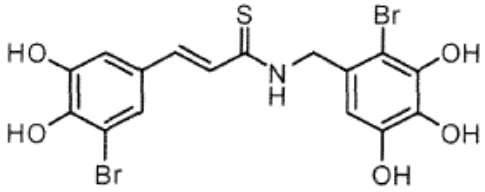
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
R^1, R^2, R^5 y R^6 son cada uno H o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; o
R^7 es H o OR^a y R^1, R^2, R^5, R^6 y R^a son cada uno H o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; o
R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6 o alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6; o
al menos uno de R^{13} y R^{14} es H o alquilo C_1-C_4; o
R^3, R^4, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12}, R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo, OH, NO_2, CN o CH_2SR^a, en el que R^a es como se define en la reivindicación 1.

4. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^4 es H o CN.

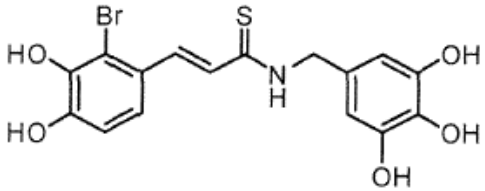
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H, preferentemente en el que R^4, R^{11}, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H.

6. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que
R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo, CH_2SR^a o OH; R^4, R^{12}, R^{13} y R^{14} son cada uno independientemente H, alquilo C_1-C_4, alquenilo C_2-C_6, alquinilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquenilo C_2-C_6, alquil C_1-C_4-alquinilo C_2-C_6, arilo, halógeno, haloalquilo, NO_2 o CN; y R^{15} es H, en el que R^a es como se define en la reivindicación 1; o
R^3, R^7, R^8, R^9, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo, OH o CH_2SR^a; y R^4, R^{12}, R^{13} R^{14} y R^{15} son cada uno H, o un alquilo C_1-C_4, en el que R^a es como se define en la reivindicación 1; o
R^1, R^2, R^5 y R^6 son cada uno H o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; R^3, R^8 y R^9 son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo o CH_2SR^a; R^7, R^{10} y R^{11} son cada uno independientemente H, halógeno, haloalquilo, OH o un grupo funcional que da lugar a hidroxilo tras la hidrólisis; y R^4, R^{12}, R^{13}, R^{14} y R^{15} son cada uno H, o alquilo C_1-C_4, en el que R^a es como se define en la reivindicación 1.

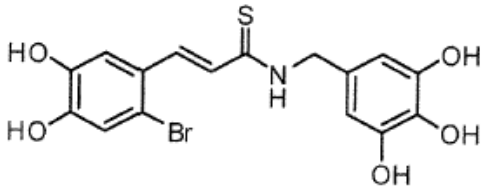
7. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



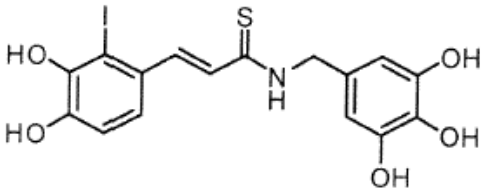
4



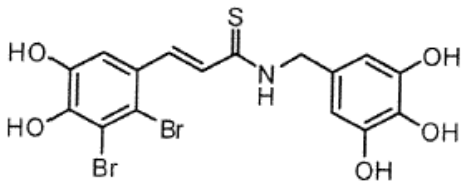
5



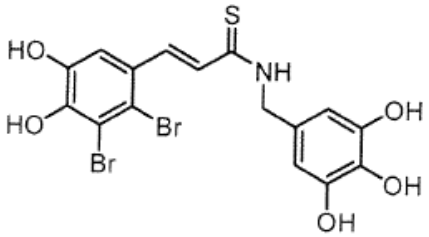
6



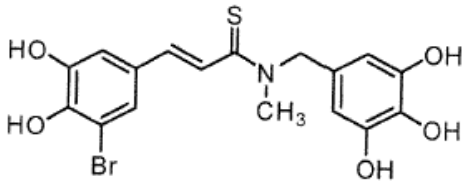
7



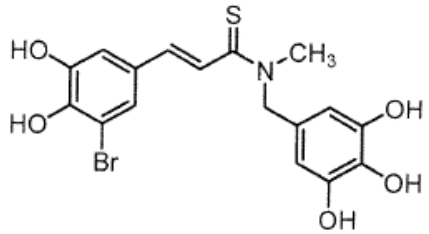
8a



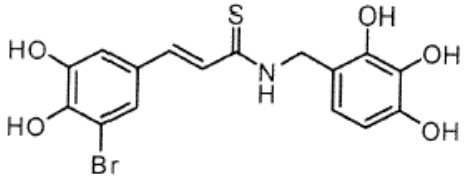
8b



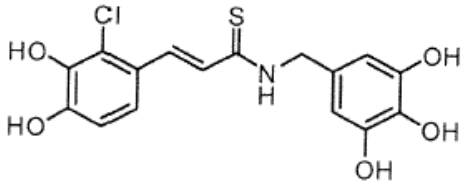
9a



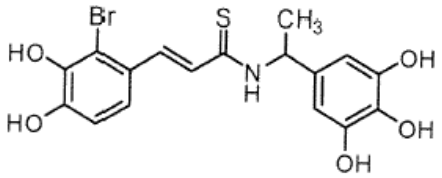
9b



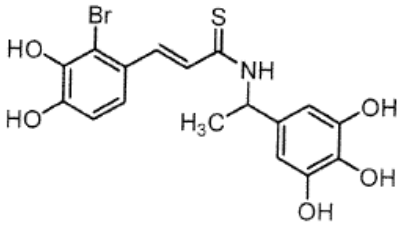
10



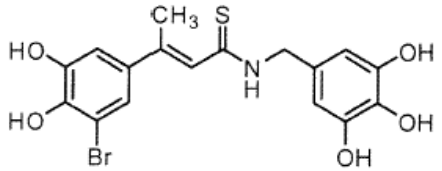
11



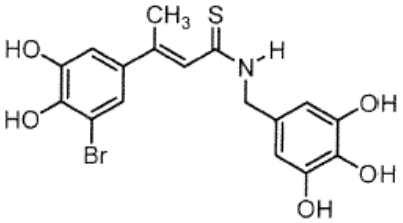
12a



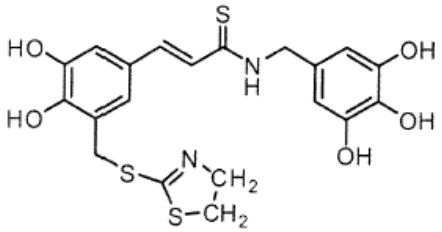
12b



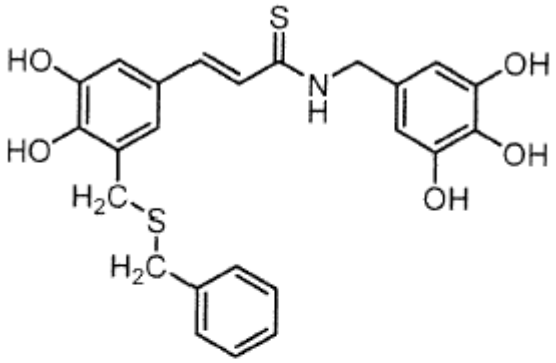
13a



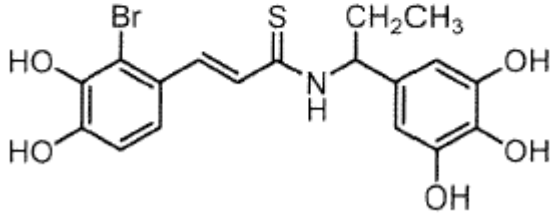
13b



14



15 y



16.

8. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica según la reivindicación 8 para inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con proteínas cinasas (PK), preferentemente en la que el trastorno relacionado con PK es un trastorno proliferativo de células, un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno metabólico.

10. La composición farmacéutica según la reivindicación 8 para inhibir, tratar o prevenir un trastorno relacionado con la señalización por un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF1R) o un sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1).

11. Uso de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para inhibir la transducción de señales mediada por una proteína cinasa (PK).

12. Uso de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno relacionado con proteínas cinasas (PK), preferentemente en el que el trastorno relacionado con PK es un trastorno proliferativo de células, un trastorno fibrótico, un trastorno inflamatorio o un trastorno metabólico, más preferentemente en el que el trastorno relacionado con PK es cáncer.

13. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que dicha proteína cinasa es un proteína tirosina cinasa de receptor (RTK), preferentemente en el que dicha proteína cinasa de receptor está seleccionada del grupo que consiste en un receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR), un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), un receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR), un receptor de insulina, un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1R), un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), un receptor del factor de crecimiento nervioso (NGFR), un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) y un factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSFR).

14. Uso de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para tratar o prevenir un trastorno relacionado con la señalización por un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF 1 R) o un sustrato 1 del receptor de insulina (IRS1), preferentemente en el que el trastorno relacionado es cáncer.

15. Uso de al menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación celular, preferentemente en el que las células son células cancerosas.

Figura 1

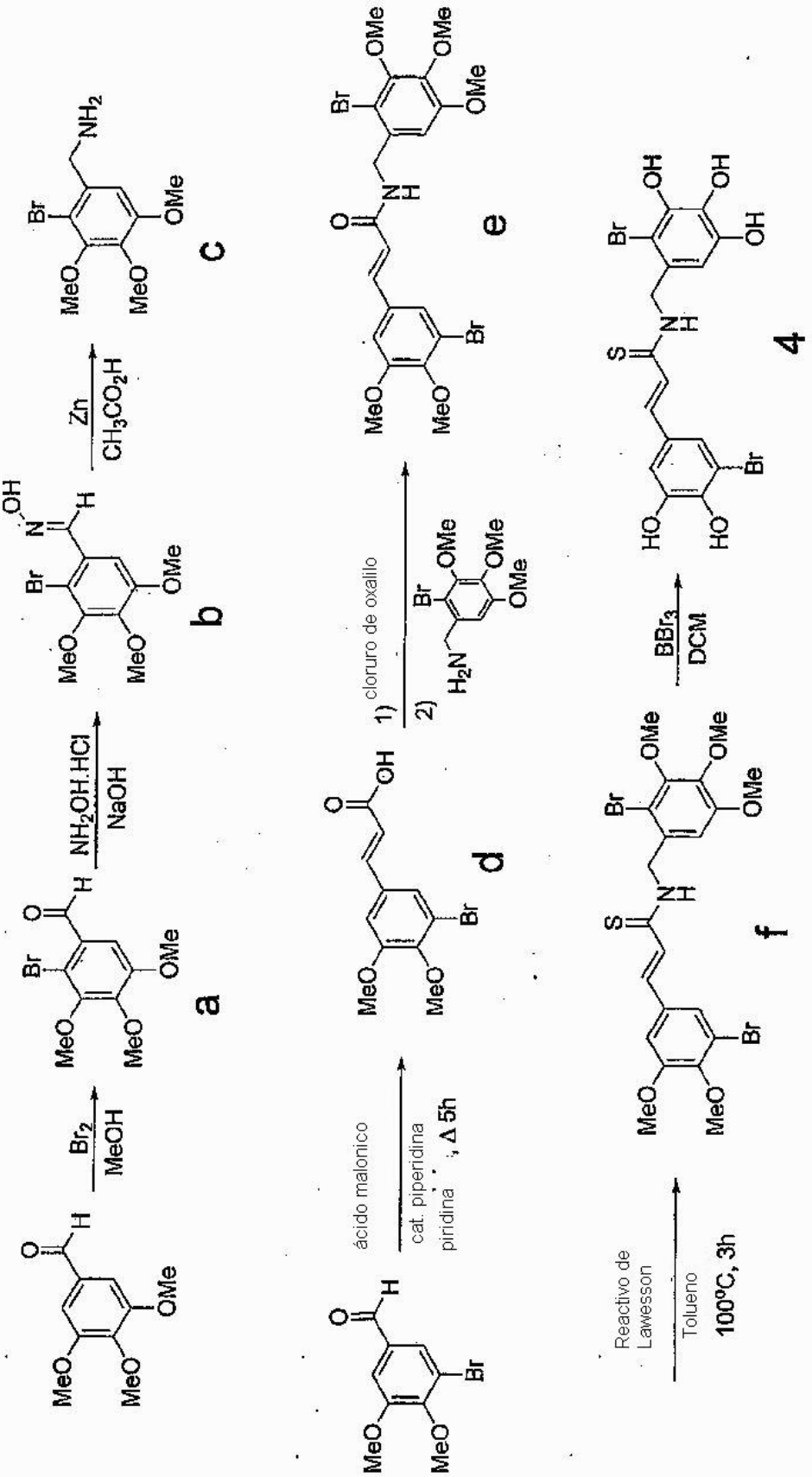

Br2
MeOH
NH2OH.HCl
NaOH
Zn
CH3CO2H
ácido malonico
cat. piperidina
piridina
, Δ 5h
1) cloruro de oxalilo
2)
BBr3
DCM
Reactivo de Lawesson
Tolueno
100ºC, 3h
a
b
c
d
e
f
4

Figura 2

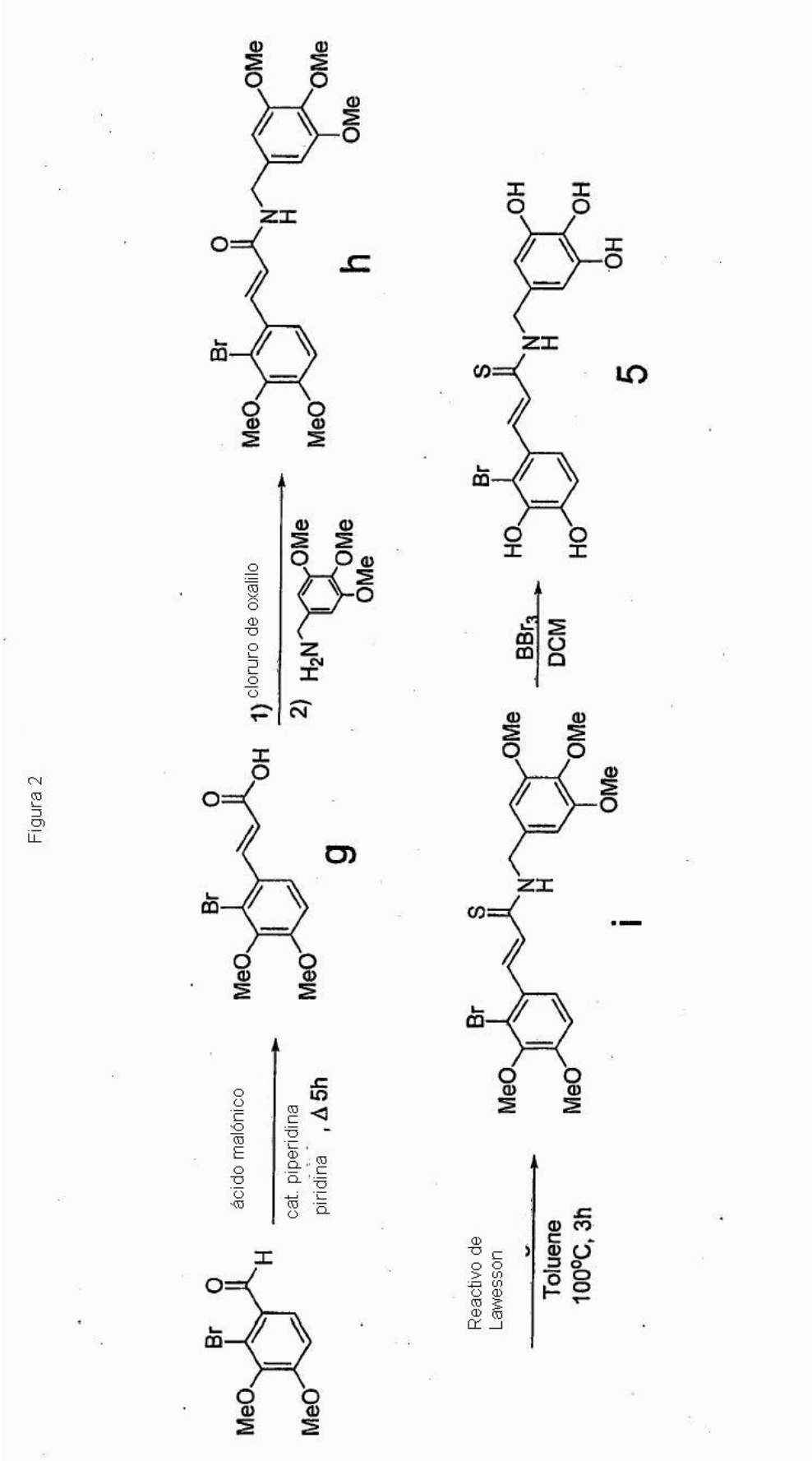

ácido malónico
cat. piperidina
piridina , Δ 5h
1) cloruro de oxalilo
2) H_2N
BBr_3
DCM
Reactivo de Lawesson
Toluene
100ºC, 3h
g
h
i
5

Figura 3

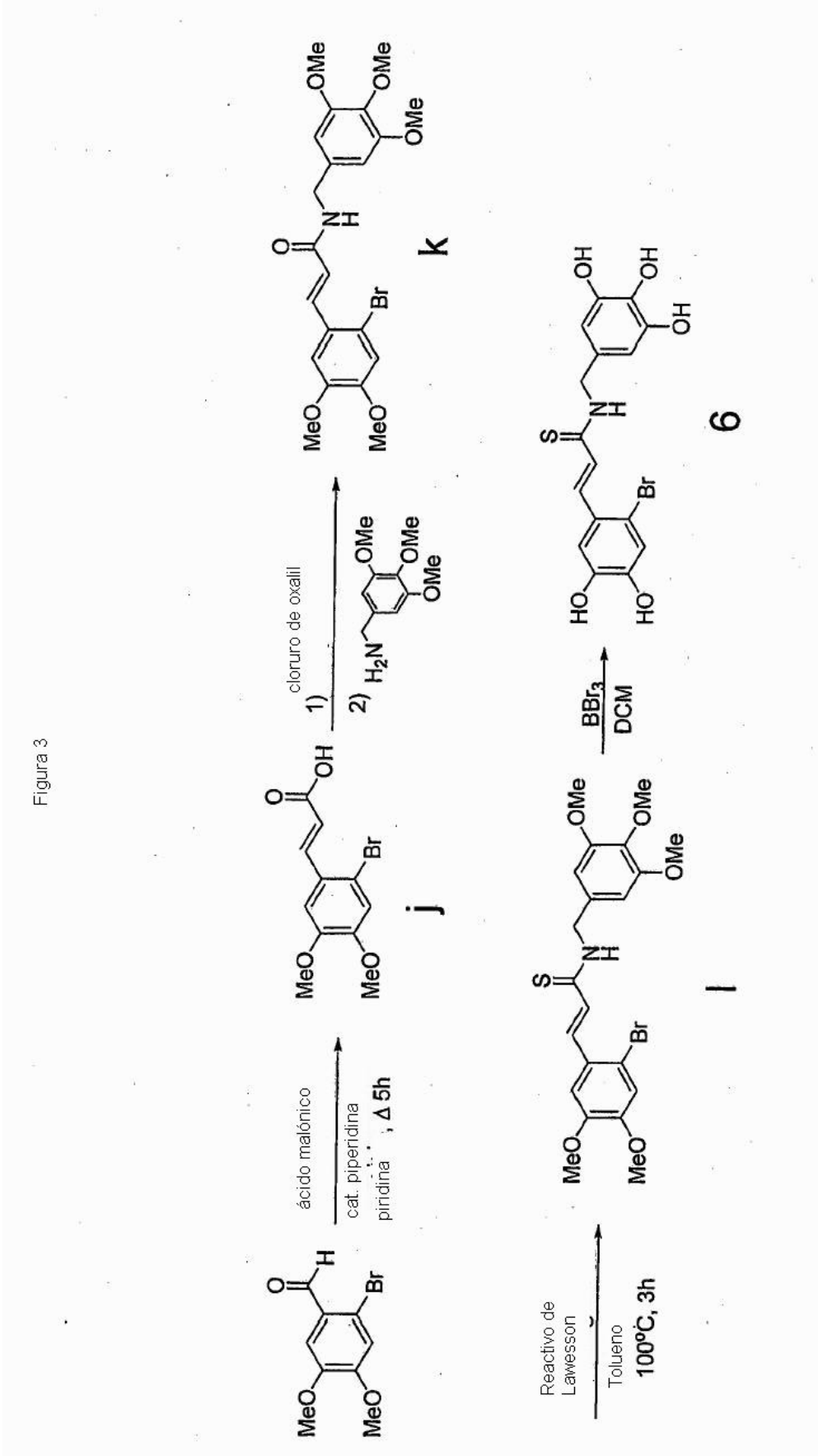

ácido malónico
cat. piperidina
piridina
, Δ 5h
cloruro de oxalil
1)
2)
Reactivo de Lawesson
Tolueno
100ºC, 3h
BBr3
DCM
j
k
l
6

Figura 4

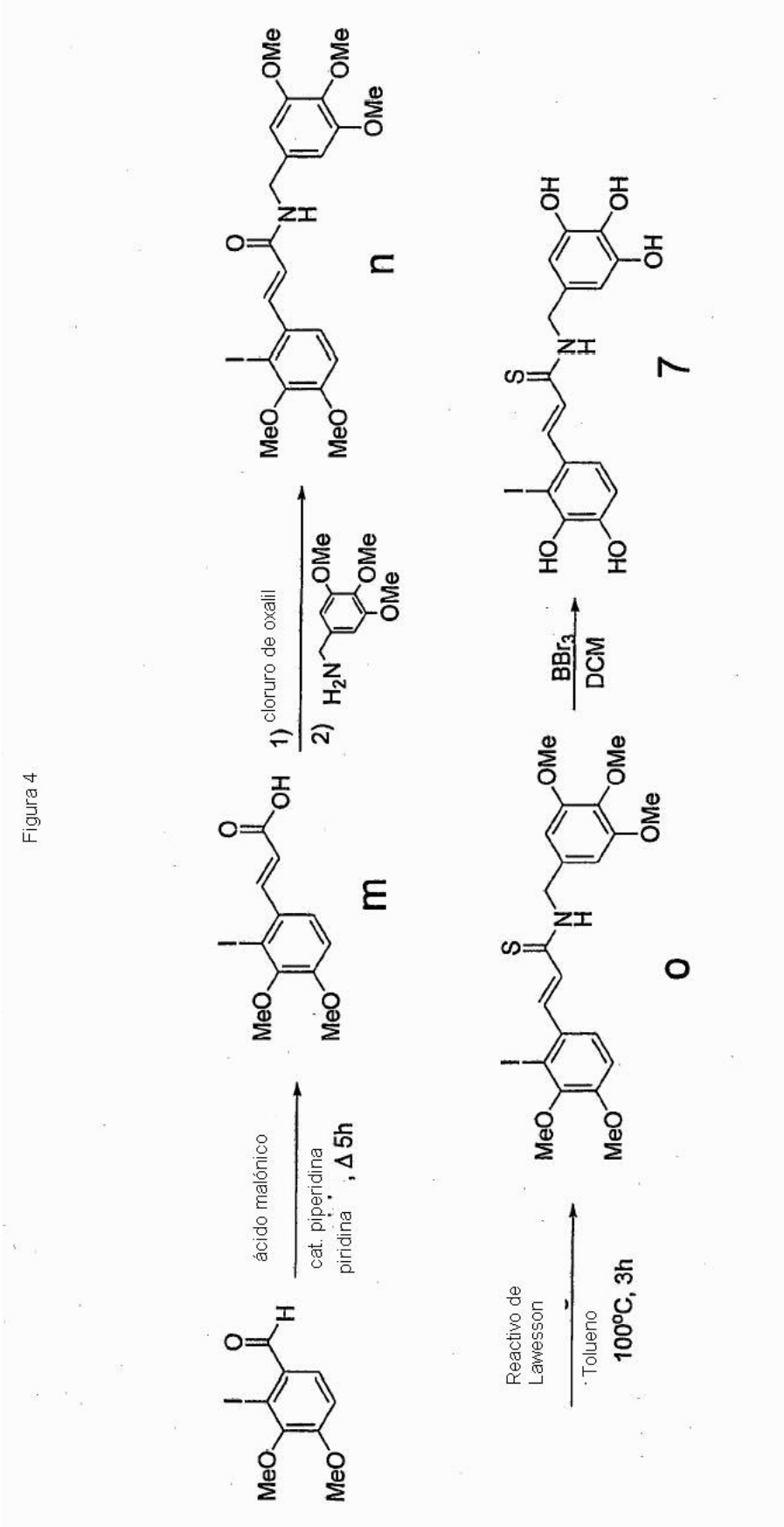

ácido malónico
cat. piperidina
piridina , Δ 5h
m
1) cloruro de oxalil
2)
n
Reactivo de Lawesson
Tolueno
100ºC, 3h
o
BBr3
DCM
7

Figura 5

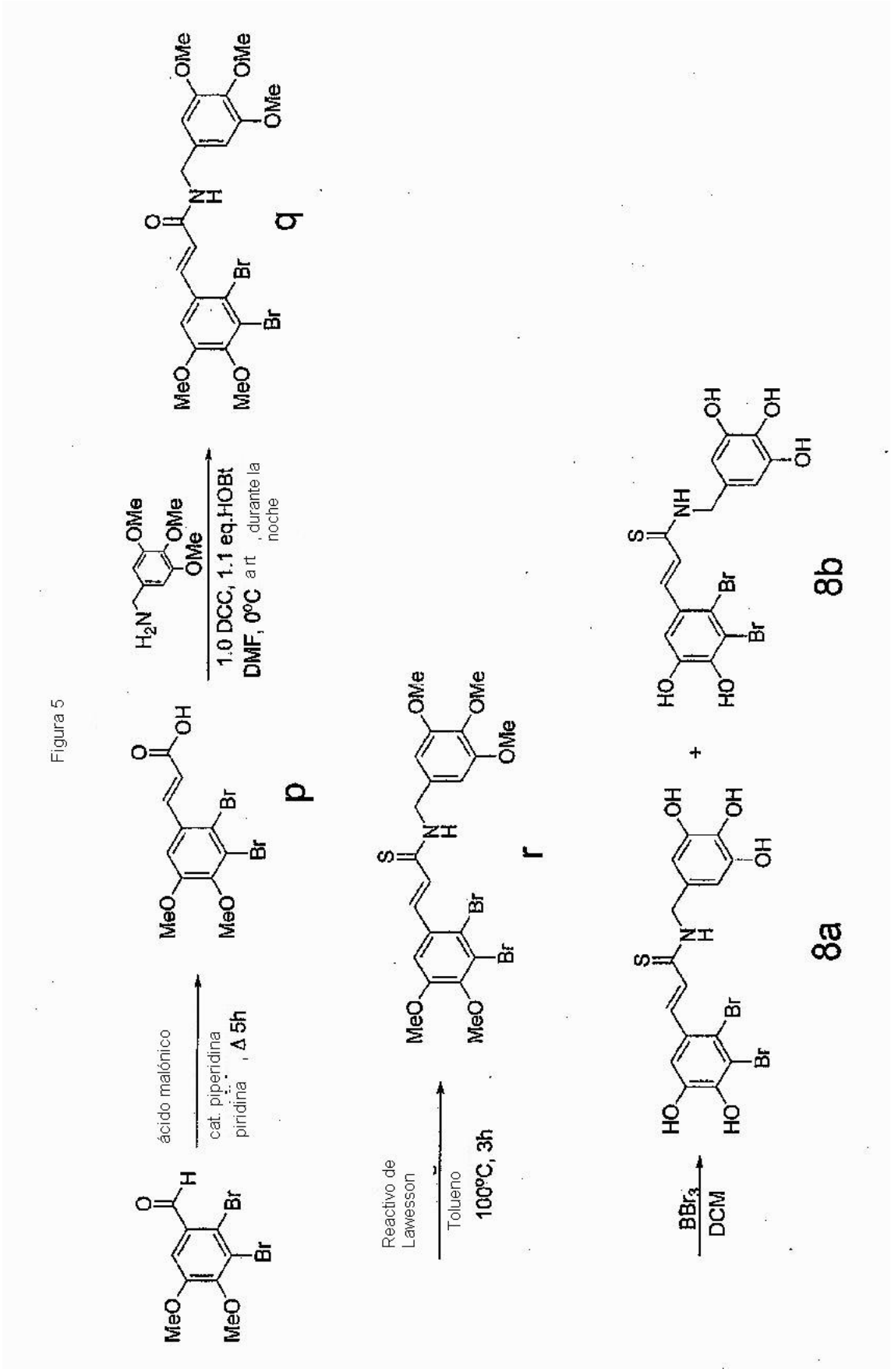

ácido malónico
cat. piperidina
piridina
Δ 5h
p
1.0 DCC, 1.1 eq.HOBt
DMF, 0ºC a rt
durante la noche
q
Reactivo de Lawesson
Tolueno
100ºC, 3h
r
BBr3
DCM
8a
8b

FIGURA 6

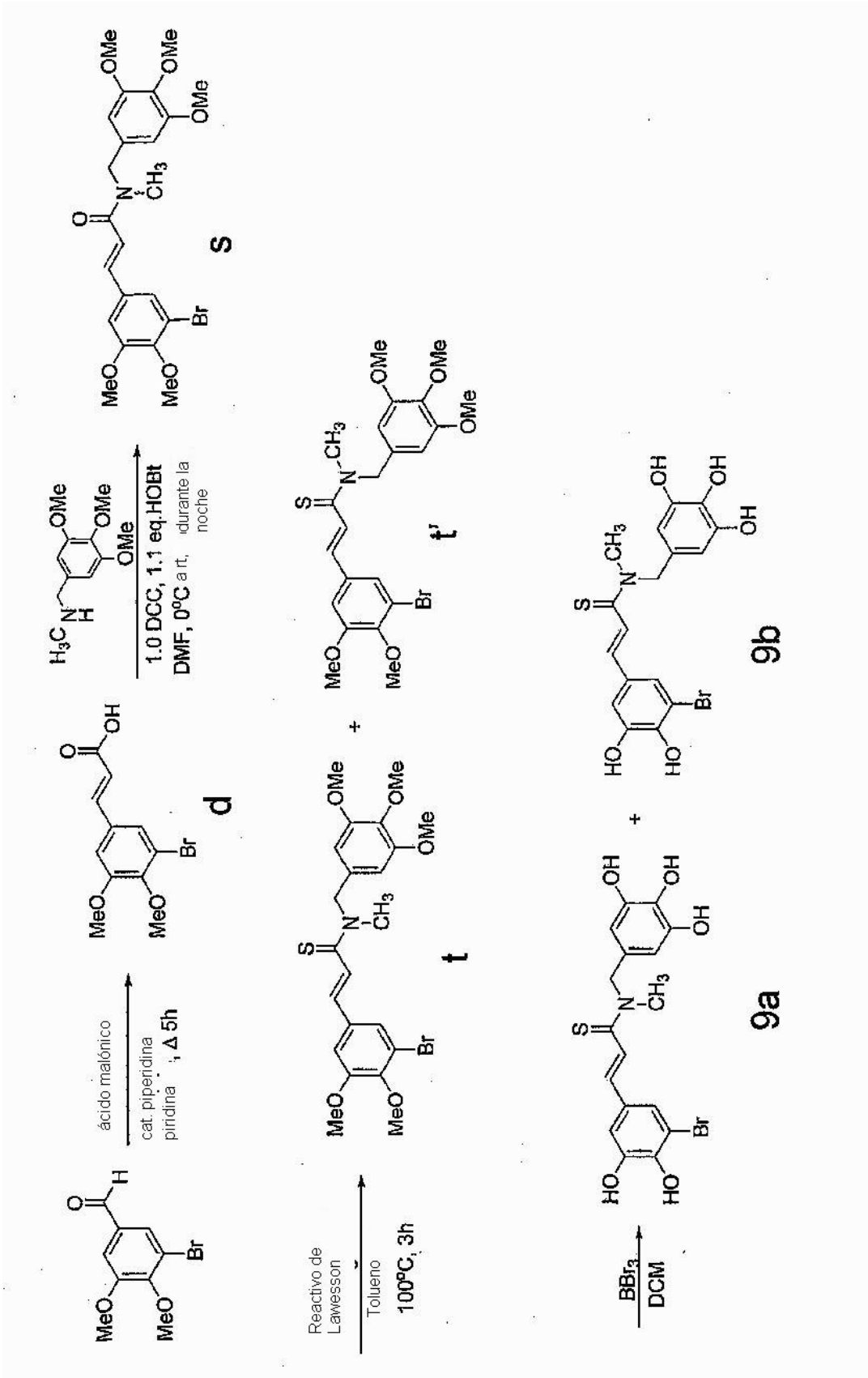

ácido malónico
cat. piperidina
piridina
Δ 5h
d
1.0 DCC, 1.1 eq.HOBt
DMF, 0ºC a rt, durante la noche
s
Reactivo de Lawesson
Tolueno
100ºC, 3h
t
t'
BBr3
DCM
9a
9b

Figura 7

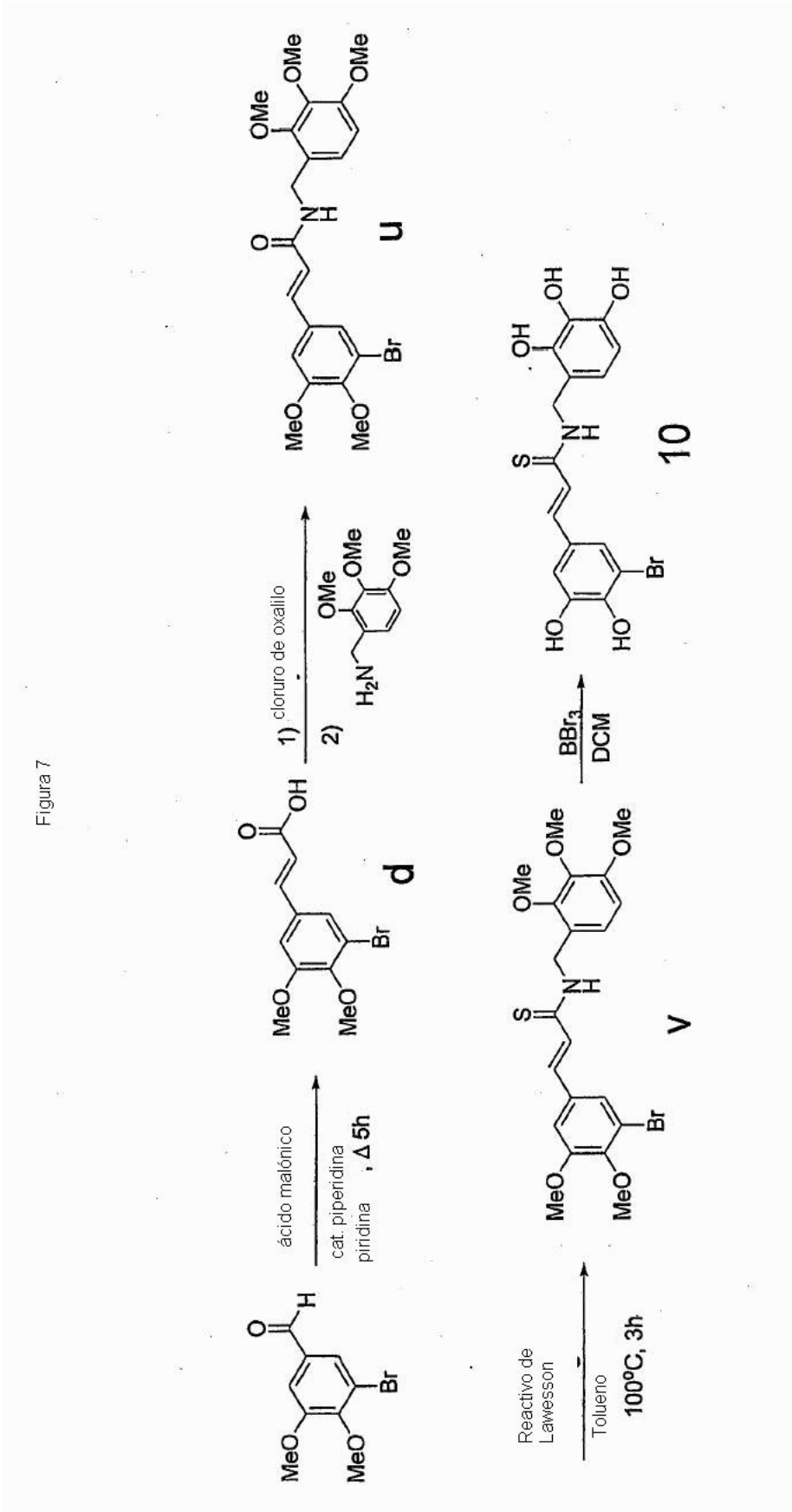

ácido malónico
cat. piperidina
piridina
, Δ 5h
1) cloruro de oxalilo
2)
Reactivo de Lawesson
Tolueno
100ºC, 3h
BBr3
DCM
d
u
v
10

Figura 8

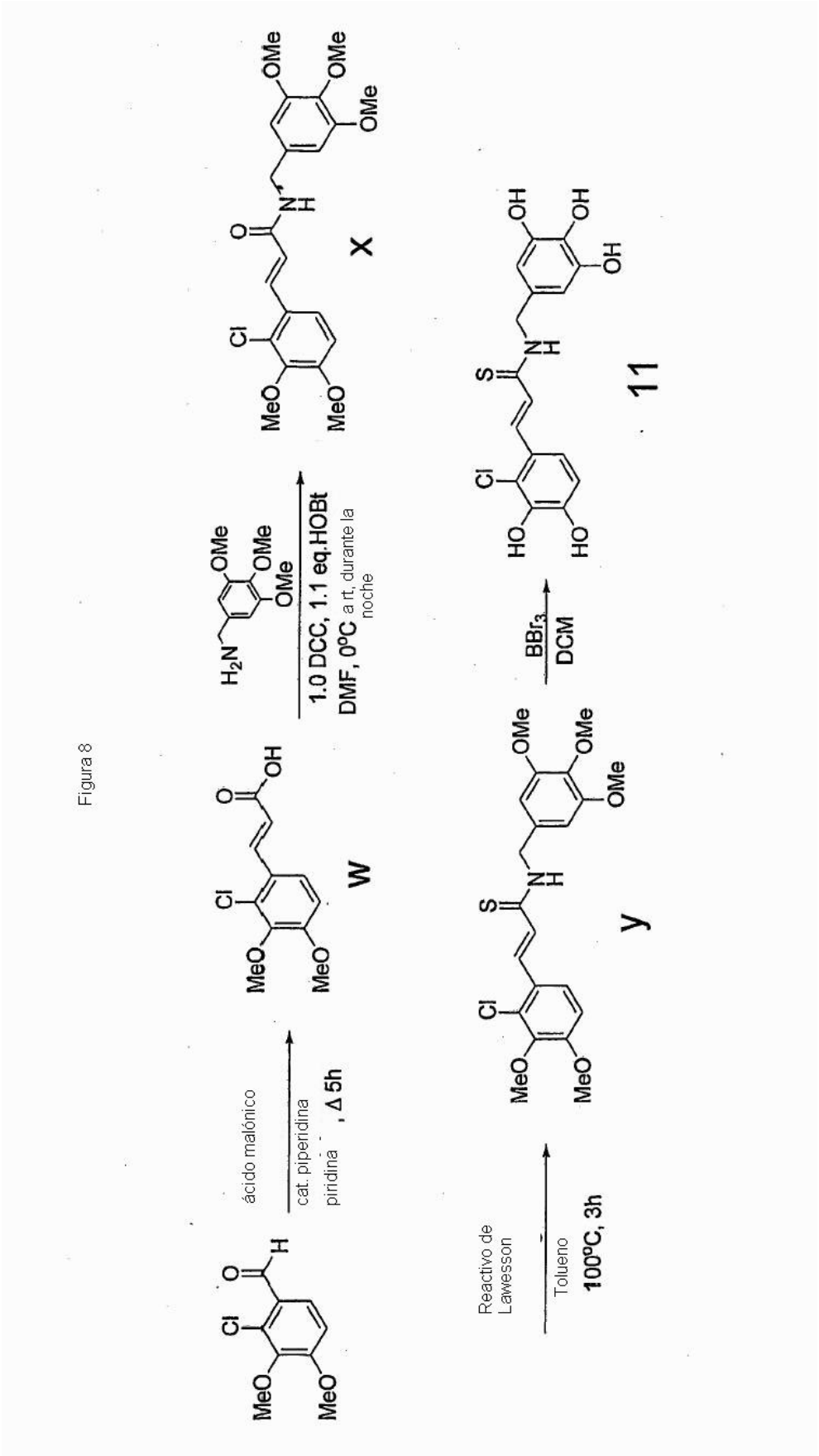

ácido malónico
cat. piperidina
piridina , Δ 5h
W
1.0 DCC, 1.1 eq.HOBt
DMF, 0ºC a rt, durante la noche
X
Reactivo de Lawesson
Tolueno
100ºC, 3h
y
BBr3
DCM
11

Figura 9

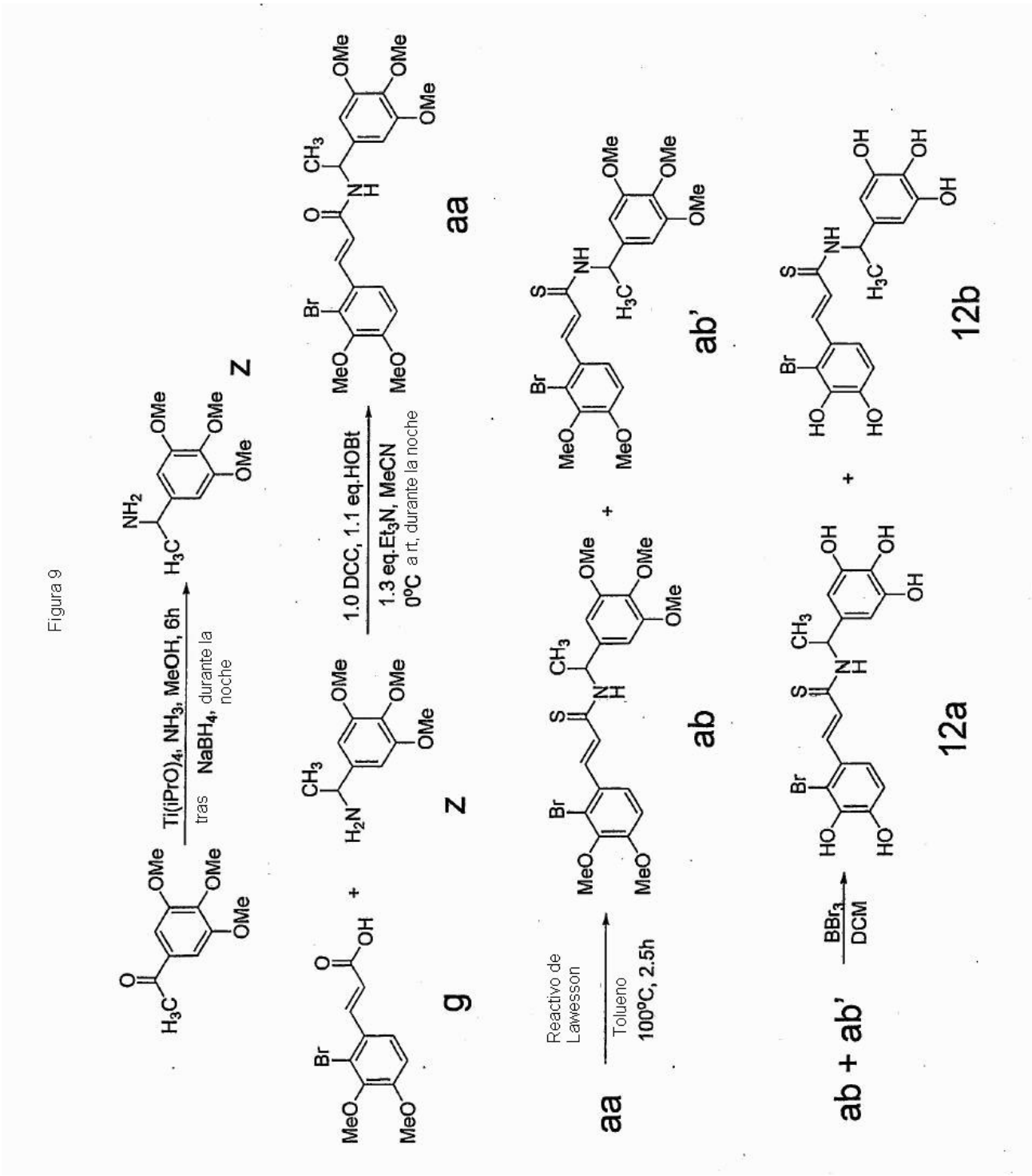

Ti(iPrO)4, NH3, MeOH, 6h
tras NaBH4, durante la noche
1.0 DCC, 1.1 eq.HOBt
1.3 eq.Et3N, MeCN
0ºC a rt, durante la noche
Reactivo de Lawesson
Tolueno
100ºC, 2.5h
BBr3
DCM
aa
ab
ab'
ab + ab'
12a
12b
g
z

Figura 10

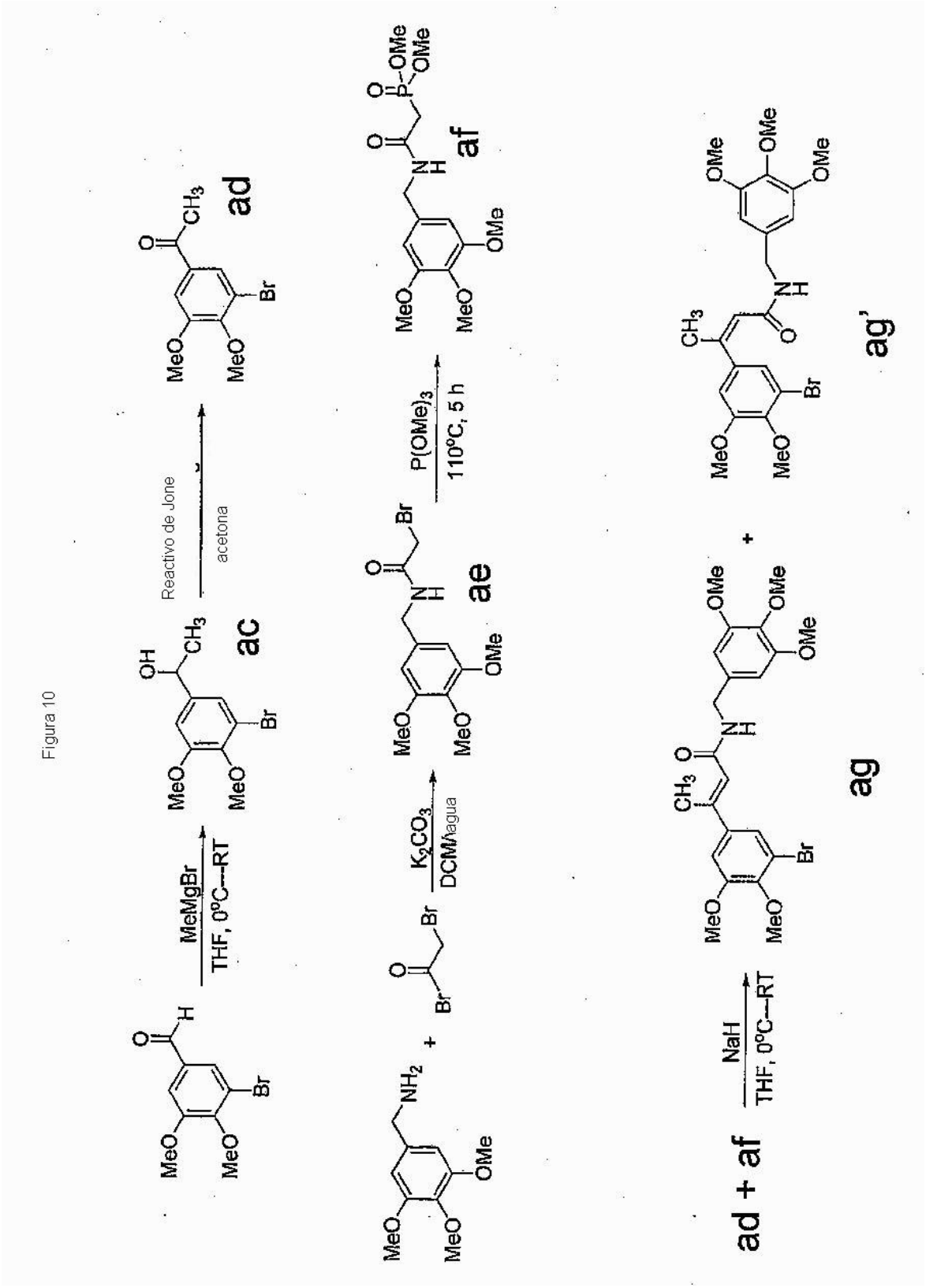

MeMgBr
THF, 0ºC→RT
ac
Reactivo de Jone
acetona
ad
K2CO3
DCM/agua
ae
P(OMe)3
110ºC, 5 h
af
ad + af
NaH
THF, 0ºC→RT
ag
ag'

Figura 10 cont.

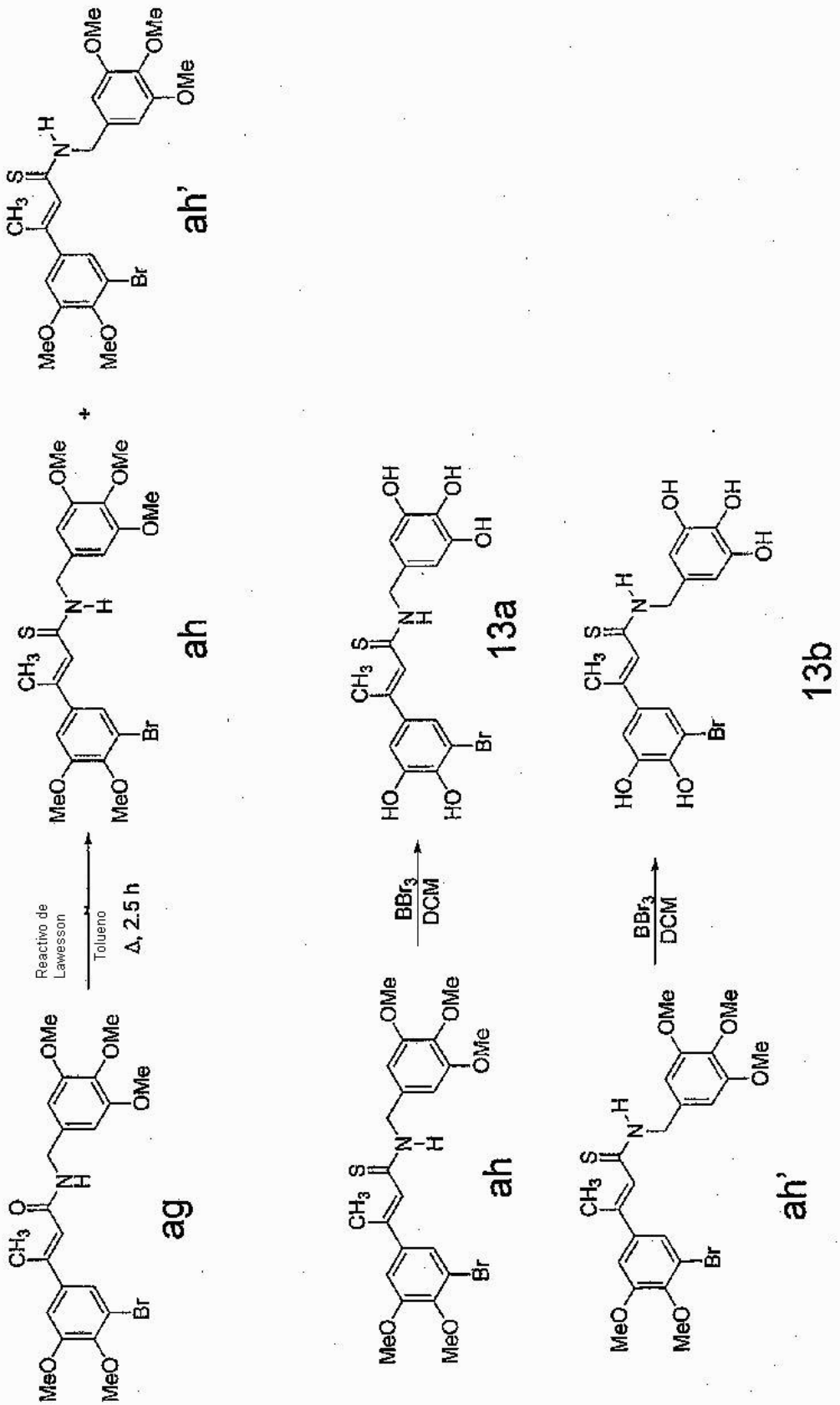


Figura 11

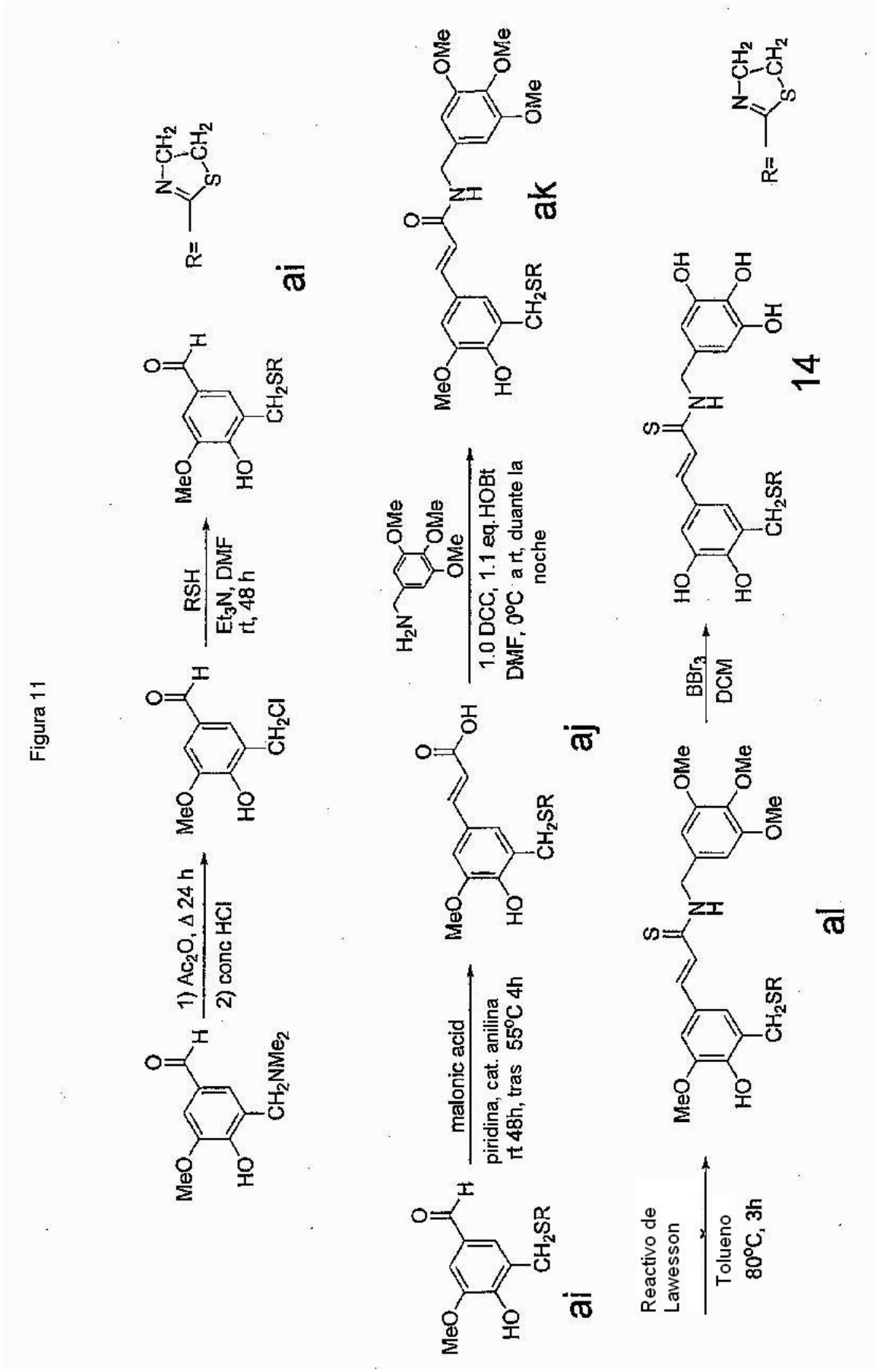

1) Ac2O, Δ 24 h
2) conc HCl
RSH
Et3N, DMF
rt, 48 h
malonic acid
piridina, cat. anilina
rt 48h, tras 55ºC 4h
1.0 DCC, 1.1 eq.HOBt
DMF, 0ºC a rt, duante la noche
BBr3
DCM
Reactivo de Lawesson
Tolueno
80ºC, 3h
MeO
HO
CH2NMe2
CH2Cl
CH2SR
OMe
H2N
R=
ai
aj
ak
al
14

Figura 12

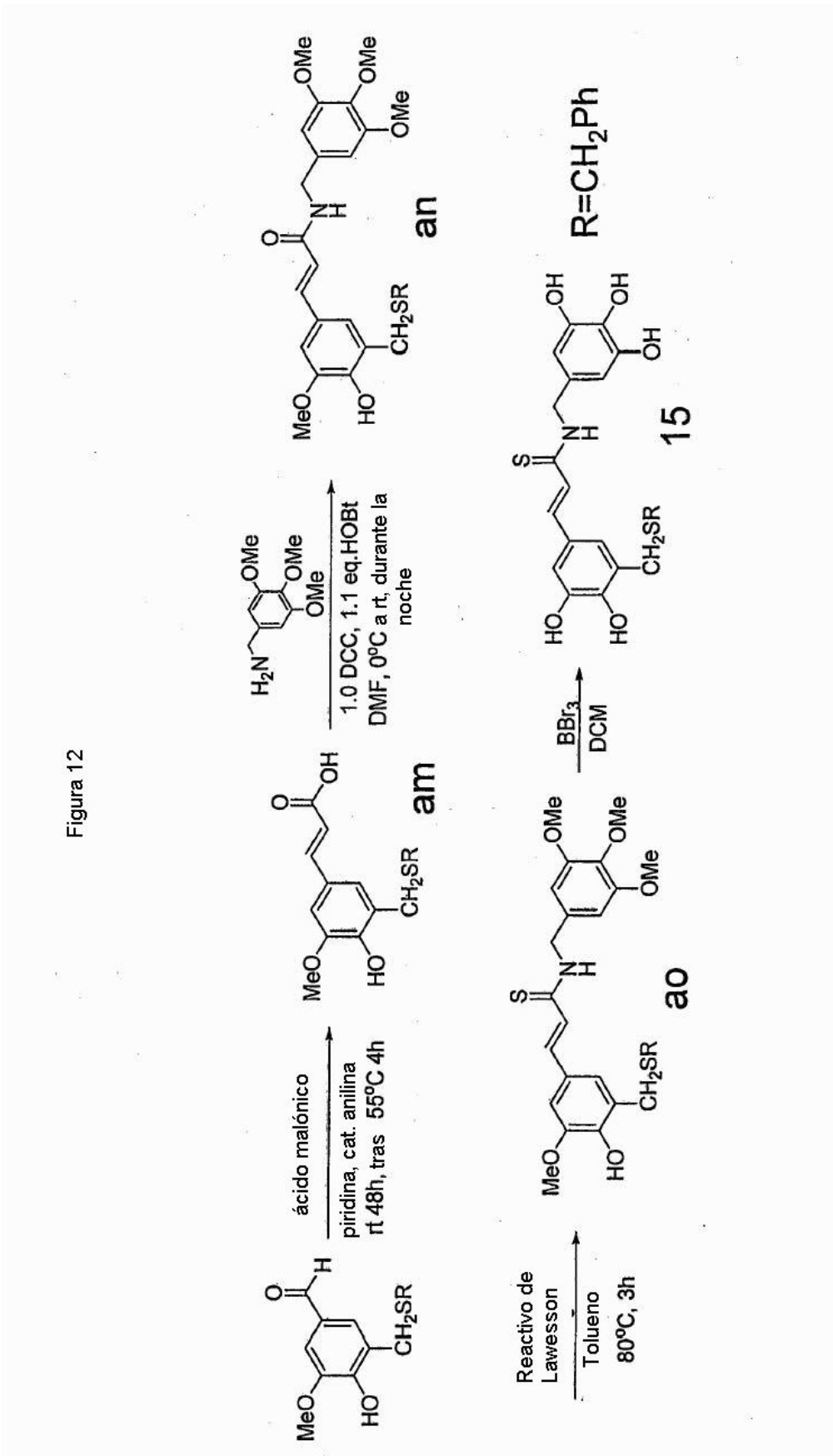

ácido malónico
piridina, cat. anilina
rt 48h, tras 55ºC 4h
1.0 DCC, 1.1 eq.HOBt
DMF, 0ºC a rt, durante la noche
Reactivo de Lawesson
Tolueno
80ºC, 3h
BBr3
DCM
R=CH2Ph
an
am
ao
15

Figura 13

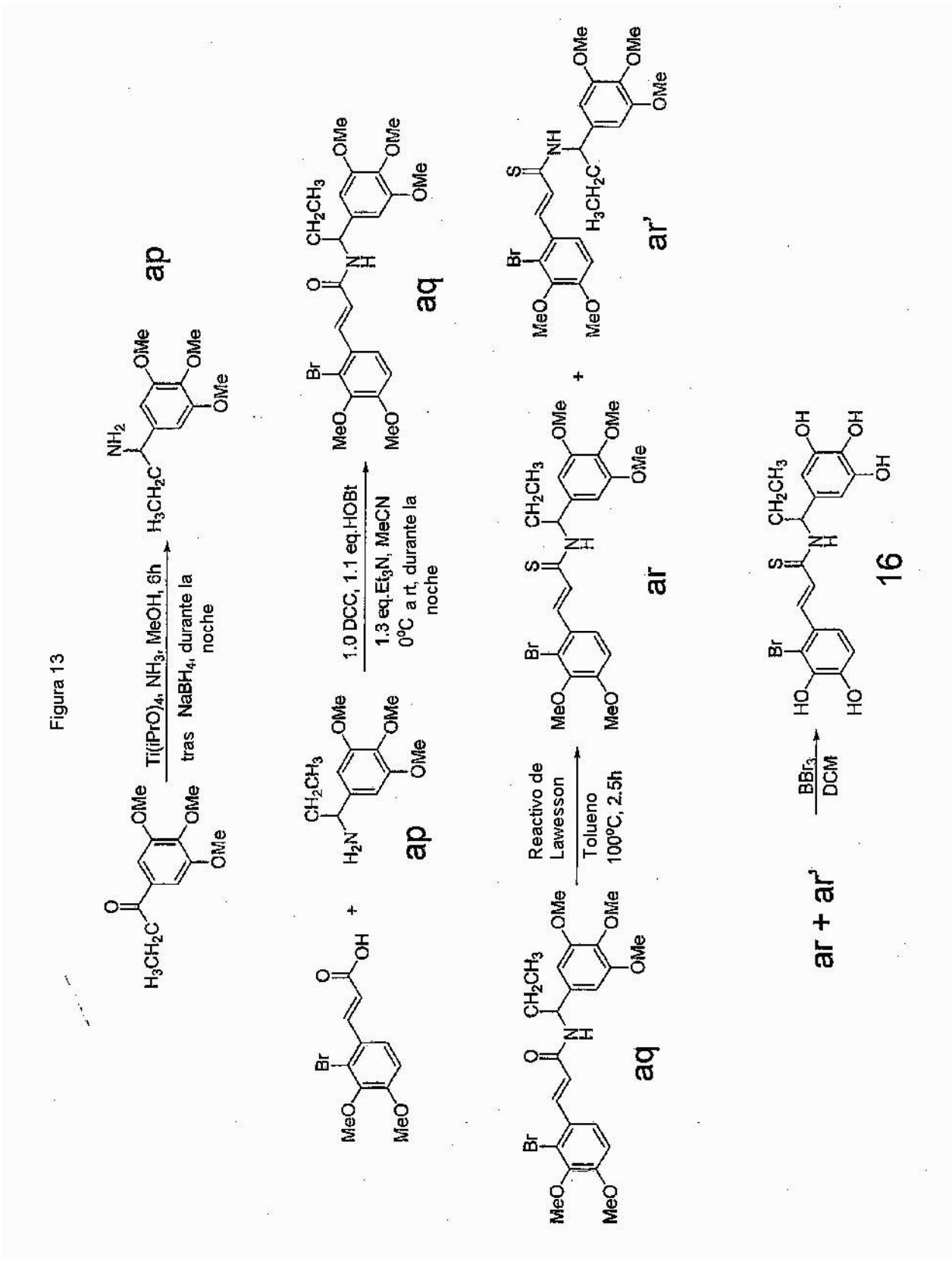

Ti(iPrO)4, NH3, MeOH, 6h
tras NaBH4, durante la noche
ap
1.0 DCC, 1.1 eq.HOBt
1.3 eq.Et3N, MeCN
0ºC a rt, durante la noche
aq
ar'
ap
Reactivo de Lawesson
Tolueno
100ºC, 2.5h
ar
aq
BBr3
DCM
ar + ar'
16

Figura 14

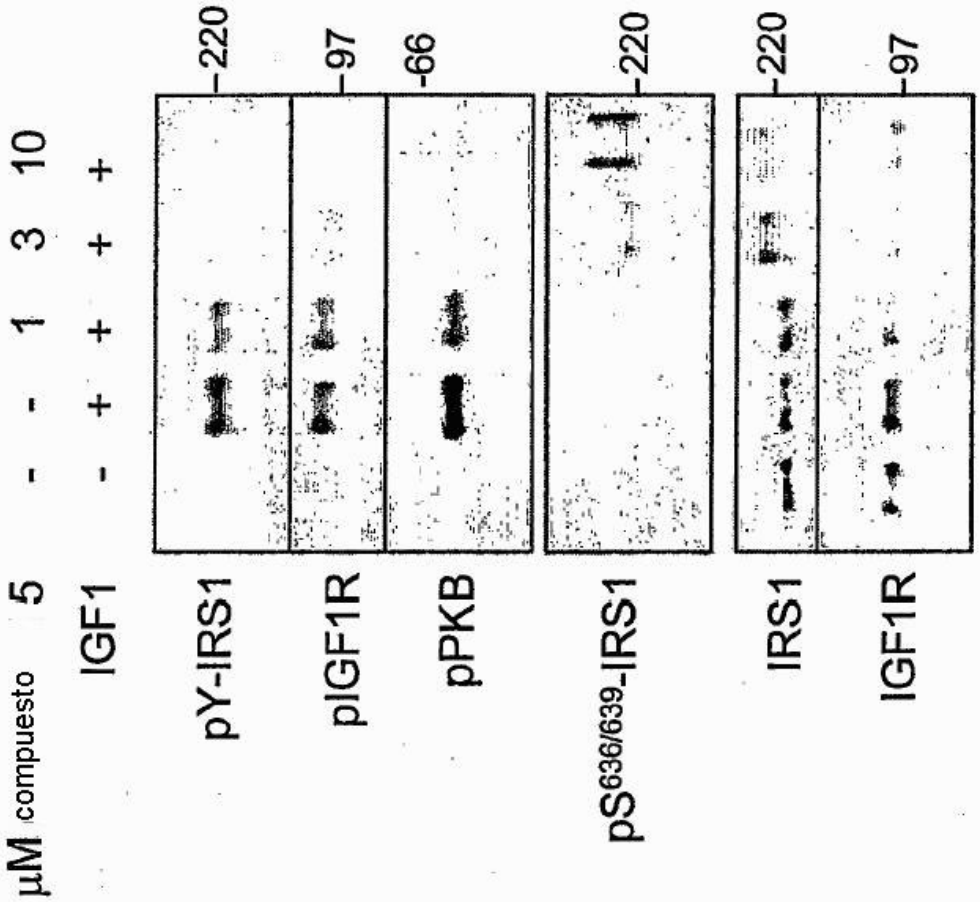

µM compuesto 5 - - 1 3 10
IGF1 - + + + +
pY-IRS1
pIGF1R
pPKB
pS636/639-IRS1
IRS1
IGF1R
220
97
66
220
220
97

Figura 15

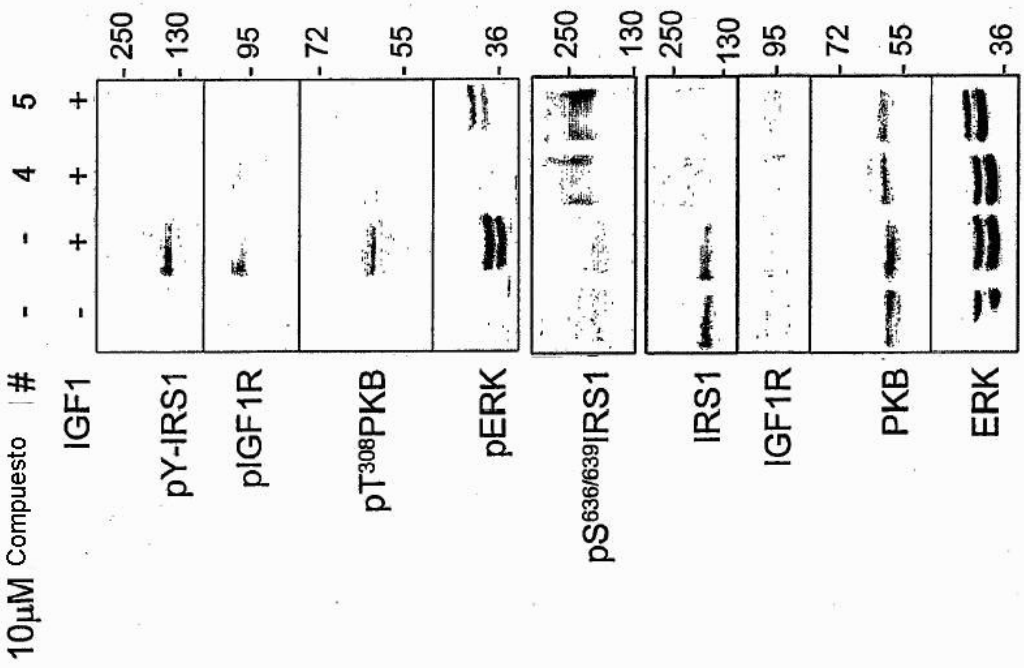

10μM Compuesto
#
-
-
4
5
IGF1
pY-IRS1
pIGF1R
pT308PKB
pERK
pS636/639IRS1
IRS1
IGF1R
PKB
ERK
250
130
95
72
55
36
250
130
250
130
95
72
55
36

Figura 16

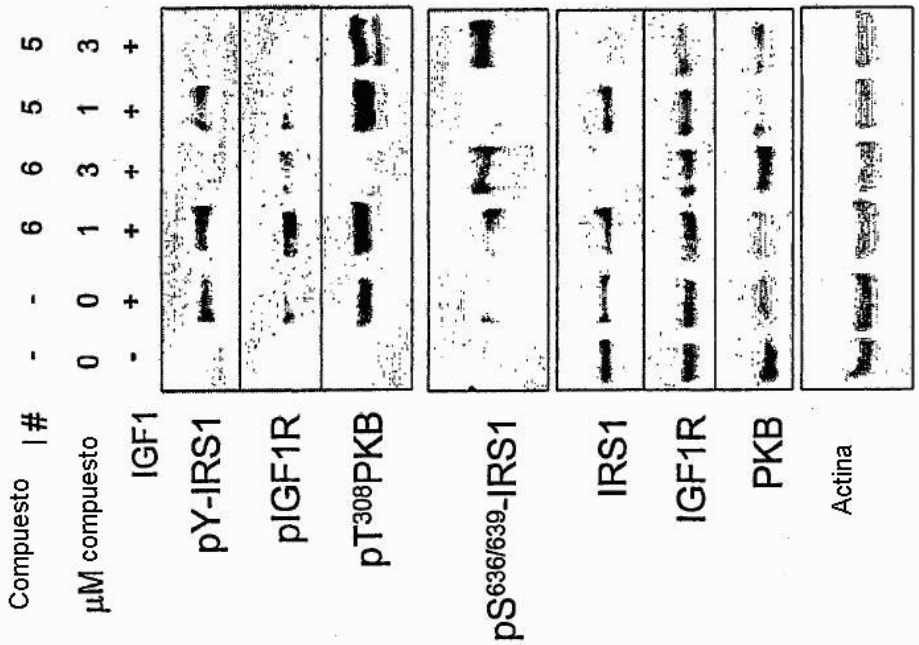

Compuesto
I #
- - 6 6 5 5
µM compuesto
0 0 1 3 1 3
IGF1
- + + + + +
pY-IRS1
pIGF1R
pT308PKB
pS636/639-IRS1
IRS1
IGF1R
PKB
Actina

Figura 17

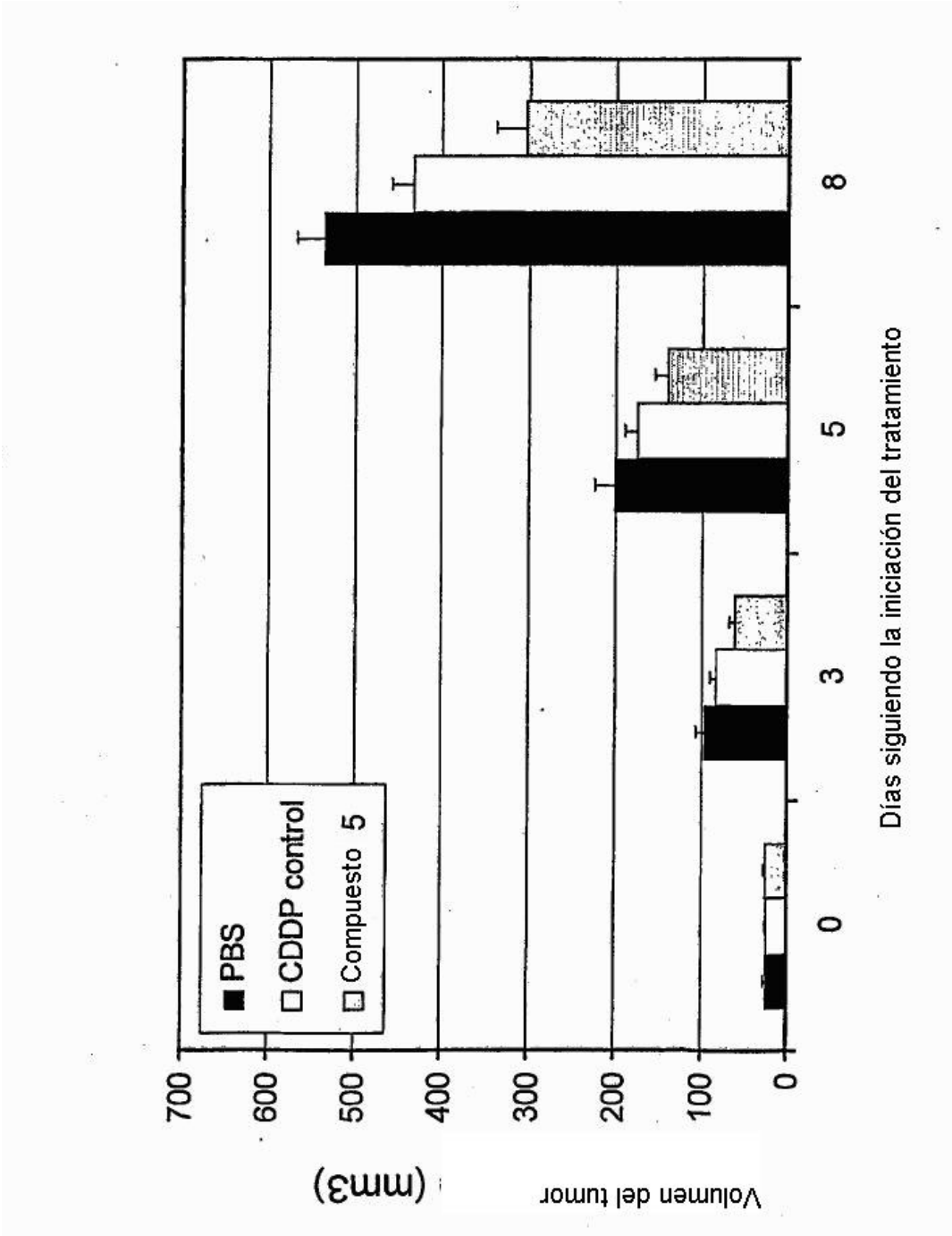
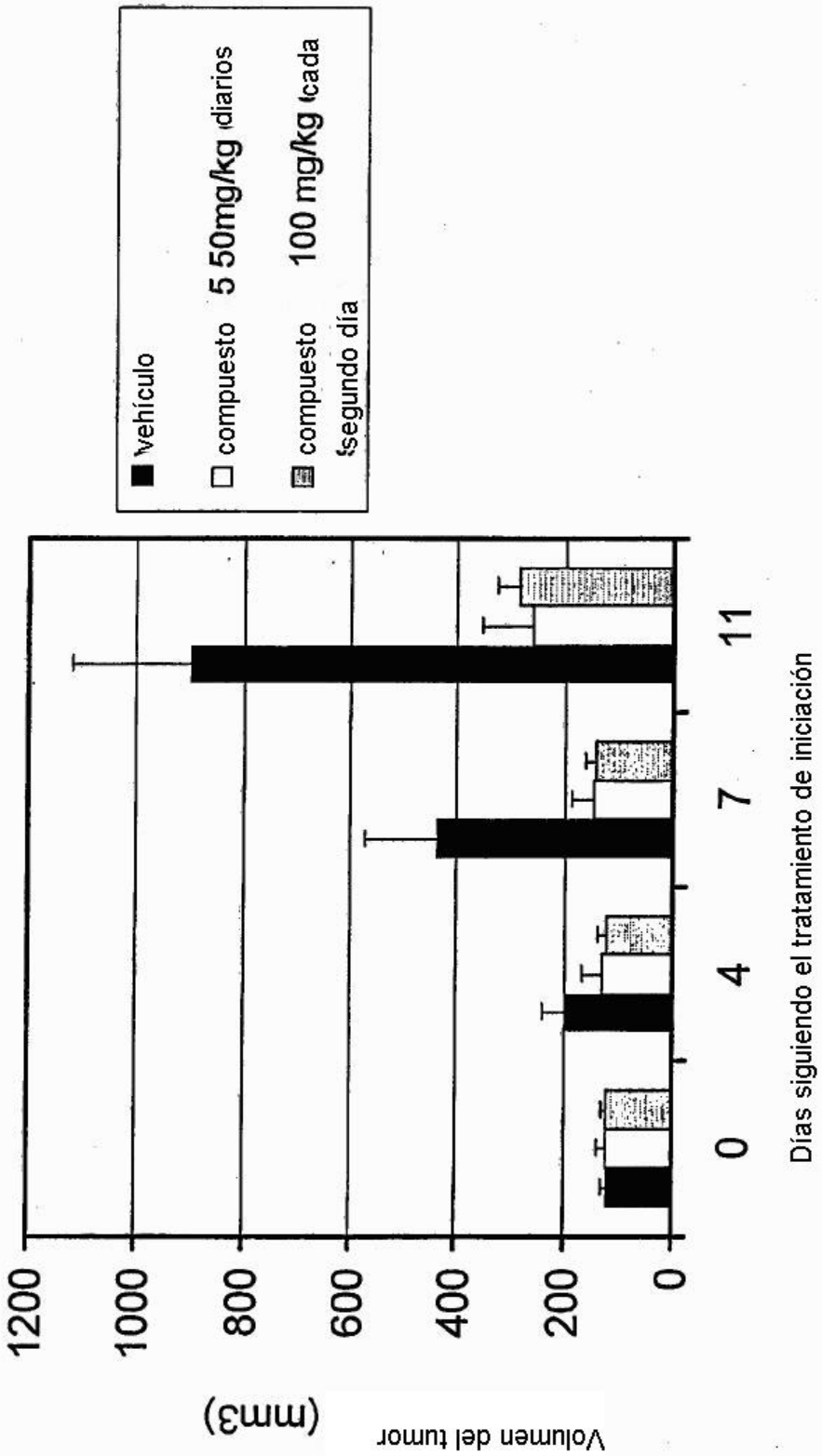

PBS
CDDP control
Compuesto 5
700
600
500
400
300
200
100
0
Volumen del tumor (mm3)
0
3
5
8
Días siguiendo la iniciación del tratamiento

Figura 18


vehículo
compuesto 5 50mg/kg diarios
compuesto 100 mg/kg cada segundo día
1200
1000
800
600
400
200
0
Volumen del tumor (mm3)
0
4
7
11
Días siguiendo el tratamiento de iniciación