

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 802**

21 Número de solicitud: 201430851

51 Int. Cl.:

C07D 209/48 (2006.01)

A61K 31/4035 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION

B1

22 Fecha de presentación:

03.06.2014

43 Fecha de publicación de la solicitud:

08.01.2016

Fecha de la concesión:

05.10.2016

45 Fecha de publicación de la concesión:

13.10.2016

56 Se remite a la solicitud internacional:

PCT/ES2015/070442

73 Titular/es:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES
CIENTÍFICAS (CSIC) (100.0%)**

C/ Serrano; 117

28006 Madrid (Madrid) ES

72 Inventor/es:

SÁNCHEZ PUELLES, José Maria y

SÁNCHEZ SANCHO, Francisco

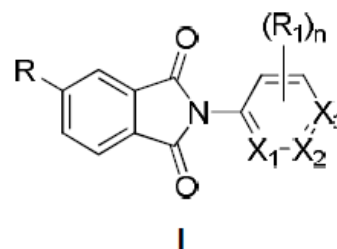
74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

54 Título: **DERIVADOS DE ISOINDOLINO-1,3-DIONA**

57 Resumen:

Derivados de isoindolino-1,3-diona de fórmula I, donde los significados para los sustituyentes son los descritos en la descripción. Estos compuestos son útiles como inhibidores de HIF-2 α y de SOX-2.



ES 2 555 802 B1

DESCRIPCIÓN

Derivados de isoindolino-1,3-diona

5 La presente invención se refiere a una nueva serie de compuestos derivados de isoindolino-1,3-diona, así como al procedimiento para su preparación, a la composición farmacéutica que los comprende y a su uso en terapia, particularmente en cáncer.

10 ESTADO DE LA TÉCNICA

Actualmente, el cáncer supone ya la principal causa de muerte en muchos países desarrollados y está estableciéndose como una gran causa de morbilidad y mortalidad en las próximas décadas en todas las regiones del mundo. Según previsiones de las
15 Naciones Unidas, para 2030 la incidencia del cáncer aumentará un 75%, principalmente a causa del cambio en el estilo de vida de los habitantes de países menos desarrollados.

La presencia de células troncales tumorales (Cancer Stem Cells, CSCs) es una de las
20 principales causas del fracaso de las terapias oncológicas actuales tanto a nivel de prevención de la progresión tumoral como en la aparición de recidivas (Cirenajwis et al., 2010). Se conoce como CSC a un subtipo de células de cáncer que poseen características fenotípicas asociadas con las células troncales embrionarias o progenitoras no tumorales, específicamente con la capacidad de dar lugar a una
25 heterogeneidad de los tipos celulares que se encuentran en un tejido, como puede ser un tumor sólido. Las CSC poseen unas características fenotípicas diversas pero comparten la presencia de marcadores asociados a las células embrionarias y progenitoras. Sin embargo, también presentan otras características fenotípicas que no están asociadas a la troncalidad y, es por ello que muchos autores creen más correcto
30 el nombre de células iniciadoras de tumores (TIC, Tumour Initiating cells) que el de CSC propiamente dicho. No obstante está ya aceptado en la literatura científica la denominación de CSC para designar al subtipo celular que es el responsable de la iniciación y la expansión de la enfermedad oncológica.

35 Las CSCs son, por tanto, tumorigénicas (formadoras de tumores), las originarias del tumor, frente a otras células tumorales que no tienen el potencial de originar los

tumores pero sí de aumentar la carga tumoral por una proliferación descontrolada. Las CSCs se caracterizan por poseer los procesos de autorrenovación – originando nuevas CSC- y de diferenciación, dando lugar a diferentes tipos de células tumorales. La subpoblación de CSCs son más resistentes a los tratamientos con quimio y radio
5 terapias. La persistencia en los tumores de las CSCs como una población indiferenciada y resistente al tratamiento, está en el origen de las recaídas y las metástasis. Esta identificación como subtipo resistente y responsable de las recurrencias, ha motivado su relevancia como diana terapéutica en la investigación oncológica actual.

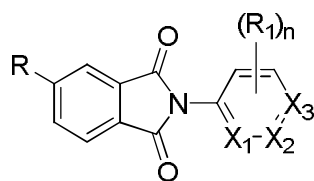
10

El estudio de los factores de transcripción inducidos por hipoxia (Hypoxia-Inducible Factors, en adelante HIFs) ha evolucionado en la última década desde su papel en la angiogénesis del tumor hasta la misma etiología de la enfermedad oncológica, particularmente en el caso de las subunidades HIF α . Son numerosos los estudios que
15 han demostrado un rol esencial de HIF α en el mantenimiento de la indiferenciación celular, la capacidad proliferativa y de autorrenovación de las células, así como en la oncogénesis, resistencias a tratamientos, recidivas y metástasis (revisado en Majmundar et al. 2010, Semenza et al. 2011). Recientemente, se ha demostrado la existencia de una clara relación entre los diversos factores de transcripción que se
20 activan ante la hipoxia tisular (HIFs) y las vías que controlan la capacidad de autorrenovación de las células, como SOX-2, OCT3/4, NANOG, o miRNA312 sugiriendo así un papel esencial en la oncogénesis a través de la generación o expansión de las CSCs (Mathieu et al. 2011, Tumor and Stem Cell Biology). De hecho una de las subunidades HIF α es la reguladora de dos de estos factores de troncalidad,
25 SOX-2 y OCT4, que a su vez interactúan directa o indirectamente con los otros factores mencionados para regular la diferenciación celular. La interrupción de la vía de señalización de HIFs es, por tanto, un campo de investigación farmacéutica para el desarrollo de fármacos en el tratamiento del cáncer y más recientemente por su importancia en el mantenimiento de las CSCs. En este sentido se conocen varios
30 compuestos que actúan directamente sobre la expresión de HIFs (ver revisión Burroughs et al. 2013). Sin embargo estos compuestos no actúan sobre las CSCs ya generadas, por lo que son necesarios nuevos compuestos que estén dirigidos directamente a ellas. Asimismo, se ha publicado una familia de compuestos que modulan la actividad transcripcional de las proteínas HIF α inhibiendo la expresión de
35 SOX-2, OCT4, NANOG Y TGF- α (Moreno-Manzano et al. 2010; Rodríguez-Jiménez et al. 2012), sin embargo, estos compuestos han resultado ser tóxicos.

Por ello, sería deseable proporcionar nuevos compuestos capaces de inhibir la expresión de la subunidad HIF-2 α y/o del factor de transcripción SOX-2, y en particular que sean capaces de inhibir la actividad del HIF-2 α , y que sean buenos candidatos a fármacos. Los compuestos deberían presentar una buena actividad en ensayos farmacológicos, una buena absorción cuando se administran, así como ser metabólicamente estables y presentar un perfil farmacocinético favorable. Además, los compuestos no deberían ser tóxicos y presentar pocos efectos secundarios.

10 DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Así, un aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I:



15

I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

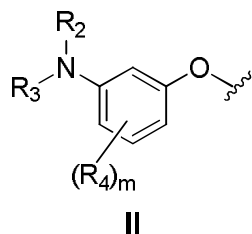
cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CF₃, -CN, halógeno, -CO₂H o -NO₂;

20 n representa de 0 a 3;

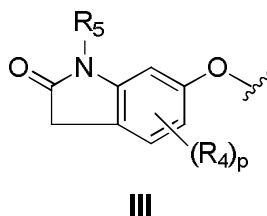
cada X₁, X₂ y X₃ independientemente representan C o N;

R representa F, un grupo de fórmula II, un grupo de fórmula III o un grupo de fórmula

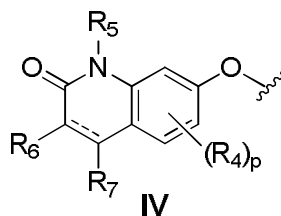
IV:



II



III



IV

25 cada R₂ y R₃ independientemente representan hidrógeno, C₁-C₁₈ alquilo, C₂-C₁₈ alquenilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -COR_a o Cy;

o bien los grupos R₂ y R₃ pueden estar unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 4 a 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos

adicionales seleccionados de N, S y O y que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C₁-C₁₈ alquilo o -COR_a;

cada R₄ independientemente representa halógeno, C₁-C₁₈ alquilo o C₁-C₁₈ alcoxilo;

m representa de 0 a 3;

5 cada p independientemente representa de 0 a 3;

cada R₅, R₆ y R₇ independientemente representan hidrógeno o C₁-C₁₈ alquilo;

cada R_a independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alquenilo o Cy;

cada Cy independientemente representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde

10 Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o más C₁-C₁₈ alquilo; y

la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble,

para fabricar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediante la inhibición del HIF-2 α y/o del Factor de transcripción SOX-2.

15

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha descrito anteriormente, para fabricar un medicamento para el tratamiento del cáncer, preferiblemente para el tratamiento de cáncer de mama, cáncer de cerebro, cáncer de hígado, cáncer de cérvix, cáncer colorectal, cáncer endometrial, 20 cáncer gástrico, cáncer pulmonar, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de próstata y cáncer renal, y más preferiblemente para el tratamiento de cáncer de mama y de cerebro.

25

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂.

30

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde n representa de 0 a 2, preferiblemente donde n representa 0 ó 1, y más preferiblemente donde n representa 0.

35

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde X₁, X₂ y X₃ representan C.

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X_1 representa N;
 X_2 representa C; y
 X_3 representa C.

5 En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X_1 representa C;
 X_2 representa N; y
 X_3 representa C.

10

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

X_1 representa C;
 X_2 representa C; y

15

X_3 representa N.

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde cada R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, C_1 - C_{18} alquilo, C_1 - C_{18} alcoxilo o $-COR_a$, preferiblemente donde cada R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, $-CH_3$ o $-COR_a$.

20

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde cada R_4 independientemente representa independientemente representa Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$.

25

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde m representa de 0 a 2, preferiblemente donde m representa 0 ó 1, y más preferiblemente donde m representa 0.

30

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde p representa de 0 a 2, preferiblemente donde p representa 0 ó 1, y más preferiblemente donde p representa 0.

35

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R_5 representa hidrógeno o $-CH_3$, y preferiblemente donde R_5 representa hidrógeno.

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R_6 representa hidrógeno o $-CH_3$, y preferiblemente donde R_6 representa hidrógeno.

5

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R_7 representa hidrógeno o $-CH_3$, y preferiblemente donde R_7 representa hidrógeno.

10

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R_a representa $-CH_3$.

15

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o más C_1-C_{18} alquilo, preferiblemente donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos C_1-C_{18} alquilo, más preferiblemente donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos $-CH_3$, y aún más preferiblemente donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por un grupo $-CH_3$.

30

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R representa F.

35

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:
R representa F;

n representa 0 ó 1; y
X₁, X₂ y X₃ representan C.

5 En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa F;
n representa 0 ó 1;
X₁ representa N;
X₂ representa C; y
10 X₃ representa C.

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

15 R representa F;
n representa 0 ó 1;
X₁ representa C;
X₂ representa N; y
X₃ representa C.

20 En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa F;
cada R₁ independientemente representa hidrógeno, -CH₃, -OEt, -CO₂H, -NO₂;
n representa 0 ó 1; y
25 X₁, X₂ y X₃ representan C.

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa F;
30 cada R₁ independientemente representa hidrógeno, -CH₃, -OEt, -CO₂H, -NO₂;
n representa 0 ó 1;
X₁ representa N;
X₂ representa C; y
X₃ representa C.

35

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa F;

cada R₁ independientemente representa hidrógeno, -CH₃, -OEt, -CO₂H, -NO₂;

5 n representa 0 ó 1;

X₁ representa C;

X₂ representa N; y

X₃ representa C.

10 En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R representa un grupo de fórmula II.

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

15 R representa un grupo de fórmula II;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃; y

20 m representa 0 ó 1.

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula II;

25 cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

cada R₂ y R₃ independientemente representan hidrógeno, -CH₃ o -COR_a;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;

30 m representa 0 ó 1; y

R_a representa -CH₃.

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

35 R representa un grupo de fórmula II;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

los grupos R₂ y R₃ están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O y que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C₁-C₁₈ alquilo o -COR_a;

5 cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;

m representa 0 ó 1; y

R_a representa -CH₃.

10 En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula II;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

15 X₁, X₂ y X₃ representan C;

los grupos R₂ y R₃ están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y que está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos C₁-C₁₈ alquilo o -COR_a;

20 cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;

m representa 0 ó 1; y

R_a representa -CH₃.

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

25 R representa un grupo de fórmula II;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

los grupos R₂ y R₃ están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y que está opcionalmente sustituido por un grupo C₁-C₁₈ alquilo o -COR_a;

30 cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;

m representa 0 ó 1; y

R_a representa -CH₃.

35

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula II;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

5 n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

los grupos R₂ y R₃ están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y que está opcionalmente sustituido por un grupo -CH₃ o -COR_a;

10 cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;

m representa 0 ó 1; y

R_a representa -CH₃.

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R representa un grupo de fórmula III.

15

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula III;

20 cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

p representa 0 ó 1; y

25 R₅ representa hidrógeno o -CH₃.

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde donde R representa un grupo de fórmula IV.

30

En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula IV;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

35 n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

p representa 0 ó 1; y

cada R₆ y R₇ independientemente representan hidrógeno o -CH₃.

5 En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde el compuesto de fórmula I se selecciona de:

2-fenil-5-fluoroisoindolin-1,3-diona,

2-(4-etoxifenil)-5-fluoroisoindolin-1,3-diona,

10 5-fluoro-2-(m-tolil)isoindolin-1,3-diona,

ácido 3-(5-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzoico,

5-fluoro-2-(4-nitrofenil)isoindolin-1,3-diona,

ácido 5-(5-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)nicotínico,

ácido 6-(5-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)nicotínico,

15 5-fluoro-2-(5-nitropiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona,

N-(2-cloro-5-((1,3-dioxo-2-fenilisoindolin-5-il)oxi)fenil) acetamida,

5-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)oxi)-2-fenilisoindolina-1,3-diona,

5-(3-(dimetilamino)fenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona,

5-(3-aminofenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona,

20 N-(3-((1,3-dioxo-2-fenilisoindolin-5-il)oxi)-4-metoxifenil)acetamida,

5-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona,

N-(3-((2-(4-ethoxifenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida,

N-(3-((1,3-dioxo-2-(m-tolil)isoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida,

ácido 3-(5-(3-acetamidofenoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzoico,

25 N-(3-((2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida, y

N-(3-((2-fenil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida.

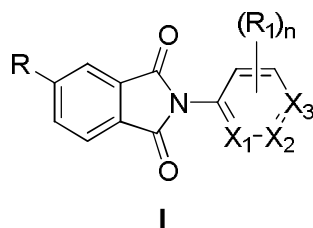
En otra realización la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde el compuesto de fórmula I se selecciona de:

30

5-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)oxi)-2-fenilisoindolina-1,3-diona, y

N-(2-cloro-5-((1,3-dioxo-2-fenilisoindolin-5-il)oxi)fenil) acetamida.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I:



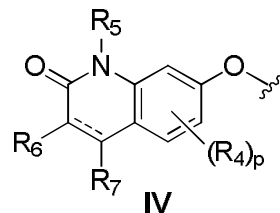
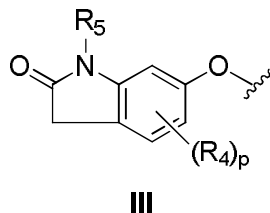
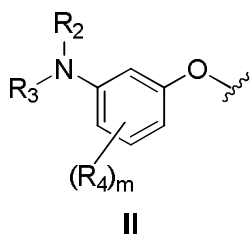
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

5 cada R_1 independientemente representa C_1 - C_{18} alquilo, C_1 - C_{18} alcoxilo, $-CF_3$, $-CN$, halógeno, $-CO_2H$ o $-NO_2$;

n representa de 0 a 3;

cada X_1 , X_2 y X_3 independientemente representan C o N;

R representa F, un grupo de fórmula **II**, un grupo de fórmula **III** o un grupo de fórmula **IV**:



10

cada R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, C_1 - C_{18} alquilo, C_2 - C_{18} alqueno, C_1 - C_{18} alcoxilo, $-COR_a$ o Cy;

o bien los grupos R_2 y R_3 pueden estar unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 4 a 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos
15 adicionales seleccionados de N, S y O y que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C_1 - C_{18} alquilo o $-COR_a$;

cada R_4 independientemente representa halógeno, C_1 - C_{18} alquilo o C_1 - C_{18} alcoxilo;

m representa de 0 a 3;

cada p independientemente representa de 0 a 3;

20 cada R_5 , R_6 y R_7 independientemente representan hidrógeno o C_1 - C_{18} alquilo;

cada R_a independientemente representa C_1 - C_{18} alquilo, C_1 - C_{18} alqueno o Cy;

cada Cy independientemente representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy
25 está opcionalmente sustituido por uno o más C_1 - C_{18} alquilo; y

la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble,

con la condición de que los siguientes compuestos están excluidos:

2-fenil-5-fluoroisindolin-1,3-diona,

2-(4-etoxifenil)-5-fluoroisindolin-1,3-diona,

- 5-fluoro-2-(m-tolil)isoindolin-1,3-diona,
 ácido 3-(5-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzoico,
 5-fluoro-2-(4-nitrofenil)isoindolin-1,3-diona,
 5-(3-aminofenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona,
 5 N-(3-((1,3-dioxo-2-(m-tolil)isoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida,
 ácido 3-(5-(3-acetamidofenoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzoico, y
 5-(3-aminofenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona.

10 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde cada R_1 independientemente representa $-CH_3$, $-OEt$, $-CO_2H$ o $-NO_2$.

15 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde n representa de 0 a 2, preferiblemente donde n representa 0 ó 1, y más preferiblemente donde n representa 0.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde X_1 , X_2 y X_3 representan C.

20 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

- X_1 representa N;
- X_2 representa C; y
- X_3 representa C.

25

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

- X_1 representa C;
- X_2 representa N; y
- 30 X_3 representa C.

30

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

- X_1 representa C;
- 35 X_2 representa C; y
- X_3 representa N.

35

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde cada R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, C_1 - C_{18} alquilo, C_1 - C_{18} alcoxilo o $-COR_a$, y preferiblemente donde cada R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, $-CH_3$ o $-COR_a$.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde cada R_4 independientemente representa independientemente representa Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde m representa de 0 a 2, preferiblemente donde m representa 0 ó 1, y más preferiblemente donde m representa 0.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde p representa de 0 a 2, preferiblemente donde p representa 0 ó 1, y más preferiblemente donde p representa 0.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R_5 representa hidrógeno o $-CH_3$, y preferiblemente donde R_5 representa hidrógeno.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R_6 representa hidrógeno o $-CH_3$, y preferiblemente donde R_6 representa hidrógeno.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R_7 representa hidrógeno o $-CH_3$, y preferiblemente donde R_7 representa hidrógeno.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R_a representa $-CH_3$.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O,

donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o más C₁-C₁₈ alquilo, preferiblemente donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al

5 resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos C₁-C₁₈ alquilo, más preferiblemente donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al

10 resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos -CH₃, y aun más preferiblemente donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al

15 resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por un grupo -CH₃.

15

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R representa F.

20

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa F;

n representa 0 ó 1; y

X₁, X₂ y X₃ representan C.

25

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa F;

n representa 0 ó 1;

X₁ representa N;

30

X₂ representa C; y

X₃ representa C.

35

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa F;

n representa 0 ó 1;

X_1 representa C;
 X_2 representa N; y
 X_3 representa C.

5 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa F;
cada R_1 independientemente representa hidrógeno, -CH₃, -OEt, -CO₂H, -NO₂;
n representa 0 ó 1; y

10 X_1 , X_2 y X_3 representan C.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa F;
15 cada R_1 independientemente representa hidrógeno, -CH₃, -OEt, -CO₂H, -NO₂;
n representa 0 ó 1;
 X_1 representa N;
 X_2 representa C; y
 X_3 representa C.

20

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa F;
cada R_1 independientemente representa hidrógeno, -CH₃, -OEt, -CO₂H, -NO₂;
25 n representa 0 ó 1;
 X_1 representa C;
 X_2 representa N; y
 X_3 representa C.

30 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R representa un grupo de fórmula II.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

35 R representa un grupo de fórmula II;
cada R_1 independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃; y

m representa 0 ó 1.

5

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula II;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

10

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

cada R₂ y R₃ independientemente representan hidrógeno, -CH₃ o -COR_a;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;

m representa 0 ó 1; y

15

R_a representa -CH₃.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula II;

20

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

los grupos R₂ y R₃ están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O y que

25

está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C₁-C₁₈ alquilo o -COR_a;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;

m representa 0 ó 1; y

R_a representa -CH₃.

30

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula II;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

35

X₁, X₂ y X₃ representan C;

los grupos R_2 y R_3 están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y que está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos C_1 - C_{18} alquilo o $-COR_a$;

cada R_4 independientemente representa Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$;

5 m representa 0 ó 1; y

R_a representa $-CH_3$.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

10 R representa un grupo de fórmula II;

cada R_1 independientemente representa $-CH_3$, $-OEt$, $-CO_2H$ o $-NO_2$;

n representa 0 ó 1;

X_1 , X_2 y X_3 representan C;

15 los grupos R_2 y R_3 están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y que está opcionalmente sustituido por un grupo C_1 - C_{18} alquilo o $-COR_a$;

cada R_4 independientemente representa Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$;

m representa 0 ó 1; y

R_a representa $-CH_3$.

20 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula II;

cada R_1 independientemente representa $-CH_3$, $-OEt$, $-CO_2H$ o $-NO_2$;

n representa 0 ó 1;

25 X_1 , X_2 y X_3 representan C;

los grupos R_2 y R_3 están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y que está opcionalmente sustituido por un grupo $-CH_3$ o $-COR_a$;

cada R_4 independientemente representa Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$;

30 m representa 0 ó 1; y

R_a representa $-CH_3$.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R representa un grupo de fórmula III.

35

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula III;

cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

5 y

n representa 0 ó 1.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

10 R representa un grupo de fórmula III;

cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁ representa N;

X₂ representa C; y

15 X₃ representa C.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula III;

20 cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁ representa N;

X₂ representa C;

X₃ representa C;

25 cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

p representa 0 ó 1; y

R₅ representa hidrógeno o -CH₃.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

30 R representa un grupo de fórmula III;

cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁ representa C;

35 X₂ representa N; y

X₃ representa C.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula III;

5 cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;
n representa 0 ó 1;

X₁ representa C;

X₂ representa N;

X₃ representa C;

10 cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

p representa 0 ó 1; y

R₅ representa hidrógeno o -CH₃.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

15 R representa un grupo de fórmula III;

cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;
n representa 0 ó 1; y

X₁, X₂ y X₃ representan C.

20

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula III;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

25 n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

p representa 0 ó 1; y

R₅ representa hidrógeno o -CH₃.

30

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde R representa un grupo de fórmula IV.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

35 R representa un grupo de fórmula IV;

cada R_1 independientemente representa C_1-C_{18} alquilo, C_1-C_{18} alcoxilo, $-CO_2H$ o $-NO_2$;
 y
 n representa 0 ó 1.

5 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula IV;

cada R_1 independientemente representa C_1-C_{18} alquilo, C_1-C_{18} alcoxilo, $-CO_2H$ o $-NO_2$;
 n representa 0 ó 1;

10 X_1 representa N;

X_2 representa C; y

X_3 representa C.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

15 R representa un grupo de fórmula IV;

cada R_1 independientemente representa C_1-C_{18} alquilo, C_1-C_{18} alcoxilo, $-CO_2H$ o $-NO_2$;
 n representa 0 ó 1;

X_1 representa N;

20 X_2 representa C;

X_3 representa C;

cada R_4 independientemente representa Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$

p representa 0 ó 1; y

R_5 representa hidrógeno o $-CH_3$.

25

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula IV;

cada R_1 independientemente representa C_1-C_{18} alquilo, C_1-C_{18} alcoxilo, $-CO_2H$ o $-NO_2$;
 n representa 0 ó 1;

30 X_1 representa C;

X_2 representa N; y

X_3 representa C.

35 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula **IV**;

cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁ representa C;

5 X₂ representa N;

X₃ representa C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

p representa 0 ó 1; y

R₅ representa hidrógeno o -CH₃.

10

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula **I** tal y como se ha definido anteriormente, donde:

R representa un grupo de fórmula **IV**;

cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

15 n representa 0 ó 1; y

X₁, X₂ y X₃ representan C.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula **I** tal y como se ha definido anteriormente, donde:

20 R representa un grupo de fórmula **IV**;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

25 p representa 0 ó 1; y

cada R₆ y R₇ independientemente representan hidrógeno o -CH₃.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula **I** tal y como se ha definido anteriormente, donde:

30 R representa un grupo de fórmula **IV**;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

35 p representa 0 ó 1; y

R₆ y R₇ representan hidrógeno.

En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, seleccionado de:

- 5 5-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)oxi)-2-fenilisoindolina-1,3-diona,
 5-(3-(dimetilamino)fenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona,
 N-(3-((1,3-dioxo-2-fenilisoindolin-5-il)oxi)-4-metoxifenil)acetamida,
 5-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona,
 N-(3-((2-(4-ethoxifenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida,
 N-(3-((2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida, y
 10 N-(2-cloro-5-((1,3-dioxo-2-fenilisoindolin-5-il)oxi)fenil) acetamida,
 ácido 6-(5-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)nicotínico,
 ácido 5-(5-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)nicotínico, y
 5-fluoro-2-(5-nitropiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona.

- 15 En otra realización la invención se refiere a un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, seleccionado de 5-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)oxi)-2-fenilisoindolina-1,3-diona.

- 20 La presente invención también se refiere a las sales y los solvatos de los compuestos de fórmula I. Por tanto, cualquier fórmula dada en el presente documento está destinado a representar hidratos, solvatos, y polimorfos de tales compuestos, y mezclas de los mismos.

- 25 Algunos compuestos de fórmula I pueden poseer centros quirales, los cuales pueden dar lugar a diversos estereoisómeros. La presente invención se refiere a cada uno de los estereoisómeros individuales así como a sus mezclas.

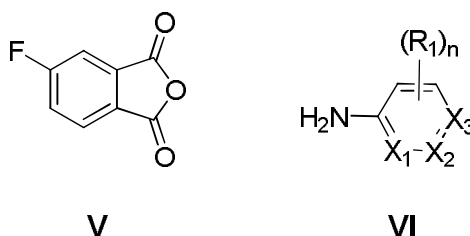
- 30 Cualquier fórmula dada en este documento también tiene la intención de representar formas no marcadas así como las formas marcadas isotópicamente de los compuestos. Los compuestos marcados isotópicamente tienen las estructuras representadas por las fórmulas dadas en este documento salvo que uno o más átomos se reemplazan por un átomo que tiene una masa atómica o número másico seleccionado.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

- 5 Otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente para la fabricación de un medicamento.

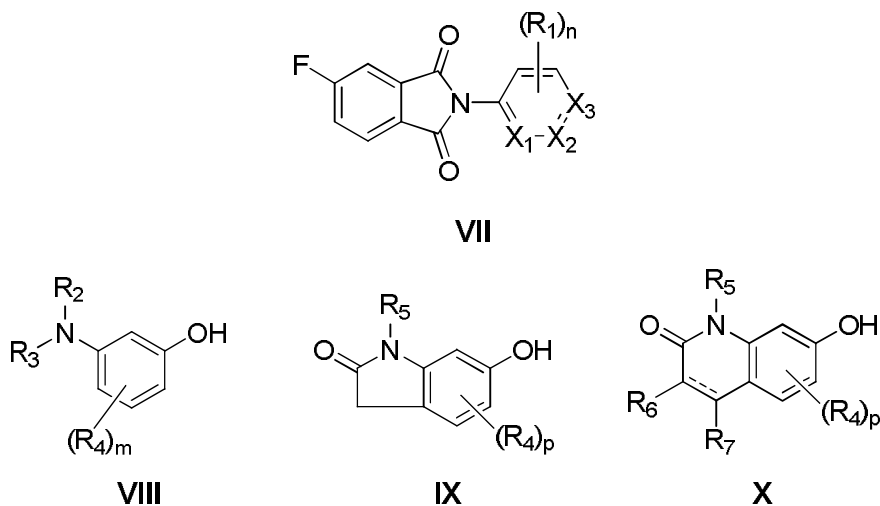
Otro aspecto de la presente invención se refiere al procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido anteriormente, que comprende:

- 10 (a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI



donde R_1 , n , X_1 , X_2 y X_3 tiene el significado descrito anteriormente; o

- 15 (b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII, IX o X



donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , n , m , p , X_1 , X_2 y X_3 tiene el significado descrito anteriormente y donde la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble; o

- 20 (c) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I.

En las definiciones anteriores, el término “C₁-C₁₈ alquilo” como grupo o parte de un grupo, significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 18 átomos de C, preferiblemente de 1 a 5 átomos de C e incluye los grupos metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *sec*-butilo y *tert*-butilo y n-pentilo. Opcionalmente puede estar sustituido por uno o más, preferiblemente uno o dos, grupos halógeno, alcoxilo, amina, NO₂, CN, O, N, S, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, heteroarilo. Ejemplos de esta sustitución incluyen entre otros ciclopropilmetilo, ciclobutilmetilo y trifluormetilo.

“C₂-C₁₈ alquenilo” significa una cadena alquímica lineal o ramificada que contiene de 2 a 18 átomos de C, preferiblemente de 2 a 5, y que además contiene uno o más dobles enlaces, preferiblemente 1 ó 2. Ejemplos incluyen los grupos etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, isopropenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo y 1,3-butadienilo. Opcionalmente puede estar sustituido por uno o más grupos halógeno, alcoxilo, amina, NO₂, CN, O, N, S, Cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo y heteroarilo.

“C₁-C₁₈ alcoxilo” como grupo o parte de un grupo, significa un grupo –OC₁-C₁₈ alquilo, donde la parte C₁-C₁₈ alquilo tiene el mismo significado descrito anteriormente. Ejemplos incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, isobutoxi, *sec*-butoxi y *tert*-butoxi.

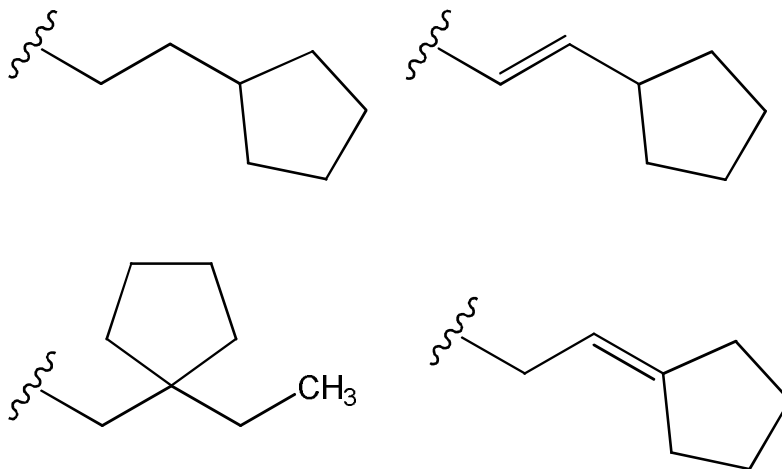
Un radical halógeno o su abreviatura halo significa fluoro, cloro, bromo o yodo.

Cy representa un anillo carbocíclico saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o más C₁-C₁₈ alquilo. Ejemplos incluyen entre otros ciclopentano, ciclohexano, piperindina, piperazina, tetrahidropirano, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeno y tetrahidrotiofurano. Cuando Cy se refiere a un radical de un anillo en términos generales se incluyen todas las posiciones de unión posibles excepto que en la definición se indique algún tipo de limitación al respecto, por ejemplo que Cy se una al resto de la molécula a través de cualquier átomo de C o N disponible, en cuyo caso dicha limitación aplica. Así, por ejemplo, Cy incluye 1- piperindina, 2- piperindina, 3- piperindina, 4- piperindina, 5- piperindina y 6- piperindina.

35

La expresión "opcionalmente sustituido por uno o más" significa la posibilidad de un grupo de estar sustituido por uno o más, preferiblemente por 1, 2, 3 ó 4 sustituyentes, más preferiblemente por 1, 2 ó 3 sustituyentes y aún más preferiblemente por 1 ó 2 sustituyentes, siempre que dicho grupo disponga de suficientes posiciones disponibles susceptibles de ser sustituidas. Si están presentes, dichos sustituyentes pueden ser iguales o diferentes y pueden estar situados sobre cualquier posición disponible.

Cuando un ciclo no aromático está presente como sustituyente de un ciclo no aromático, éste puede estar reemplazando un átomo de hidrógeno, o bien puede reemplazar dos átomos de hidrógeno sobre un mismo átomo de C formando así un anillo de tipo espirano. Igualmente, cuando un ciclo no aromático esté como sustituyente de un grupo alquilo o alquenilo, éste puede estar reemplazando un átomo de hidrógeno, o bien puede reemplazar dos átomos de hidrógeno y compartir un átomo de C con dicho grupo alquilo o alquenilo formando grupos tales como los que se muestran a continuación:



A lo largo de la invención, cuando se hace referencia a cualquier fórmula dada, la selección de una unidad estructural particular a partir de una lista de posibles especies para una variable especificada no pretende definir la unidad estructural para la variable que aparece en otro lugar. En otras palabras, donde una variable aparece más de una vez, la elección de las especies de una lista especificada es independiente de la elección de las especies para la misma variable en otra parte de la fórmula (donde una o más hasta todas las expresiones más generales en realizaciones caracterizadas como preferidas más arriba o más abajo puede ser

reemplazado con una definición más específica, lo que conduce a una forma de realización más preferida de la invención, respectivamente).

5 Donde es utilizada la forma plural (por ejemplo, compuestos, sales), esto incluye el singular (por ejemplo, un solo compuesto, una única sal). "Un compuesto" no excluye que (por ejemplo, en una formulación farmacéutica) más de un compuesto de la fórmula I (o una sal del mismo) esté presente.

10 Las sales de los compuestos de la fórmula I son preferiblemente sales farmacéuticamente aceptables; tales sales son conocidas en el campo. En esta solicitud de patente se entiende por "sal farmacéuticamente aceptable" cualquier sal del compuesto de fórmula I que pueda usarse en contacto con tejidos de humanos y mamíferos pequeños sin presentar una significativa toxicidad, irritación, respuesta alérgica o similar, con una relación beneficio/riesgo razonable, y efectivo para el uso que se pretende cuando la sal se utiliza en una composición farmacéutica. Los 15 compuestos de la presente invención son capaces de reaccionar, por ejemplo, con un número de ácidos inorgánicos y orgánicos para formar sales de adición ácida o sales de adición básica farmacéuticamente aceptables. Dichas sales farmacéuticamente aceptables y la metodología común para su preparación son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, P. Stahl, y col., Handbook of pharmaceutical salts: 20 properties, selection and use, (VCHA/Wiley- VCH, 2002). Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables de grupos carboxilo incluyen sales de metales, como por ejemplo aluminio, sales de metal alcalino como sodio o potasio, sales de metal alcalinotérreo como calcio o magnesio y sales de amonio o de amonio sustituido, por 25 ejemplo aquellas con alquilo(inferior)-aminas como trietilamina, hidroxialquilaminas como 2-hidroxietilamina, bis-(2-hidroxietil)-amina o tri-2- hidroxietil)-amina, cicloalquilaminas como biciclohexilamina, o con procaína, dibencilpiperidina, N-bencil-b-fenetilamina, deshidroabietilamina, N,N'- bisdeshidroabietilamina, glucamina, N-metilglucamina o bases de tipo piridina como piridina, collidina o quinolina.

30

Así, los compuestos de la presente invención que contienen uno o más nitrógenos básicos podrían formar sales con ácidos, tanto orgánicos como inorgánicos. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico o ácido 35 fosfórico; y sales con ácidos orgánicos, como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido *p*-

toluenosulfónico, ácido fumárico, ácido oxálico, ácido acético, ácido maleico, ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido láctico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido glicólico, ácido succínico y ácido propiónico, entre otros. Algunos compuestos de la presente invención podrían contener uno o más protones ácidos y por tanto podrían formar también sales con bases. Ejemplos de dichas sales incluyen: sales con cationes inorgánicos como sodio, potasio, calcio, magnesio, litio, aluminio, zinc, etc.; y sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables como amoníaco, alquilaminas, hidroxialquilaminas, lisina, arginina, *N*-metilglucamina, procaína y similares.

10 No hay limitación en el tipo de sal que se puede utilizar, con la condición de que cuando se usen con fines terapéuticos sean farmacéuticamente aceptables. Se entiende por sales farmacéuticamente aceptables aquellas sales que, a criterio médico, son adecuadas para el uso en contacto con los tejidos de seres humanos u otros mamíferos sin provocar una toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica o similar. Las sales farmacéuticamente aceptables son ampliamente conocidas por cualquier experto en la materia.

Las sales de un compuesto de fórmula I pueden obtenerse durante el aislamiento final y purificación de los compuestos de la invención o bien pueden prepararse por tratamiento de un compuesto de fórmula I con una cantidad suficiente del ácido o la base deseados para dar la sal de una forma convencional. Las sales de los compuestos de fórmula I se pueden transformar a su vez en otras sales de compuestos de fórmula I por intercambio de iones mediante una resina de intercambio iónico.

25 Los compuestos de fórmula I y sus sales pueden diferir en ciertas propiedades físicas, pero son equivalentes a efectos de la invención. Todas las sales de los compuestos de fórmula I quedan incluidas dentro del ámbito de la invención.

30 Los compuestos de la presente invención pueden formar complejos con disolventes en los que se hacen reaccionar o desde los que se hacen precipitar o cristalizar. Estos complejos se conocen como solvatos. Tal como se utiliza aquí, el término solvato se refiere a un complejo de estequiometría variable formado por un soluto (un compuesto de fórmula I o una sal del mismo) y un disolvente. Ejemplos de disolventes incluyen los disolventes farmacéuticamente aceptables como agua, etanol y similares. Un complejo con agua se conoce como hidrato. Los solvatos de los compuestos de la

invención (o sus sales), incluyendo hidratos, quedan incluidos dentro del ámbito de la invención.

5 Los compuestos de fórmula I pueden existir en diferentes formas físicas, es decir en forma amorfa y formas cristalinas. Asimismo, los compuestos de la presente invención pueden tener la capacidad de cristalizar de más de una forma, una característica que se conoce como polimorfismo. Los polimorfos se pueden diferenciar por varias propiedades físicas bien conocidas por los entendidos en la materia como por ejemplo sus difractogramas de rayos X, puntos de fusión o solubilidad. Todas las formas
10 físicas de los compuestos de fórmula I, incluyendo todas sus formas polimórficas (“polimorfos”), quedan incluidas dentro del ámbito de la presente invención.

Algunos compuestos de la presente invención podrían existir en forma de varios diastereoisómeros y/o varios isómeros ópticos. Los diastereoisómeros pueden
15 separarse mediante técnicas convencionales como la cromatografía o la cristalización fraccionada. Los isómeros ópticos pueden ser resueltos mediante el uso de técnicas convencionales de resolución óptica, para dar los isómeros ópticamente puros. Esta resolución puede realizarse sobre los intermedios de síntesis que sean quirales o bien sobre los productos de fórmula I. Los isómeros ópticamente puros también pueden ser
20 obtenidos individualmente empleando síntesis enantioespecíficas. La presente invención cubre tanto los isómeros individuales como sus mezclas (por ejemplo mezclas racémicas o mezclas de diastereoisómeros), tanto si se obtienen por síntesis como mezclándolos físicamente.

25 Los compuestos de fórmula I pueden obtenerse siguiendo los procedimientos descritos a continuación. Como será evidente para un experto en la materia, el método preciso utilizado para la preparación de un compuesto dado puede variar en función de su estructura química. Asimismo, en alguno de los procedimientos que se detallan a continuación puede ser necesario o conveniente proteger los grupos
30 reactivos o lábiles mediante grupos protectores convencionales. Tanto la naturaleza de dichos grupos protectores como los procedimientos para su introducción y eliminación son bien conocidos y forman parte del estado de la técnica (véase por ejemplo Greene T.W. y Wuts P.G.M, “Protective Groups in Organic Synthesis”, John Wiley & Sons, 4ª edición, 2006). A título de ejemplo, como grupo protector de una
35 función amino puede emplearse el grupo tetrahidropiraniilo (THP). Siempre que esté presente algún grupo protector, será necesaria una posterior etapa de desprotección,

que se realiza en las condiciones habituales en síntesis orgánica, como las descritas en la referencia mencionada más arriba.

5 Excepto que se indique lo contrario, en los métodos que se describen a continuación los significados de los distintos sustituyentes son los significados descritos anteriormente en relación con un compuesto de fórmula I.

10 Así, los compuestos de fórmula I tal como se describen en esta solicitud de patente se pueden obtener por procedimientos conocidos por el experto en la materia, en particular mediante los procedimientos descritos en los ejemplos.

15 Asimismo, algunos compuestos de la presente invención se pueden obtener a partir de otros compuestos de fórmula I mediante reacciones de transformación de grupos funcionales adecuadas, en una o más etapas, utilizando reacciones ampliamente conocidas en química orgánica bajo las condiciones experimentales habituales.

20 Como será evidente para los entendidos en la materia, estas reacciones de interconversión se pueden llevar a cabo tanto sobre los compuestos de fórmula I como sobre cualquier intermedio de síntesis adecuado de los mismos.

25 Como se ha mencionado anteriormente, la invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que conlleve en su desarrollo la expresión de marcadores asociados a troncalidad y CSCs.

30 En la presente invención, con células troncales tumorales (Cancer Stem Cells, CSCs), también conocidas como células iniciadoras de tumores (TIC, Tumour Initiating cells), nos referimos a un subtipo de células de cáncer que poseen características fenotípicas asociadas con las células troncales embrionarias no tumorales, específicamente la capacidad de dar lugar a una heterogeneidad de los tipos celulares que se encuentran en un tejido, como puede ser un tumor sólido. Las CSC poseen unas características fenotípicas diversas pero comparten la presencia de marcadores asociados a las células embrionarias y progenitoras. Las CSCs son tumorigénicas (formadoras de tumores), las originarias del tumor, frente a otras células tumorales que no tienen el potencial de originar los tumores pero sí de aumentar la carga tumoral por una proliferación descontrolada. Entre los marcadores de CSC se

35

encuentran: CD44, CD24, CD133, ALDH1, CD90, EpCAM, ABCG5, CD34, ver Tabla 1.

Tipo de tumor	Fenotipo de marcadores en CSCs
Leucemia	CD34 ⁺ CD38 ⁻ HLA-DR- CD71 ⁻ CD90 ⁻ CD117 ⁻ CD123 ⁺
Cáncer de mama	ESA ⁺ CD44 ⁺ CD24 ^{-/low} Lineage ⁻ , ALDH- 1 ^{high}
Cáncer de Hígado	CD133 ⁺ , CD49f ⁺ , CD90 ⁺
Cancer de cerebro	CD133 ⁺ , BCRP1 ⁺ , A2B5 ⁺ , SSEA-1 ⁺
Cancer de Pulmón	CD133 ⁺ , ABCG2 ^{high}
Cáncer de colon	CD133 ⁺ , CD44 ⁺ , CD166 ⁺ , EpCAM ⁺ , CD24 ⁺
Mieloma múltiple	CD138 ⁻
cáncer de Prostata	CD44 ⁺ , α2β1 ^{high} , CD133 ⁺
Cáncer páncreas	CD133 ⁺ , CD44 ⁺ , EpCAM ⁺ , CD24 ⁺
Melanoma	CD20 ⁺
cancer garganta	CD44 ⁺
Glioblastoma	CD133+
Ovarian cancer	SP+
Gastric cancer	CD44+, SP+
HNSCC neck squamous cell carcinoma	SP+, CD44+
Osteosarcoma	CD133+, CD117+ , Stro-1+ ,SP+, ALDH+
Chondrosarcoma	CD133+, SP+
Synovial sarcoma	CD133+
Ewing's sarcoma	CD133+, ALDH+
Rhabdomyosarcoma	CD133+
Mesenchymal neoplasms	SP+

5 **Tabla 1:Algunos marcadores CSCs conocidos en el estado de la técnica.**

A lo largo de la presente descripción, el término “tratamiento” se refiere a eliminar, reducir o disminuir la causa o efectos de una enfermedad. Para los propósitos de esta invención, tratamiento incluye, aunque sin quedar limitados a los mismos, aliviar, disminuir o eliminar uno o más síntomas de la enfermedad; reducir del grado de enfermedad, estabilizar (es decir, no empeorar) el estado de la enfermedad, retrasar o ralentizar la progresión de la enfermedad, aliviar o mejorar el estado de la enfermedad y remitir (ya sea total o parcial).

15 En la presente invención el término “tratamiento de CSCs” se refiere a una enfermedad en la que toda o una parte de las células implicadas en la etiología de la enfermedad expresan al menos un marcadores de troncalidad, como por ejemplo y

con carácter no limitante los que aparecen en la Tabla 1. Preferentemente, dado el carácter tumorigénico de las CSCs nos referimos a procesos tumorales o cáncer.

5 En una realización preferida, la presente invención se describe el uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para fabricar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad que implique el tratamiento de una enfermedad en la que participan células que expresan al menos uno de los siguientes marcadores: HIF1 α , HIF 2 α , NR2F2, JAG1, PTEN, SOX-2, OCT4, NANOG, Klf-LF4, Notch, cMyc o miR-21, miR-205, miRNA302.

10

En la presente invención se emplea el término “expresión de HIF” como la expresión de cualquiera de los conocidos “factores inducidos por hipoxia” (HIF, del inglés “Hypoxia-Inducible Factors”). Los HIF son factores de transcripción que responden a los cambios del ambiente celular según el oxígeno disponible, en concreto, al descenso de los niveles de oxígeno. Los factores HIF constan de dos subunidades, alfa (A, α) y beta (B, β); los diferentes genes que forman parte de la familia son: HIF-1 α (Gene ID: 3091, HIF1A hypoxia-inducible factor 1 alpha subunit), HIF-1 β (Gene ID: 405, gen ARNT, aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator), HIF-2 α (Gene ID: 2034, gen EPAS1, endothelial PAS domain protein 1), HIF-2 β (Gene ID: 9915, gen ARNT2, aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator 2), HIF-3 α (Gene ID: 64344, gen HIF3A, hypoxia inducible factor 3, alpha subunit) y HIF-3 β (Gene ID: 406, gen ARNTL, aryl-hydrocarbon receptor nuclear translocator 3). En concreto, en la presente invención los inhibidores de HIF son inhibidores de la subunidad HIF-2 α .

15

20

25

En la presente invención el término “expresión de SOX-2” (Gene ID: 6657; SRY (sex determining region Y)-box 2), se refiere a un factor de transcripción regulado por HIF, que es esencial para el mantenimiento de la auto-renovación, o la pluripotencia, de células madre embrionarias no diferenciadas. SOX2 es un miembro de la familia SOX de factores de transcripción, que se ha demostrado que desempeñan un papel clave en muchas etapas del desarrollo de los mamíferos.

30

En la presente invención el término “expresión de OCT4” se refiere a un factor de transcripción implicado críticamente en la auto-renovación de células madre embrionarias no diferenciadas. OCT4 (Gene ID: 5460; factor de transcripción de unión a octámero-4) también es conocido como POU5F1 (POU class 5 homeobox 1), OCT3, OCT4, OTF3, OTF4, OTF-3, Oct-3, Oct-4. La expresión de esta proteína también está

35

regulada en hipoxia por HIF, y como tal, se utiliza con frecuencia como un marcador para las células no diferenciadas.

5 En la presente invención el término “expresión de NANOG”, se refiere a un factor de transcripción implicado críticamente con la auto-renovación de las células troncales embrionarias indiferenciadas. En esta invención nos referiremos como NANOG para referirnos tanto al factor de transcripción codificado por el gen *Nanog* (Gene ID: 79923) como el gen *NanoGP8* (Gene ID: 388112), un pseudogen del factor de transcripción NANOG.

10

En la presente invención el término “expresión de KLF4” (Gene ID: KLF4, factor 4 Kruppel-like), se refiere a un factor de transcripción codificado en humanos por el gen *klf4*. En células embrionarias KLF4 ha demostrado ser un buen indicador de la plasticidad de las células troncales para desdiferenciarse.

15

En la presente invención el término “expresión de cMYC”, se refiere a los genes *Myc*, una familia de protooncogenes compuesta por varios miembros (L-myc, N-myc y c-myc) que codifican proteínas del núcleo de la célula que se unen al ADN y facilitan su transcripción, regulando por tanto la actividad de otros genes. Hay abundante literatura científica que ilustra la interacción de HIFs y MYC en los procesos de desarrollo de la enfermedad oncológica como factores de mal pronóstico.

20

En la presente invención el término “expresión de miRNA302” (Gene ID: 407028) se refiere a un microRNA con actividad regulatoria sobre OCT4, presente en células pluripotentes.

25

En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como se describe en esta solicitud de patente, para fabricar un medicamento para el tratamiento de las enfermedades cuya diana farmacológica sean las CSCs o que cursen con la presencia de biomarcadores asociados a troncalidad.

30

En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en esta solicitud de patente, para fabricar un medicamento para el tratamiento de cáncer, aún más preferiblemente del cáncer de mama, cerebro, hígado,

35

mama, cérvix, colorectal, endometrial, gástrico, pulmonar, pancreático, ovario, próstata, renal.

5 Se define como “cáncer” en la presente invención a una enfermedad neoplásica con transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada. Preferentemente, pero no limitado a, nos referimos a los tumores sólidos de: mama, cerebro, hígado, mama, cérvix, colorectal, endometrio, gástrico, pulmonar, pancreático, ovario, próstata y renal.

10 En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en esta solicitud de patente, para fabricar un medicamento para el tratamiento y/o prevención de la metástasis y las recidivas oncológicas producidas por las células CSCs.

15 Se define como “metástasis” a la propagación de un foco canceroso en un órgano distinto de aquel en que se inició, y al resultado de dicha propagación. Ocurre generalmente por vía sanguínea o linfática. Aproximadamente, el 98% de las muertes por cánceres no detectados, son debidas a la metastatización de éste.

20 Se define como “recidiva oncológica” o “recaída oncológica” a la reaparición de un neoplasia algún tiempo después de padecida.

25 En una realización aún más preferida, la presente invención se refiere al uso del compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tal como se describe en esta solicitud de patente, para fabricar un medicamento para el tratamiento de enfermedades que cursen con biomarcadores de enfermedad asociados a troncalidad.

30 Por otro lado, la presente invención también se refiere a un método para tratar una enfermedad que implique diferenciación celular para su desarrollo mediante aplicación de un compuesto de fórmula (I) tal como se describe en el primer aspecto de esta invención, o una composición farmacéutica tal como se describe en el tercer aspecto de esta solicitud de patente, para tratar, preferiblemente a un método para tratar una
35 enfermedad mediante la inhibición del HIF-2 α y/o del Factor de transcripción SOX-2, más preferiblemente a un método para el tratamiento del cáncer, y aún más

preferiblemente a un método para el tratamiento del cáncer de mama tal como se describe en esta solicitud de patente.

5 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención (o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo) y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes deben ser “aceptables” en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de la composición y de no ser perjudiciales para quién tome dicha composición.

10

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica que comprende más de un compuesto de fórmula I y/o otros principios activos farmacéuticos.

15

Estas composiciones pueden obtenerse por métodos de fabricación galénica ampliamente conocidos por el experto en el sector farmacéutico.

20

Los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en forma de cualquier formulación farmacéutica, la naturaleza de la cual, como es bien sabido, dependerá de la naturaleza del principio activo y de su vía de administración. En principio se puede utilizar cualquier vía de administración, por ejemplo intravenosa (IV), intramuscular (IM), subcutánea (SC), intradérmica (ID), intraperitoneal (IP), intratecal, es decir, en el espacio que rodea la médula espinal (IT), intraocular (IO), intrapleural (IPI), intrauterina (IU), rectal, vaginal, tópica, intratumoral y similares.

25

La vía de administración del compuesto activo en forma de composición farmacéutica puede ser, dependiendo del problema a solucionar y del paciente.

30

En caso necesario el compuesto de la invención se puede administrar como un profármaco. El término “profármaco” indica un agente que se convierte “in vivo” en el fármaco original. En ciertas situaciones, los profármacos pueden ser más fáciles de administrar que el fármaco original. Por ejemplo, el profármaco puede estar biodisponible por administración oral, pero el compuesto original no, o el profármaco puede tener una solubilidad mejor que permita su administración intravenosa.

35

Los compuestos objeto de la presente invención pueden ser mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables que actúen como diluyentes o vehículos, compatibles con el ingrediente activo, en cantidades adecuadas para ser usadas en metodologías terapéuticamente aceptables. Excipientes adecuados son, por ejemplo
5 aunque no limitados a éstos, agua, solución salina, dextrosa, glicerol, etanol o similares y combinaciones de los mismos. Además, si se desea, la composición puede contener sustancias como humectantes o emulsionantes, tamponadores de pH y similares que estabilicen o mejoren la efectividad de los ingredientes activos.

10 Las composiciones sólidas para la administración oral incluyen comprimidos, granulados y cápsulas. En cualquier caso el método de fabricación está basado en una mezcla simple, granulación seca o granulación húmeda del principio activo con excipientes. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes tales como lactosa, celulosa microcristalina, manitol o hidrogenofosfato cálcico; agentes aglutinantes
15 como por ejemplo almidón, gelatina o polivinilpirrolidona; disgregantes como carboximetilalmidón sódico o croscarmelosa sódica; y agentes lubricantes como por ejemplo estearato magnésico, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden ser además recubiertos con excipientes adecuados y mediante técnicas conocidas con el objeto de retrasar su disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal y así
20 conseguir una acción sostenida durante un mayor período de tiempo, o simplemente para mejorar sus propiedades organolépticas o su estabilidad. El principio activo puede también ser incorporado por recubrimiento sobre *pellets* inertes mediante el uso de polímeros filmógenos naturales o sintéticos. También es posible la realización de cápsulas de gelatina blanda, en las que el principio activo se mezcla con agua o con
25 medio oleoso, por ejemplo aceite de coco, parafina líquida o aceite de oliva.

Se pueden obtener polvos y granulados para la preparación de suspensiones orales mediante la adición de agua, mezclando el principio activo con agentes dispersantes o humectantes; suspensantes y conservantes. También pueden añadirse otros
30 excipientes, por ejemplo edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Como formas líquidas para la administración oral se pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires que contienen diluyentes inertes comúnmente utilizados, tales como agua destilada, etanol, sorbitol, glicerol,
35 polietilenglicoles (macrogoles) y propilénglicol. Dichas composiciones pueden también

contener coadyuvantes como agentes humectantes, suspensantes, edulcorantes, aromatizantes, conservantes y reguladores de pH.

5 Preparaciones inyectables, de acuerdo con la presente invención, para la administración parenteral, comprenden soluciones, suspensiones o emulsiones estériles, en un solvente acuoso o no acuoso como propilén glicol, polietilén glicol o aceites vegetales. Estas composiciones pueden también contener coadyuvantes, como humectantes, emulsionantes, dispersantes y conservantes. Podrían ser esterilizadas por cualquiera de los métodos conocidos o preparadas como 10 composiciones sólidas estériles que serán disueltas en agua o cualquier otro medio inyectable estéril inmediatamente antes de uso. También es posible partir de materias primas estériles y mantenerlas en estas condiciones durante todo el proceso de fabricación.

15 Para la administración rectal, el principio activo puede ser formulado preferentemente como supositorio en una base oleosa, como por ejemplo aceites vegetales o glicéridos semisintéticos sólidos, o en una base hidrófila como polietilén glicoles (macrogol).

20 Los compuestos de la invención pueden también ser formulados para su aplicación tópica para el tratamiento de patologías en zonas o órganos accesibles por esta vía, como ojos, piel y tracto intestinal. Formulaciones incluyen cremas, lociones, geles, polvos, soluciones y parches en las que el compuesto se encuentra dispersado o disuelto en excipientes adecuados.

25 Para la administración nasal o por inhalación, el compuesto puede presentarse formulado en forma de aerosol de dónde es convenientemente liberado con el empleo de propelentes adecuados.

30 La dosificación y la frecuencia de las dosis variarán en función de la naturaleza y gravedad de la enfermedad a tratar, la edad, la condición general y el peso del paciente, así como también del compuesto particular administrado y la vía de administración, entre otros factores. A título de ejemplo, un rango adecuado de dosificación oscila entre alrededor de 0,01 mg/Kg y alrededor de 100 mg/Kg por día, que pueden administrarse como dosis única o en varias tomas.

35

En cualquier caso, la dosis efectiva para la administración de la composición farmacéutica (o inhibidores) depende del efecto de los compuestos y de su potencia como inhibidores. El término "dosis efectiva" se refiere a la cantidad suficiente de compuesto activo para producir el efecto deseado en el que los síntomas de la enfermedad son atenuados. La dosis no debe ser utilizada en proporciones que causen efectos colaterales indeseados, cuya valoración clínica les haga adversos y no tratables terapéuticamente, como síndromes de hiperviscosidad, edema pulmonar, fallo cardíaco congestivo, y similares. Generalmente la dosis variará con la edad, condición, sexo y extensión de la enfermedad en el paciente y podrá ser determinada en cada caso.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

20

FIG. 1 Actividad inhibitoria del compuesto IQM11PS19 sobre la línea tumoral MDA_MB-436 / HRE9X-LUC

25

FIG. 2 Actividad inhibitoria de IQM11PS19 sobre la expresión de la región promotora del enhancer R1 de SOX2 en la línea tumoral de mama MDA_MB-436 / HRE9X-LUC.

FIG. 3 Actividad de IQM11PS19 sobre de formación de mamoesferas en líneas celulares MCF7, MDA-MB-436 y BT474.

30

FIG. 4 Ensayo de citotoxicidad con MTT. El inhibidor no afecta a la viabilidad celular de las líneas tumorales de mama MCF-7, BT474 y MDA-MB-436

35

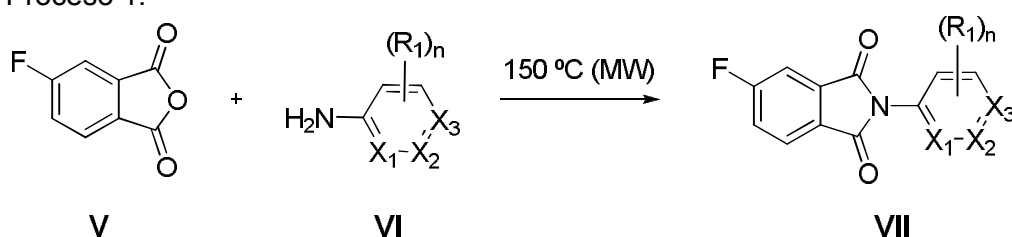
FIG. 5 Volumen de los tumores de mama con la línea MCF-7 en ratones NOD/SCID. Control, corresponde al inóculo de las células tumorales con vehículo, DMSO; 80E10 corresponde al inóculo de células de MCF-7 pretratado durante 24 horas con 10 μ M de FM80E10.

EJEMPLOS

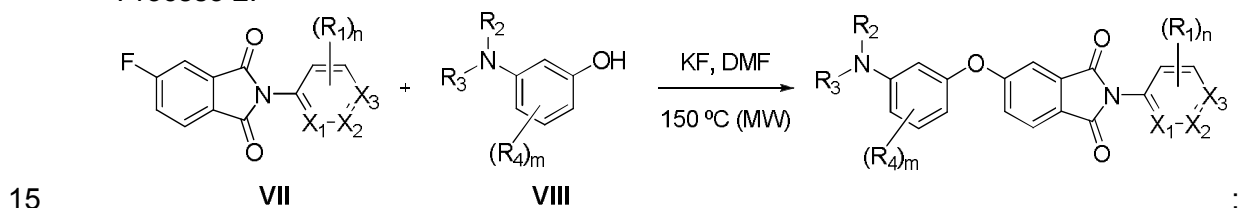
- 5 A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del producto de la invención.

PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA SÍNTESIS DE COMPUESTOS DE FÓRMULA I

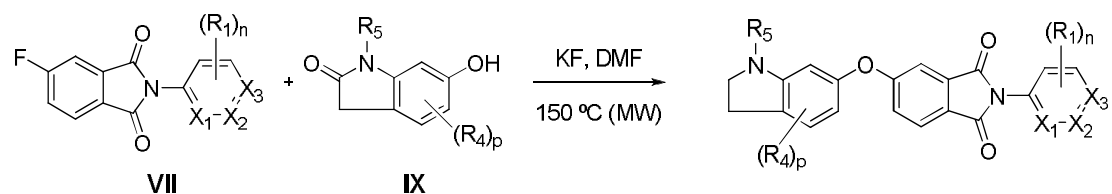
10 Proceso 1:



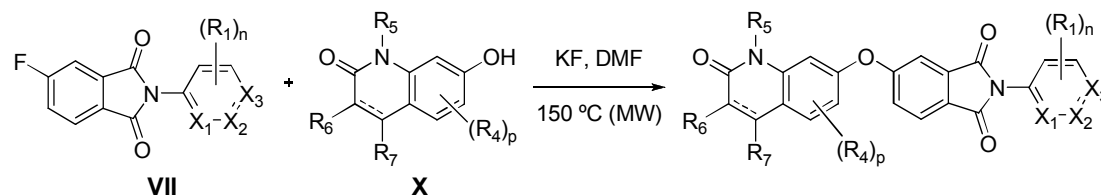
Proceso 2:



15



o

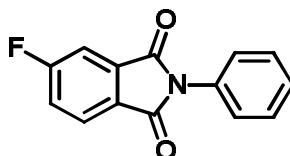


20

Proceso 1. Una mezcla de anhídrido 4-fluoroftálico (1 eq, **V**) y el derivado de anilina correspondiente (1,2 eq; **VI**) en DMF anhidra se calienta en un reactor microondas a 150 °C durante 10 min. A continuación el residuo se tritura con Et₂O para obtener la correspondiente imida (**VII**) que se usa sin necesidad de purificación adicional.

Proceso 2. A una disolución de la imida (1 eq, **VII**) en DMF (3 M) se le añade el correspondiente derivado de fenol (1,5 eq; **VIII**, **IX** o **X**) y KF (1,5 eq). La mezcla se calienta en un reactor microondas a 190°C durante 1 h. A continuación la reacción se hidroliza con H₂O, se extrae con EtOAc, se seca sobre Na₂SO₄ y se concentra a vacío. El producto se purifica por trituración con Et₂O o por cromatografía en columna.

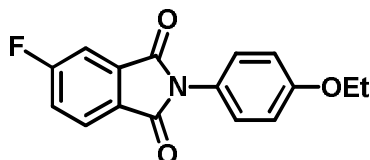
Ejemplo 1. Síntesis de 2-fenil-5-fluoroisoindolin-1,3-diona (IQM12PS09)



10 Se obtiene siguiendo el proceso 1, utilizando anilina. Rendimiento: 80%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,96 (dd; J = 8,2; 4,7 Hz; 1H); 7,63 (dd; J = 7,0; 2,3 Hz; 1H); 7,54-7,40 (m; 6H). ¹³C RMN (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 167,8; 166,2; 165,9; 165,3; 134,6; 131,4; 129,2; 128,3; 126,4; 126,2; 126,1; 121,6; 121,4; 111,6; 111,4, EM (ES⁺): [M+H]⁺ = 242,3.

Ejemplo 2. Síntesis de 2-(4-etoxifenil)-5-fluoroisoindolin-1,3-diona (IQM12PS10).



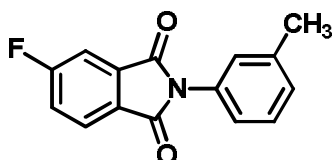
Se obtiene siguiendo el proceso 1, utilizando 4-(etoxi)anilina. Rendimiento: 70%.

20

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,91 (dd; J = 8,2; 4,5 Hz; 1H); 7,58 (dd; J = 7,0; 2,3 Hz; 1H); 7,41 (td; J = 8,5; 2,3 Hz; 1H); 7,35 – 7,25 (m; 2H); 7,06 – 6,93 (m; 2H); 4,05 (q; J = 7,0 Hz; 2H); 1,41 (t; J = 7,0 Hz; 3H). ¹³C RMN (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 168,0; 166,7; 166,4; 165,5; 159,0; 134,9; 134,8; 128,0; 127,8; 126,3; 126,2; 124,1; 121,7; 121,5; 115,2; 111,7; 111,5; 64,0; 15,0. EM (ES⁺): [M+H]⁺ = 286,4,

25

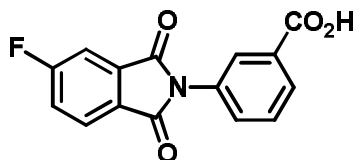
Ejemplo 3. Síntesis de 5-fluoro-2-(*m*-tolil)isoindolin-1,3-diona (IQM12PS11).



Se obtiene siguiendo el proceso 1, utilizando 3-(metil)anilina. Rendimiento tras cromatografía en columna de SiO₂ (eluyente: hexano/acetato de etilo 3:1): 75%.

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,95 (dd; *J* = 8,2; 4,5 Hz; 1H); 7,62 (dd; *J* = 7,0; 2,3 Hz; 1H); 7,45 (ddd; *J* = 8,8; 8,2; 2,3 Hz; 1H); 7,42 – 7,37 (m; 1H); 7,25 – 7,18 (m; 3H); 2,42 (s; 3H). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 168,1; 166,5; 166,2; 165,5; 139,5; 134,9; 134,8; 131,5; 129,5; 129,2; 127,8; 127,4; 126,4; 126,3; 123,9; 121,8; 121,6; 111,8; 111,6; 21,6. **EM (ES⁺):** [M+H]⁺ = 256,3; [M+Na]⁺ = 278,5.

10 **Ejemplo 4. Síntesis de ácido 3-(5-fluoro-1,3-dioxoisindolin-2-il)benzoico (IQM12PS12).**



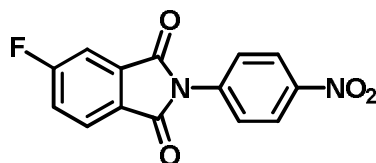
Se obtiene siguiendo el proceso 1, utilizando ácido 3-(amino)benzoico. Rendimiento: 70%.

15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃/DMSO-*d*₆) δ (ppm): 7,84 – 7,76 (m; 2H); 7,70 (dd; *J* = 8,2; 4,5 Hz; 1H); 7,39 – 7,29 (m; 2H); 7,29 – 7,19 (m; 2H). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃/DMSO-*d*₆) δ (ppm): 168,0; 167,3; 166,1; 165,8; 165,5; 134,7; 134,6; 132,5; 132,0; 130,9; 129,5; 129,3; 128,0; 127,7; 126,7; 126,6; 122,2; 121,9; 111,8; 111,6. **EM (ES⁺):** [M-H₂O+H]⁺ = 268,4.

20

Ejemplo 5. Síntesis de 5-fluoro-2-(4-nitrofenil)isoindolin-1,3-diona (IQM12PS13).

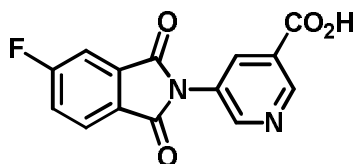


Se obtiene siguiendo el proceso 1, utilizando ácido 3-(nitro)anilina. Rendimiento: 70%.

25

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,43 – 8,35 (m; 2H); 8,02 (ddd; *J* = 8,3; 4,5; 0,5 Hz; 1H); 7,80 – 7,72 (m; 2H); 7,67 (ddd; *J* = 6,8; 2,3; 0,5 Hz; 1H); 7,52 (ddd; *J* = 8,7; 8,2; 2,3 Hz; 1H).

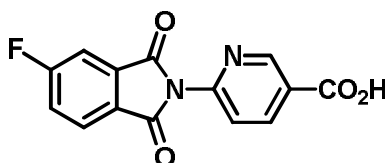
Ejemplo 6. Síntesis de ácido 5-(5-fluoro-1,3-dioxisoindolin-2-il)nicotínico(IQM13PS07).



Se obtiene siguiendo el proceso 1, utilizando ácido 5-aminonicotínico. Rendimiento:
5 78%.

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,70 (s; 1H); 9,09 (d; $J = 1,9$ Hz; 1H); 8,89 (d; $J = 2,3$ Hz; 1H); 8,40 (t; $J = 2,1$ Hz; 1H); 8,08 (dd; $J = 8,3; 4,5$ Hz; 1H); 7,93 (dd; $J = 7,5; 2,3$ Hz; 1H); 7,75 (ddd; $J = 9,3; 8,3; 2,3$ Hz; 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz; $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm):
10 167,9; 166,3; 166,2; 166,0; 165,4; 151,9; 149,9; 135,8; 135,4; 135,3; 129,4; 128,5;
127,6; 127,2; 127,1; 122,6; 122,3; 112,3; 112,0. **EM (ES⁺):** $[\text{M}+\text{H}]^+ = 287,0$.

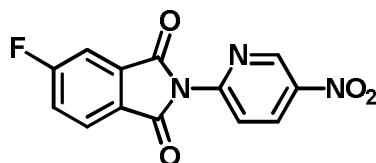
Ejemplo 7. Síntesis de ácido 6-(5-fluoro-1,3-dioxisoindolin-2-il)nicotínico(IQM13PS01).



Se obtiene siguiendo el proceso 1, utilizando ácido 6-aminonicotínico. Rendimiento:
15 50%.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 13,53 (s; 1H); 9,09 (dd; $J = 2,4; 0,8$ Hz; 1H); 8,49 (dd;
20 $J = 8,3; 2,3$ Hz; 1H); 8,08 (dd; $J = 8,3; 4,5$ Hz; 1H); 7,92 (dd; $J = 7,4; 2,3$ Hz; 1H); 7,76
(ddd; $J = 9,5; 8,2; 2,3$ Hz; 1H); 7,68 (dd; $J = 8,2; 0,8$ Hz; 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz;
 $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 168,0; 166,3; 165,8; 165,5; 150,8; 149,5; 140,2; 135,1; 135,0;
128,3; 127,4; 127,3; 127,2; 123,0; 122,9; 122,6; 112,4; 112,2. **EM (ES⁺):** $[\text{M}+\text{H}]^+ =$
25 287,1.

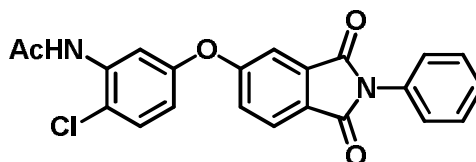
Ejemplo 8. Síntesis de 5-fluoro-2-(5-nitropiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona (IQM13PS08).



Se obtiene siguiendo el proceso 1, utilizando 2-amino-5-nitropiridina. Rendimiento: 40%.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (dd; *J* = 2,6; 0,7 Hz; 1H); 8,66 (dd; *J* = 8,8; 2,7 Hz; 1H); 8,02 (dd; *J* = 8,3; 4,4 Hz; 1H); 7,73 (dd; *J* = 8,9; 0,7 Hz; 1H); 7,67 (dd; *J* = 6,8; 2,3 Hz; 1H); 7,52 (td; *J* = 8,5; 2,3 Hz; 1H). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 168,5; 165,9; 164,7; 164,5; 150,6; 145,5; 143,1; 134,4; 134,3; 133,8; 127,2; 127,1; 122,9; 122,6; 121,2; 112,4; 112,2. **EM (ES⁺):** [M+H]⁺ = 288,2.

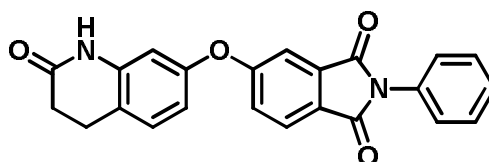
10 **Ejemplo 9. Síntesis de *N*-(2-cloro-5-((1,3-dioxo-2-fenilisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida (IQM11PS18).**



Se obtiene siguiendo el proceso 2, utilizando 2-fenil-5-fluoroisoindolin-1,3-diona y 3-acetamido-2-cloro fenol. El producto se purifica por trituración con Et₂O (rendimiento: 60%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃/Acetona-*d*₆) δ (ppm): 8,17 (s; 1H); 7,98 (s; 1H); 7,83 (d; *J* = 8,1 Hz; 1H); 7,46-7,27 (m; 7H); 6,76 (dd; *J* = 8,7; 2,8 Hz; 1H); 2,18 (s; 3H). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃/Acetona-*d*₆) δ (ppm): 168,9; 166,8; 166,7; 166,3; 154,2; 136,6; 134,5; 132,0; 130,4; 129,2; 128,2; 126,8; 125,9; 125,8; 123,4; 118,9; 116,4; 113,9; 112,3; 24,8. **EM (ES⁺):** [M+H]⁺ = 407,2; [M+Na]⁺ = 429,3. **Masa exacta (ES⁺):** calculada para C₂₂H₁₅ClN₂O₄: 406,0720; encontrada: 406,0742.

25 **Ejemplo 10. Síntesis de 5-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)oxi)-2-fenilisoindolina-1,3-diona (IQM11PS19).**

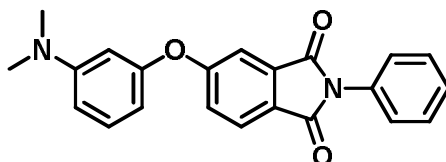


Se obtiene siguiendo el proceso 2, utilizando 2-fenil-5-fluoroisoindolin-1,3-diona y 7-hidroxi-3,4-dihidroquinolin-2(1*H*)-ona. El producto se purifica por trituración con Et₂O (rendimiento: 80%).

30

¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,17 (s; 1H); 7,93 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,48 (m; 2H); 7,39 (m; 4H); 7,31 (d; *J* = 2,2 Hz; 1H); 7,26 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 6,70 (dd; *J* = 8,1; 2,4 Hz; 1H); 6,63 (d; *J* = 2,4 Hz; 1H); 2,87 (m; 2H); 2,46 (m; 3H). **¹³C RMN** (100 MHz; DMSO-*d*₆) δ (ppm): 170,8; 167,0; 166,9; 163,6; 154,2; 140,8; 134,9; 132,5; 130,2; 129,5; 128,7; 128,0; 126,6; 125,9; 123,4; 121,4; 114,0; 111,9; 107,5; 30,9; 24,9. **EM (ES⁺):** [M+H]⁺ = 385,4. **Masa exacta (ES⁺):** calculada para C₂₃H₁₆N₂O₄: 384,1110; encontrada: 384,1112.

Ejemplo 11. Síntesis de 5-(3-(dimetilamino)fenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona(IQM12PS01).



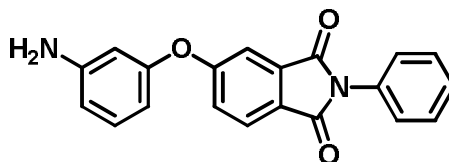
Se obtiene siguiendo el proceso 2, utilizando 2-fenil-5-fluoroisoindolin-1,3-diona y 3-(dimetilamino)fenol. El producto se purifica por trituración con Et₂O (rendimiento: 50%).

15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,88 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,54-7,36 (m; 6H); 7,34 (dd; *J* = 8,2; 2,2 Hz; 1H); 7,29 (t; *J* = 8,2 Hz; 1H); 6,68 (s; 1H); 6,50 (m; 2H); 2,99 (s; 6H). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 167,1; 164,3; 156,0; 134,4; 132,0; 131,0; 128,3; 129,3; 126,8; 125,9; 125,1; 123,0; 112,1; 41,1. **EM (ES⁺):** [M+H]⁺ = 359,0; [M+Na]⁺ = 381,0. **Masa exacta (ES⁺):** calculada para C₂₂H₁₈N₂O₃: 358,1317; encontrada: 358,132.

20

Ejemplo 12. Síntesis de 5-(3-aminofenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona (IQM12PS02).

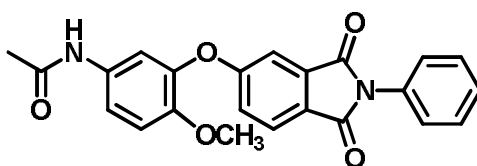


25

Se obtiene siguiendo el proceso 2, utilizando 2-fenil-5-fluoroisoindolin-1,3-diona y 3-(tert-butoxicarbonil)amino)fenol. El producto se purifica por cromatografía *flash* con hexano-AcOEt (gradiente desde 2:1 hasta 1:3) como eluyente (rendimiento: 40%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,87 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,53-7,36 (m; 6H); 7,33 (dd; *J* = 8,2; 2,2 Hz; 1H); 7,18 (t; *J* = 8,0 Hz; 1H); 6,56 (dd; *J* = 8,0; 1,3 Hz; 1H); 6,46 (dd; *J* = 8,0; 1,3 Hz; 1H); 6,41 (t; *J* = 2,0 Hz; 1H). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 167,0; 164,0; 156,1; 148,7; 134,4; 132,0; 131,2; 129,3; 128,3; 126,7; 125,8; 125,1; 123,2; 112,4; 112,3; 110,3; 107,1. **EM (ES⁺):** [M+H]⁺ = 331,0. **Masa exacta (ES⁺):** calculada para C₂₀H₁₄N₂O₃: 330,1004; encontrada: 330,1003.

Ejemplo 13. Síntesis de N-(3-((1,3-dioxo-2-fenilisoindolin-5-il)oxi)-4-metoxifenil)acetamida (IQM12PS03).



10

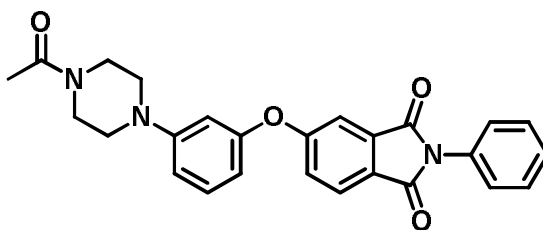
Se obtiene siguiendo el proceso 2, utilizando 2-fenil-5-fluoroisoindolin-1,3-diona y 3-acetamido-2-metoxi fenol. El producto se purifica por cromatografía *flash* con hexano-AcOEt (gradiente desde 1:1 hasta 1:5) como eluyente (rendimiento: 30%).

15

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,86 (dd; *J* = 7,5; 1,2 Hz; 1H); 7,55-7,26 (m; 9H); 7,21 (s; 1H); 6,99 (d; *J* = 8,8 Hz; 1H); 3,77 (s; 3H); 2,15 (s; 3H). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 168,3; 167,1; 167,1; 148,4; 142,6; 134,4; 132,1; 132,0; 129,3; 128,2; 129,3; 126,8; 125,8; 125,1; 122,1; 118,3; 115,4; 113,6; 110,9; 56,4; 24,7. **EM (ES⁺):** [M+H]⁺ = 403,0; [M+Na]⁺ = 425,0. **Masa exacta (ES⁺):** calculada para C₂₃H₁₈N₂O₅: 402,1216; encontrada: 402,1235.

20

Ejemplo 14. Síntesis de 5-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona (IQM12PS04).

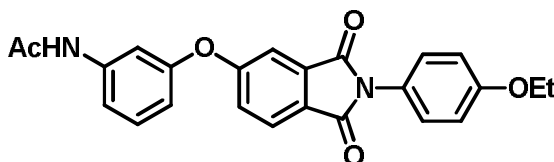


25

Se obtiene siguiendo el proceso 2, utilizando 2-fenil-5-fluoroisoindolin-1,3-diona y 3-(4-acetil)piperazin-1-il)fenol. El producto se purifica por cromatografía *flash* con hexano-AcOEt (1:3) como eluyente (rendimiento: 30%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7,87 (dd; *J* = 8,2; 0,4 Hz; 1H); 7,52-7,35 (m; 6H); 7,32 (dd; *J* = 8,2; 2,2 Hz; 1H); 7,31 (t; *J* = 8,2 Hz; 1H); 6,80 (dd; *J* = 8,3; 2,1 Hz; 1H); 6,59 (dd; *J* = 8,0; 1,7 Hz; 1H); 6,64 (t; *J* = 2,2 Hz; 1H); 3,79-3,73 (m; 2H); 3,66-3,59 (m; 2H); 3,25-3,13 (m; 4H); 2,12 (s; 3H). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 169,2; 167,0; 164,0; 156,1; 152,7; 131,1; 128,3; 123,2; 129,3; 126,7; 125,9; 134,5; 131,9; 125,3; 113,4; 112,1; 108,6; 49,4; 49,1; 46,1; 41,2; 21,5. **EM (ES⁺):** [M+H]⁺ = 442,3; [M+Na]⁺ = 464,1. **Masa exacta (ES⁺):** calculada para C₂₆H₂₃N₃O₄: 441,1689; encontrada: 441,1671.

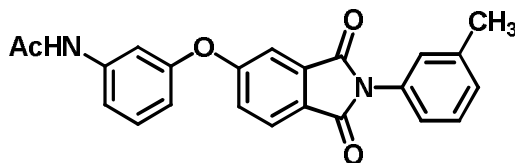
10 **Ejemplo 15. Síntesis de N-(3-((2-(4-etoxifenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida (IQM12PS05).**



Se obtiene siguiendo el proceso 2, utilizando 2-(4-etoxifenil)-5-fluoroisoindolin-1,3-diona y 3-(acetamido)fenol. El producto se purifica por trituración con Et₂O (rendimiento: 50%).

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃/DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,38 (s; 1H); 7,43 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 7,23 (m; 2H); 6,91 (m; 2H); 6,84 (d; *J* = 8,9 Hz; 2H); 6,55 (d; *J* = 8,9 Hz; 2H); 6,35 (dd; *J* = 7,0; 1,8 Hz; 1H); 3,64 (c; *J* = 7,0 Hz; 2H); 1,69 (s; 3H); 1,00 (t; *J* = 7,0 Hz; 3H). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃/DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169,0; 166,8; 166,7; 163,4; 158,4; 154,9; 141,2; 134,1; 130,1; 127,9; 125,5; 125,0; 124,1; 122,8; 116,1; 114,8; 114,7; 111,7; 111,5; 63,6; 14,72. **EM (ES⁺):** [M+H]⁺ = 417,6; [M+Na]⁺ = 439,6. **Masa exacta (ES⁺):** calculada para C₂₄H₂₀N₂O₅: 416,1372; encontrada: 416,139.

25 **Ejemplo 16. Síntesis de N-(3-((1,3-dioxo-2-(*m*-tolil)isoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida (IQM12PS06).**

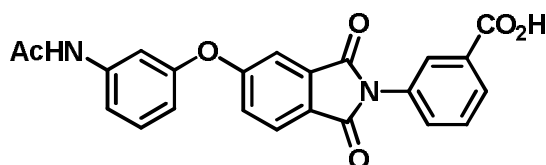


Se obtiene siguiendo el proceso 2, utilizando 5-fluoro-2-(*m*-tolil)isoindolin-1,3-diona y 3-(acetamido)fenol. El producto se purifica por trituración con Et₂O (rendimiento: 40%).

30

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃/DMSO-*d*₆) δ (ppm): 9,62 (s; 1H); 7,77 (d; *J* = 8,0 Hz; 1H); 7,56 (m; 1H); 7,48 (m; 1H); 7,26 (m; 4H); 7,10 (m; 3H); 6,69 (d; *J* = 7,0 Hz; 1H); 2,31 (s; 3H); 2,03 (s; 3H). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃/DMSO-*d*₆) δ (ppm): 169,4; 166,9; 166,8; 163,8; 155,2; 141,5; 139,2; 134,4; 131,8; 130,5; 129,2; 129,1; 127,5; 125,9; 125,2; 124,1; 123,2; 116,5; 115,1; 112,1; 111,9; 24,6; 21,6. **EM (ES⁺):** [M+H]⁺ = 387,4; [M+Na]⁺ = 409,4. **Masa exacta (ES⁺):** calculada para C₂₃H₁₈N₂O₄: 386,1267; encontrada: 386,1256.

Ejemplo 17. Síntesis de ácido 3-(5-(3-acetamidofenoxi)-1,3-dioxoisindolin-2-il)benzoico (IQM12PS07).

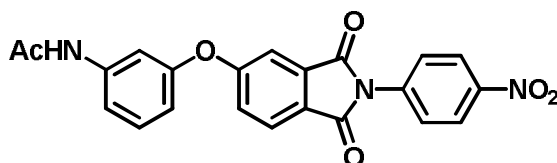


Se obtiene siguiendo el proceso 2, utilizando ácido 3-(5-fluoro-1,3-dioxoisindolin-2-il)benzoico y 3-(acetamido)fenol. El producto se purifica por cromatografía *flash* de fase reversa con CH₃CN-H₂O (gradiente desde 1:9 hasta 3:7) como eluyente (rendimiento: 20%).

¹H RMN (400 MHz, Acetona-*d*₆) δ (ppm): 8,19 (t; *J* = 2,0 Hz; 1H); 8,08 (dt; *J* = 8,0; 1,3 Hz; 1H); 7,98 (d; *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,78 (ddd; *J* = 8,0; 2,1; 1,3 Hz; 1H); 7,75 (m; 1H); 7,68 (m; 1H); 7,47 (dd; *J* = 8,2; 2,2 Hz; 1H); 7,41 (m; 2H); 7,39 (d; *J* = 2,2 Hz; 1H); 6,88 (m; 1H). **¹³C RMN** (100 MHz; Acetona-*d*₆) δ (ppm): 168,5; 166,4; 166,3; 163,7; 155,6; 141,9; 141,8; 134,9; 133,0; 131,7; 130,7; 129,2; 129,0; 128,3; 126,0; 125,9; 123,2; 115,9; 115,8; 114,9; 111,7; 111,1; 23,6. **EM (ES⁺):** [M+H]⁺ = 417,4; [M+Na]⁺ = 439,4. **Masa exacta (ES⁺):** calculada para C₂₃H₁₆N₂O₆: 416,1008; encontrada: 416,1031.

25

Ejemplo 18. Síntesis de N-(3-((2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxoisindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida (IQM12PS08).



Se obtiene siguiendo el proceso 2, utilizando 5-fluoro-2-(4-nitrofenil)isoindolin-1,3-diona y 3-(acetamido)fenol. El producto se purifica por cromatografía *flash* con hexano-AcOEt (gradiente desde 2:1 hasta 1:2) como eluyente (rendimiento: 30%).

5 **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,35 (m; 2H); 7,91 (dd; *J* = 8,3; 0,6 Hz; 1H); 7,63 (t; *J* = 1,7 Hz; 1H); 7,72 (m; 2H); 7,42 (dd; *J* = 2,3; 0,6 Hz; 1H); 7,37 (dd; *J* = 8,2; 2,3 Hz; 1H); 7,36 (t; *J* = 8,2 Hz; 1H); 7,14 (dd; *J* = 8,2; 1,7 Hz; 1H); 6,84 (dd; *J* = 8,2; 1,7 Hz; 1H). **¹³C RMN** (100 MHz; CDCl₃) δ (ppm): 168,5; 166,1; 166,0; 164,2; 155,3; 146,5; 140,1; 137,8; 134,0; 130,8; 126,5; 126,4; 125,4; 124,9; 124,6; 123,9; 119,5; 116,4; 10
116,2; 112,5; 112,2; 25,0. **EM (ES⁺):** [M+H]⁺ = 417,4; [M+Na]⁺ = 439,4. **Masa exacta (ES⁺):** calculada para C₂₂H₁₅N₃O₆: 417,0961; encontrada: 417,097.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA

15

En la presente invención se ha estudiado la relación existente entre la expresión del factor de transcripción HIF-α y la población de CSCs, utilizando el modelo de mamoesferas tumorales y su regulador funcional SOX-2, estableciéndose así los pilares para una caracterización farmacológica de esta subpoblación celular basada en las rutas activadas por estos factores de transcripción.

20

En particular, se han caracterizado varios compuestos de fórmula I, representados por el compuesto IQMPS19, por su acción sobre la diferenciación celular en modelos de cáncer de mama, midiendo como estrategia antitumoral tanto la disminución de la subpoblación de CSCs (mamoesferas) como la represión de los factores de transcripción HIF, en particular HIF-α, y SOX-2.

25

Ejemplo 19.- IQM11PS19 inhibe significativamente en el ensayo HRE-LUC en la línea MDA-MB-436

30

Para identificar inhibidores directos de la actividad de HIF primero se construyó una línea tumoral de mama MDA-MB-436 que contuviera las secuencias de ácido desoxiribonucleico (ADN) de la región localizada entre las posiciones -985 y -951 del factor de crecimiento del endotelio vascular humano (hVEGF), repetidas nueve veces (9X) y fusionadas al gen reportero luciferasa (LUC) (Moreno-Manzano et al. 2010). Este plásmido, cedido por el Dr. Manuel Ortiz de Landazuri del Hospital de La

35

Princesa de Madrid, llamado 9XHRE-LUC, se preparó usando un kit comercial (Endofree Maxi-Prep; Qiagen, Inc., Valencia, CA); el motivo HRE (HIF-responsive elements) está presente en los promotores génicos que contienen la secuencia NCGTG. Las transfecciones se realizaron con Lipofectamine (Invitrogen) de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La figura 1 muestra la inhibición en la expresión de la luciferasa en presencia del compuesto IQM11PS19.

Ejemplo 20- IQM11PS19 inhibe significativamente la inducción de SOX2

Para identificar si los inhibidores directos de la formación de mamoesferas y de la actividad de HIF inhiben la activación transcripcional de SOX2, reportado en CSCs en cáncer de mama (Leis et al, 2012), se construyeron líneas tumorales de mama transfectadas transitoriamente con la región promotora del enhancer R1 de SOX2, mediante Lipofectamine (Invitrogen), de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se comparó la inducción del mismo al cultivar las células en suspensión y se midió la inhibición de esta activación al tratar las mismas células con el inhibidor IQM11PS19. La figura 2 muestra la actividad inhibitoria del compuesto IQM11PS19 sobre la expresión de la región promotora del enhancer R1 de SOX2 en la línea tumoral de mama MDA_MB-436 / HRE9X-LUC.

Ejemplo 21.- IQM11PS19 inhibe significativamente la formación de mamoesferas tumorales.

Las formación de esferas derivadas de los tumores de mama se ha descrito como un método eficaz de enriquecimiento en CSCs de los cultivos celulares, por la mayor capacidad que presentan las células derivadas de estos cultivos para generar tumores in vivo cuando se trasplantan en ratones inmunocomprometidos (Ponti et al., 2005). Se establece de esta forma una relación directamente proporcional entre el porcentaje que supone la subpoblación de CSCs en el cultivo y la capacidad de formación de esferas. En estos ensayos se utilizan líneas celulares tumorales creciendo en suspensión con el fin de enriquecer el cultivo en células madre tumorales. Las CSCs son las únicas capaces de proliferar en estas condiciones dando lugar a estructuras denominadas esferas. De hecho las células que crecen en suspensión adquieren propiedades de células madre tumorales y se utilizan en los ensayos empleados en esta patente para identificar fármacos contra las mismas. En principio, compuestos que afectan a las células madre tumorales deben de ralentizar su crecimiento y

potencialmente causar su muerte. Este ensayo está puesto a punto para líneas celulares de cáncer de mama según Leis et al (2012). Las células se siembran a una densidad de 1.000 células/mL en placas de 6 pocillos, previamente tratadas con Poly-Hema (poli(2-hidroxietilmetacrilato), Sigma- Aldrich) para evitar que las células se adhieran al plástico de la placa. Para su cultivo se emplea medio DMEM High Glucose suplementado con F12 (Nutrient Mixture F-12 HAM, Sigma), B27 (B27 Supplement 50X, Gibco 17504-044) y factores de crecimiento, EFG y bFGF. Para aumentar la viscosidad del medio de cultivo se le añadió metilcelulosa a una concentración final de 0,5%. Se incubaron durante 7 días a 37° C, añadiéndoles factores de crecimiento cada dos días (20ng/mL de cada factor), y se contaron al microscopio. El inhibidor IQM11PS19 mostró una significativa capacidad inhibitoria en la formación de mamoesferas cuando se añadió a una dosis de 1µM en la etapa inicial de formación de esferas, en las mismas líneas celulares empleadas para el ensayo de citotoxicidad celular con MTT. La reducción de produjo tanto en el número de esferas, como en el tamaño de las mismas, pudiéndose además percibir morfologías menos esféricas y regulares en las células tratadas con el inhibidor frente a aquellas tratadas con DMSO). Se observa una disminución en el número de esferas así como morfologías menos definidas y menor diámetro en las células tratadas con el inhibidor. La figura 3 muestra la actividad inhibitoria del compuesto IQM11PS19 sobre la formación de mamoesferas de diferentes líneas celulares, en particular MCF7, MDA-MB-436 y BT474.

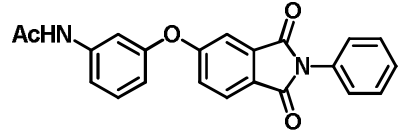
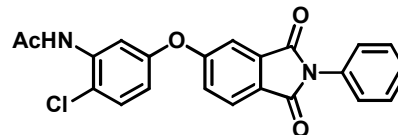
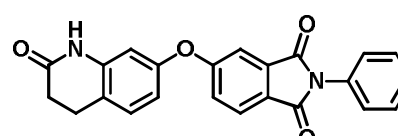
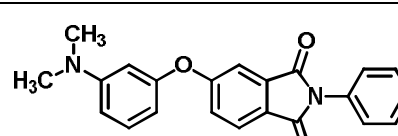
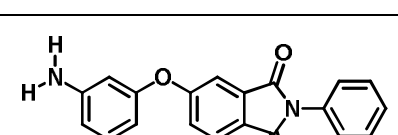
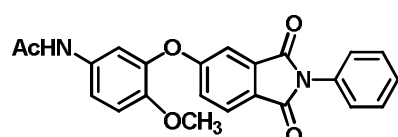
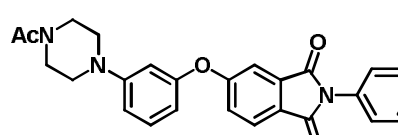
Ejemplo 22.- IQM11PS19 no afecta la viabilidad celular en cultivos de las líneas tumorales MCF-7.

A fin de determinar la toxicidad del compuesto, se realizaron ensayos de viabilidad celular con MTT sobre las líneas tumorales de mama MCF-7, BT-474 y MDA-MB-436. El inhibidor de HIF-2α IQM11PS19, empleado a la dosis habitual (1µM) a la cual ejerce una acción significativa sobre HIF-2α, así como a una dosis diez veces superior, no provocó un aumento significativo en el porcentaje de muerte celular en los cultivos tratados (Fig. 3). El hecho de que no se vea afectada la viabilidad celular a una concentración elevada refleja la baja toxicidad del compuesto a la dosis requerida.

Ejemplo 23.- Resumen de las actividades presentadas por compuestos de fórmula I sobre la formación de esferas

Siguiendo la metodología descrita en los ejemplos 19 a 22, también se analizaron otros compuestos de fórmula I. En la tabla 2 se incluye un resumen de los resultados obtenidos.

5 Todos los compuestos se obtienen según la metodología descrita en los ejemplos 1 a 18, excepto FM80E10 que se obtuvo de una colección de compuestos (Kwan Im et al, 2010).

COMPUESTO	ESTRUCTURA	TOXICIDAD (MCF-7)	HIF	ESFERAS		
				% formación esferas a 1 μ M		
		(% viabilidad a 1 μ M)	(% inhibición a 5 μ M)	MCF- 7	MDA- MB- 436	BT474
FM80E10		93	67	51	58	62
IQM11PS18		100	65	78	37	72
IQM11PS19		101	97	100	46	67
IQM12PS01		90	55	101	---	100
IQM12PS02		97	55	105	---	29
IQM12PS03		55	28	62	---	20
IQM12PS04		72	14	62	---	20

COMPUESTO	ESTRUCTURA	TOXICIDAD (MCF-7)	HIF	ESFERAS		
				% formación esferas a 1 μ M		
		(% viabilidad a 1 μ M)	(% inhibición a 5 μ M)	MCF- 7	MDA- MB- 436	BT474
IQM12PS05		54	24	42	---	50
IQM12PS06		58	40	62	---	19
IQM12PS07		43	46	62	---	15
IQM12PS08		38	35	20	---	20
IQM12PS09		52	23	30	---	---
IQM12PS10		43	37	96	---	0
IQM12PS11		26	39	50	---	29
IQM12PS12		98	50	30	43	19

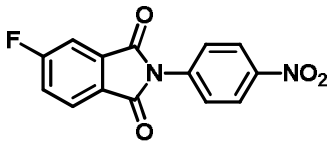
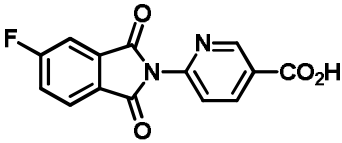
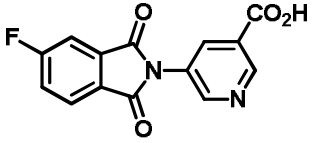
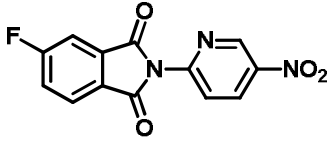
COMPUESTO	ESTRUCTURA	TOXICIDAD (MCF-7)	HIF	ESFERAS		
				% formación esferas a 1 μ M		
		(% viabilidad a 1 μ M)	(% inhibición a 5 μ M)	MCF- 7	MDA- MB- 436	BT474
IQM12PS13		93	28	38	67	15
IQM13PS01		62	---	---	---	114
IQM13PS07		102	---	101	100	100
IQM13PS08		100	---	97	100	106

Tabla 2. Resumen de actividad de los compuestos medida en diferentes líneas tumorales de mama: MCF-7, BT-474 y MDA-MB-436. Metodología según descrita en los ejemplos 19 a 22.

5

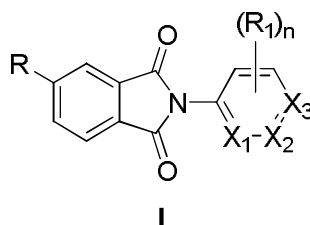
Ejemplo 24: Actividad in vivo de FM80E10 en modelos de xenograft de ratón

Todos los procedimientos con animales se llevaron a cabo en cumplimiento con lo establecido en la normativa vigente, en concreto con el Real Decreto 223/1998, de 14 de marzo, sobre protección de animales utilizados para experimentación y otros fines científicos. Los animales se alojaron en el animalario del Centro de Investigaciones Biológicas del CSIC en condiciones controladas de temperatura (22°C), humedad (40-60%) y ciclos de luz/oscuridad de 12 horas y alimentación y bebida ad libitum. Se emplearon ratones hembra NOD/SCID de 8 semanas, criadas en atmósfera libre de patógenos. Para la formación de los tumores se emplearon células de la línea tumoral de mama MCF-7 las cuales, una vez tratadas con compuesto de fórmula I FM80E10, inhibidor de HIF-2 α , o con el control de vehículo (DMSO), se resuspendieron previamente para su inyección en 10mL de medio de cultivo a una densidad de 1.000.000 células/mL. Las inoculaciones se realizaron tomando 100 μ L de medio con células, dispersando éstas en matrigel (1:2 v/v) e inyectándolo en el tejido subcutáneo asociado al panículo adiposo mamario (par 4). Los ratones se observaron semanalmente, palpando los sitios de inoculación de las células tumorales. Una vez los tumores alcanzaron un tamaño suficiente para ser detectados a simple vista, se procedió a medir semanalmente su tamaño con un calibre Vernier. Se anotaron las medidas de sus diámetros mayor y menor, y se estimó el volumen de cada tumor (mm³) empleando la fórmula del volumen de una elipse ($V = [\text{longitud del diámetro axial, mm}] \times [(\text{diámetro de rotación conal, mm})^2/2]$)

En la figura 5 se muestra el volumen de los tumores de mama con la línea MCF-7 en ratones NOD/SCID. Control, corresponde al inóculo de las células tumorales con vehículo, DMSO; 80E10 corresponde al inóculo de células de MCF-7 pretratado durante 24 horas con 10 μ M de FM80E10.

REIVINDICACIONES

1- Uso de un compuesto de fórmula I:



5

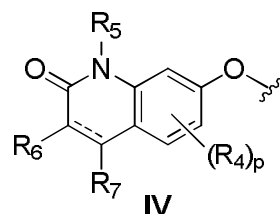
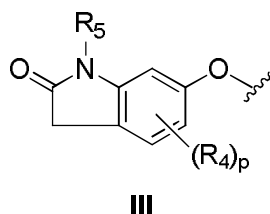
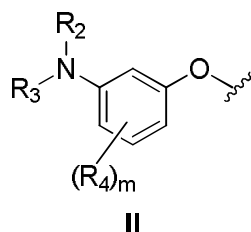
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

cada R_1 independientemente representa C_1 - C_{18} alquilo, C_1 - C_{18} alcoxilo, $-CF_3$, $-CN$, halógeno, $-CO_2H$ o $-NO_2$;

10 n representa de 0 a 3;

cada X_1 , X_2 y X_3 independientemente representan C o N;

R representa F, un grupo de fórmula II, un grupo de fórmula III o un grupo de fórmula IV:



15 cada R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, C_1 - C_{18} alquilo, C_2 - C_{18} alqueno, C_1 - C_{18} alcoxilo, $-COR_a$ o Cy;

o bien los grupos R_2 y R_3 pueden estar unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 4 a 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales seleccionados de N, S y O y que está opcionalmente sustituido por uno o
20 más grupos C_1 - C_{18} alquilo o $-COR_a$;

cada R_4 independientemente representa halógeno, C_1 - C_{18} alquilo o C_1 - C_{18} alcoxilo;

m representa de 0 a 3;

cada p independientemente representa de 0 a 3;

cada R_5 , R_6 y R_7 independientemente representan hidrógeno o C_1 - C_{18} alquilo;

25 cada R_a independientemente representa C_1 - C_{18} alquilo, C_1 - C_{18} alqueno o Cy;

cada Cy independientemente representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o más C_1 - C_{18} alquilo; y

la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble,
para fabricar un medicamento para el tratamiento de una enfermedad mediante la
inhibición del HIF-2 α y/o del Factor de transcripción SOX-2.

5 2.- El uso según la reivindicación 1, para fabricar un medicamento para el tratamiento
del cáncer.

3.- El uso según la reivindicación 2, donde el cáncer se selecciona de cáncer de
mama, cáncer de cerebro, cáncer de hígado, cáncer de cérvix, cáncer colorectal,
10 cáncer endometrial, cáncer gástrico, cáncer pulmonar, cáncer de páncreas, cáncer de
ovario, cáncer de próstata y cáncer renal.

4.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 2 ó 3, donde el cáncer se
selecciona de cáncer de mama y de cerebro.

15 5.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde cada R₁
independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂.

6.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde n representa 0 ó 1.

20 7.- El uso según la reivindicación 6, donde n representa 0.

8.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde X₁, X₂ y X₃
representan C.

25 9.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde:
X₁ representa N;
X₂ representa C; y
X₃ representa C.

30 10.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde:
X₁ representa C;
X₂ representa N; y
X₃ representa C.

35 11.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde:

X₁ representa C;

X₂ representa C; y

X₃ representa N.

5 12.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, donde cada R₂ y R₃ independientemente representan hidrógeno, C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo o -COR_a.

13.- El uso según la reivindicación 12, donde cada R₂ y R₃ independientemente representan hidrógeno, -CH₃ o -COR_a.

10

14.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, donde cada R₄ independientemente representa independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃.

15.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde m representa 0 ó 1.

15

16.- El uso según la reivindicación 15, donde m representa 0.

17.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, donde p representa 0 ó 1.

20

18.- El uso según la reivindicación 17, donde p representa 0.

19.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, donde R₅ representa hidrógeno o -CH₃.

25

20.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, donde R₅ representa hidrógeno.

21.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 20, donde R₆ representa hidrógeno o -CH₃.

30

22.- El uso según la reivindicación 21, donde R₆ representa hidrógeno.

23.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, donde R₇ representa hidrógeno o -CH₃.

35

24.- El uso según la reivindicación 23, donde R₇ representa hidrógeno.

25.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, donde R_a representa $-CH_3$.

5 26.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o más C_1-C_{18} alquilo.

10

27.- El uso según la reivindicación 26, donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos C_1-C_{18} alquilo.

15

28.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 26 ó 27, donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos $-CH_3$.

20

29.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28, donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por un grupo $-CH_3$.

25

30.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde R representa F.

30

31.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:
R representa F;
n representa 0 ó 1; y
 X_1 , X_2 y X_3 representan C.

35

32.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:
R representa F;

n representa 0 ó 1;

X_1 representa N;

X_2 representa C; y

X_3 representa C.

5

33.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:

R representa F;

n representa 0 ó 1;

X_1 representa C;

10 X_2 representa N; y

X_3 representa C.

34.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:

R representa F;

15 cada R_1 independientemente representa hidrógeno, $-CH_3$, $-OEt$, $-CO_2H$, $-NO_2$;

n representa 0 ó 1; y

X_1 , X_2 y X_3 representan C.

35.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:

20 R representa F;

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, $-CH_3$, $-OEt$, $-CO_2H$, $-NO_2$;

n representa 0 ó 1;

X_1 representa N;

X_2 representa C; y

25 X_3 representa C.

36.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:

R representa F;

cada R_1 independientemente representa hidrógeno, $-CH_3$, $-OEt$, $-CO_2H$, $-NO_2$;

30 n representa 0 ó 1;

X_1 representa C;

X_2 representa N; y

X_3 representa C.

35 37.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde R representa un grupo de fórmula II.

- 38.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:
R representa un grupo de fórmula II;
cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;
5 n representa 0 ó 1;
X₁, X₂ y X₃ representan C
cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃; y
m representa 0 ó 1.
- 10 39.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:
R representa un grupo de fórmula II;
cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;
n representa 0 ó 1;
X₁, X₂ y X₃ representan C;
15 cada R₂ y R₃ independientemente representan hidrógeno, -CH₃ o -COR_a;
cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;
m representa 0 ó 1; y
R_a representa -CH₃.
- 20 40.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:
R representa un grupo de fórmula II;
cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;
n representa 0 ó 1;
X₁, X₂ y X₃ representan C;
25 los grupos R₂ y R₃ están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado
de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O y que
está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C₁-C₁₈ alquilo o -COR_a;
cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;
m representa 0 ó 1; y
30 R_a representa -CH₃.
- 41.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:
R representa un grupo de fórmula II;
cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;
35 n representa 0 ó 1;
X₁, X₂ y X₃ representan C;

los grupos R_2 y R_3 están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y que está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos C_1 - C_{18} alquilo o $-COR_a$;

cada R_4 independientemente representa Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$;

5 m representa 0 ó 1; y

R_a representa $-CH_3$.

42.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:

R representa un grupo de fórmula II;

10 cada R_1 independientemente representa $-CH_3$, $-OEt$, $-CO_2H$ o $-NO_2$;

n representa 0 ó 1;

X_1 , X_2 y X_3 representan C;

los grupos R_2 y R_3 están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y que está

15 opcionalmente sustituido por un grupo C_1 - C_{18} alquilo o $-COR_a$;

cada R_4 independientemente representa Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$;

m representa 0 ó 1; y

R_a representa $-CH_3$.

20 43.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:

R representa un grupo de fórmula II;

cada R_1 independientemente representa $-CH_3$, $-OEt$, $-CO_2H$ o $-NO_2$;

n representa 0 ó 1;

X_1 , X_2 y X_3 representan C;

25 los grupos R_2 y R_3 están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y que está

opcionalmente sustituido por un grupo $-CH_3$ o $-COR_a$;

cada R_4 independientemente representa Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$;

m representa 0 ó 1; y

30 R_a representa $-CH_3$.

44.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde R representa un grupo de fórmula III.

35 45.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde:

R representa un grupo de fórmula III;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

5 p representa 0 ó 1; y

R₅ representa hidrógeno o -CH₃.

46.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, donde R representa un grupo de fórmula **IV**.

10

47.- El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 39, donde:

R representa un grupo de fórmula **IV**;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

15

X₁, X₂ y X₃ representan C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

p representa 0 ó 1; y

cada R₆ y R₇ independientemente representan hidrógeno o -CH₃.

20

48. El uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto de fórmula I se selecciona de:

2-fenil-5-fluoroisoindolin-1,3-diona,

2-(4-etoxifenil)-5-fluoroisoindolin-1,3-diona,

5-fluoro-2-(m-tolil)isoindolin-1,3-diona,

25

ácido 3-(5-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzoico,

5-fluoro-2-(4-nitrofenil)isoindolin-1,3-diona,

ácido 5-(5-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)nicotínico,

ácido 6-(5-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)nicotínico,

5-fluoro-2-(5-nitropiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona,

30

N-(2-cloro-5-((1,3-dioxo-2-fenilisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida,

5-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)oxi)-2-fenilisoindolina-1,3-diona,

5-(3-(dimetilamino)fenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona,

5-(3-aminofenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona,

N-(3-((1,3-dioxo-2-fenilisoindolin-5-il)oxi)-4-metoxifenil)acetamida,

35

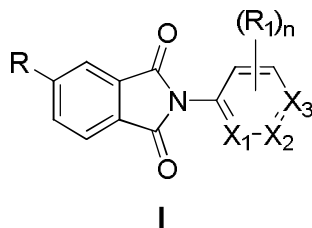
5-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona,

N-(3-((2-(4-ethoxifenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida,

N-(3-((1,3-dioxo-2-(m-tolil)isoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida,
 ácido 3-(5-(3-acetamidofenoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzoico,
 N-(3-((2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida, y
 N-(3-((2-fenil-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida.

5

49. Un compuesto de fórmula I:



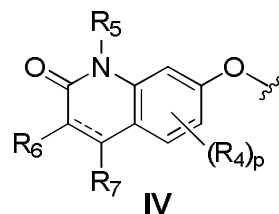
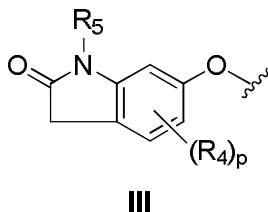
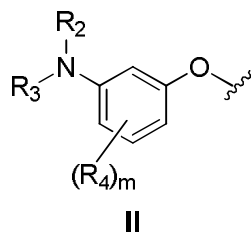
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde:

10 cada R_1 independientemente representa C_1 - C_{18} alquilo, C_1 - C_{18} alcoxilo, $-CF_3$, $-CN$,
 halógeno, $-CO_2H$ o $-NO_2$;

n representa de 0 a 3;

cada X_1 , X_2 y X_3 independientemente representan C o N;

15 R representa F, un grupo de fórmula II, un grupo de fórmula III o un grupo de fórmula
IV:



cada R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, C_1 - C_{18} alquilo, C_2 - C_{18}
 alqueno, C_1 - C_{18} alcoxilo, $-COR_a$ o Cy;

20 o bien los grupos R_2 y R_3 pueden estar unidos formando junto con el átomo de N un
 anillo saturado de 4 a 6 miembros, que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos
 adicionales seleccionados de N, S y O y que está opcionalmente sustituido por uno o
 más grupos C_1 - C_{18} alquilo o $-COR_a$;

cada R_4 independientemente representa halógeno, C_1 - C_{18} alquilo o C_1 - C_{18} alcoxilo;
 m representa de 0 a 3;

25 cada p independientemente representa de 0 a 3;

cada R_5 , R_6 y R_7 independientemente representan hidrógeno o C_1 - C_{18} alquilo;

cada R_a independientemente representa C_1 - C_{18} alquilo, C_1 - C_{18} alqueno o Cy;

cada Cy independientemente representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros
 que contiene opcionalmente de 1 a 3 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde

Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o más C₁-C₁₈ alquilo; y

la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble,

con la condición de que los siguientes compuestos están excluidos:

- 5 2-fenil-5-fluoroisoindolin-1,3-diona,
2-(4-etoxifenil)-5-fluoroisoindolin-1,3-diona,
5-fluoro-2-(m-tolil)isoindolin-1,3-diona,
ácido 3-(5-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzoico,
5-fluoro-2-(4-nitrofenil)isoindolin-1,3-diona,
- 10 5-(3-aminofenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona,
N-(3-((1,3-dioxo-2-(m-tolil)isoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida,
ácido 3-(5-(3-acetamidofenoxi)-1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzoico, y
5-(3-aminofenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona.
- 15 50.- El compuesto según la reivindicación 49, donde cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂.
- 51.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 ó 50, donde n representa 0 ó 1.
- 20 52.- El compuesto según la reivindicación 51, donde n representa 0.
- 53.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 52, donde X₁, X₂ y X₃ representan C.
- 25 54.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 53, donde:
X₁ representa N;
X₂ representa C; y
X₃ representa C.
- 30 55.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 53, donde:
X₁ representa C;
X₂ representa N; y
X₃ representa C.
- 35 56.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 53, donde:

X_1 representa C;

X_2 representa C; y

X_3 representa N.

5 57.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 56, donde cada R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, C_1 - C_{18} alquilo, C_1 - C_{18} alcoxilo o $-COR_a$.

10 58.- El compuesto según la reivindicación 57, donde cada R_2 y R_3 independientemente representan hidrógeno, $-CH_3$ o $-COR_a$.

59.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 58, donde cada R_4 independientemente representa independientemente representa Cl, $-CH_3$ o $-OCH_3$.

15 60.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 59, donde m representa 0 ó 1.

61.- El compuesto según la reivindicación 60, donde m representa 0.

20 62.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 61, donde p representa 0 ó 1.

63.- El compuesto según la reivindicación 62, donde p representa 0.

25 64.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 63, donde R_5 representa hidrógeno o $-CH_3$.

65.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 64, donde R_5 representa hidrógeno.

30

66.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 65, donde R_6 representa hidrógeno o $-CH_3$.

67.- El compuesto según la reivindicación 66, donde R_6 representa hidrógeno.

35

68.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 67, donde R_7 representa hidrógeno o $-CH_3$.

69.- El compuesto según la reivindicación 68, donde R_7 representa hidrógeno.

5

70.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 69, donde R_a representa $-CH_3$.

10

71.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 70, donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o más C_1-C_{18} alquilo.

15

72.- El compuesto según la reivindicación 71, donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos C_1-C_{18} alquilo.

20

73.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 71 ó 72, donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos $-CH_3$.

25

74.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 71 a 73, donde Cy representa un carbociclo saturado de 5 ó 6 miembros que contiene opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos seleccionados de N, S y O, donde Cy se une al resto de la molécula a través de cualquier C o N disponible y donde Cy está opcionalmente sustituido por un grupo $-CH_3$.

30

75.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde R representa F.

35

76.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa F;
 n representa 0 ó 1; y
 X₁, X₂ y X₃ representan C.

5 77.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa F;
 n representa 0 ó 1;
 X₁ representa N;
 X₂ representa C; y
 10 X₃ representa C.

78.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa F;
 n representa 0 ó 1;
 15 X₁ representa C;
 X₂ representa N; y
 X₃ representa C.

79.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

20 R representa F;
 cada R₁ independientemente representa hidrógeno, -CH₃, -OEt, -CO₂H, -NO₂;
 n representa 0 ó 1; y
 X₁, X₂ y X₃ representan C.

25 80.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa F;
 cada R₁ independientemente representa hidrógeno, -CH₃, -OEt, -CO₂H, -NO₂;
 n representa 0 ó 1;
 X₁ representa N;
 30 X₂ representa C; y
 X₃ representa C.

81.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa F;
 35 cada R₁ independientemente representa hidrógeno, -CH₃, -OEt, -CO₂H, -NO₂;
 n representa 0 ó 1;

X₁ representa C;
 X₂ representa N; y
 X₃ representa C.

5 82.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde R representa un grupo de fórmula II.

83.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:
 R representa un grupo de fórmula II;

10 cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;
 n representa 0 ó 1;
 X₁, X₂ y X₃ representan C
 cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃; y
 m representa 0 ó 1.

15

84.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:
 R representa un grupo de fórmula II;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;
 n representa 0 ó 1;
 20 X₁, X₂ y X₃ representan C;
 cada R₂ y R₃ independientemente representan hidrógeno, -CH₃ o -COR_a;
 cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;
 m representa 0 ó 1; y
 R_a representa -CH₃.

25

85.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:
 R representa un grupo de fórmula II;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;
 n representa 0 ó 1;
 30 X₁, X₂ y X₃ representan C;
 los grupos R₂ y R₃ están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N, S y O y que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos C₁-C₁₈ alquilo o -COR_a;
 cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;
 35 m representa 0 ó 1; y
 R_a representa -CH₃.

86.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa un grupo de fórmula II;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

5 n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

los grupos R₂ y R₃ están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y que está opcionalmente sustituido por uno o dos grupos C₁-C₁₈ alquilo o -COR_a;

10 cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;

m representa 0 ó 1; y

R_a representa -CH₃.

87.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

15 R representa un grupo de fórmula II;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

20 los grupos R₂ y R₃ están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y que está opcionalmente sustituido por un grupo C₁-C₁₈ alquilo o -COR_a;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;

m representa 0 ó 1; y

R_a representa -CH₃.

25

88.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa un grupo de fórmula II;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

30 X₁, X₂ y X₃ representan C;

los grupos R₂ y R₃ están unidos formando junto con el átomo de N un anillo saturado de 5 miembros, que contiene 1 heteroátomo adicional seleccionado de N y que está opcionalmente sustituido por un grupo -CH₃ o -COR_a;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃;

35 m representa 0 ó 1; y

R_a representa -CH₃.

89.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde R representa un grupo de fórmula III.

5 90.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:
R representa un grupo de fórmula III;
cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;
y
n representa 0 ó 1.

10

91.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:
R representa un grupo de fórmula III;
cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;
n representa 0 ó 1;

15

X₁ representa N;
X₂ representa C; y
X₃ representa C.

92.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

20

R representa un grupo de fórmula III;
cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;
n representa 0 ó 1;

X₁ representa N;

X₂ representa C;

25

X₃ representa C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

p representa 0 ó 1; y

R₅ representa hidrógeno o -CH₃.

30

93.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa un grupo de fórmula III;

cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;
n representa 0 ó 1;

X₁ representa C;

35

X₂ representa N; y

X₃ representa C.

94.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa un grupo de fórmula **III**;

cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

5 n representa 0 ó 1;

X₁ representa C;

X₂ representa N;

X₃ representa C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

10 p representa 0 ó 1; y

R₅ representa hidrógeno o -CH₃.

95.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa un grupo de fórmula **III**;

15 cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1; y

X₁, X₂ y X₃ representan C.

96.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

20 R representa un grupo de fórmula **III**;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

25 p representa 0 ó 1; y

R₅ representa hidrógeno o -CH₃.

97.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde R
representa un grupo de fórmula **IV**.

30

98.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa un grupo de fórmula **IV**;

cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

y

35 n representa 0 ó 1.

99.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa un grupo de fórmula **IV**;

cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

5 X₁ representa N;

X₂ representa C; y

X₃ representa C.

100.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

10 R representa un grupo de fórmula **IV**;

cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁ representa N;

X₂ representa C;

15 X₃ representa C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

p representa 0 ó 1; y

R₅ representa hidrógeno o -CH₃.

20 101.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa un grupo de fórmula **IV**;

cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁ representa C;

25 X₂ representa N; y

X₃ representa C.

102.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa un grupo de fórmula **IV**;

30 cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁ representa C;

X₂ representa N;

X₃ representa C;

35 cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

p representa 0 ó 1; y

R₅ representa hidrógeno o -CH₃.

103.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa un grupo de fórmula **IV**;

5 cada R₁ independientemente representa C₁-C₁₈ alquilo, C₁-C₁₈ alcoxilo, -CO₂H o -NO₂;
n representa 0 ó 1; y

X₁, X₂ y X₃ representan C.

104.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

10 R representa un grupo de fórmula **IV**;

cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

15 p representa 0 ó 1; y

cada R₆ y R₇ independientemente representan hidrógeno o -CH₃.

105.- El compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 49 a 74, donde:

R representa un grupo de fórmula **IV**;

20 cada R₁ independientemente representa -CH₃, -OEt, -CO₂H o -NO₂;

n representa 0 ó 1;

X₁, X₂ y X₃ representan C;

cada R₄ independientemente representa Cl, -CH₃ o -OCH₃

p representa 0 ó 1; y

25 R₆ y R₇ representan hidrógeno.

106. El compuesto según la reivindicación 49, seleccionado de:

5-((2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)oxi)-2-fenilisoindolina-1,3-diona,

5-(3-(dimetilamino)fenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona,

30 N-(3-((1,3-dioxo-2-fenilisoindolin-5-il)oxi)-4-metoxifenil)acetamida,

5-(3-(4-acetilpiperazin-1-il)fenoxi)-2-fenilisoindolino-1,3-diona,

N-(3-((2-(4-ethoxifenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida,

N-(3-((2-(4-nitrofenil)-1,3-dioxoisoindolin-5-il)oxi)fenil)acetamida, y

N-(2-cloro-5-((1,3-dioxo-2-fenilisoindolin-5-il)oxi)fenil) acetamida,

35 ácido 6-(5-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)nicotínico,

ácido 5-(5-fluoro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)nicotínico, y

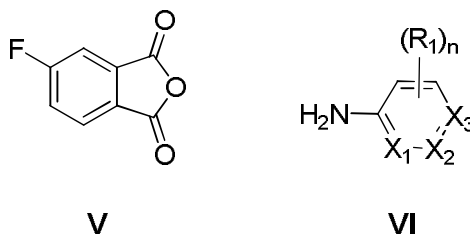
5-fluoro-2-(5-nitropiridin-2-il)isoindolin-1,3-diona.

107. Composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 98 y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

108. Uso de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 49 a 98 para la fabricación de un medicamento.

109. Procedimiento de obtención de un compuesto de fórmula I tal y como se ha definido en cualquiera de las reivindicaciones 49 a 98, que comprende:

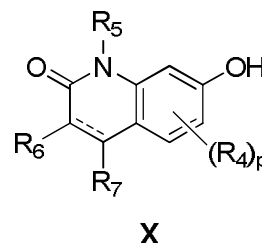
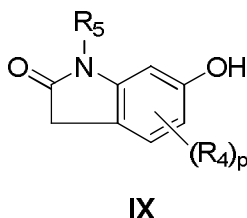
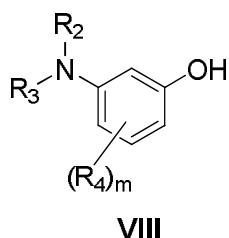
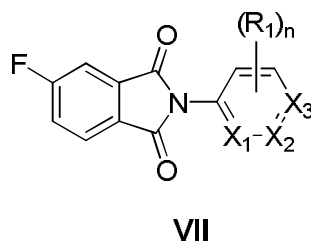
(a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula V con un compuesto de fórmula VI



donde R_1 , n , X_1 , X_2 y X_3 tiene el significado descrito anteriormente; o

15

(b) hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII con un compuesto de fórmula VIII, IX o X



20 donde R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , n , m , p , X_1 , X_2 y X_3 tiene el significado descrito anteriormente y donde la línea discontinua representa un enlace sencillo o doble; o

(c) transformar, en una o varias etapas, un compuesto de fórmula I en otro compuesto de fórmula I.

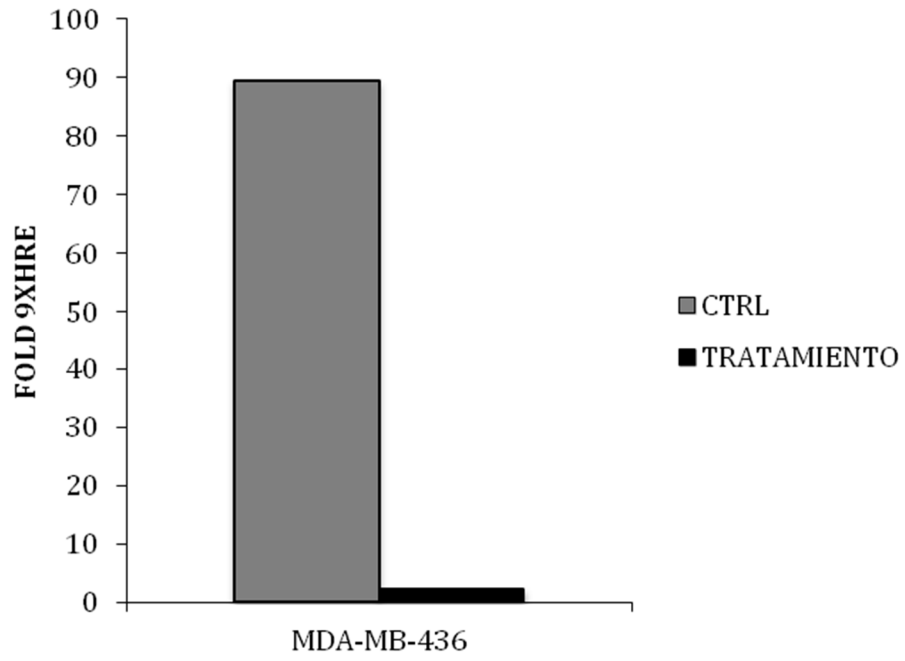


Figura 1

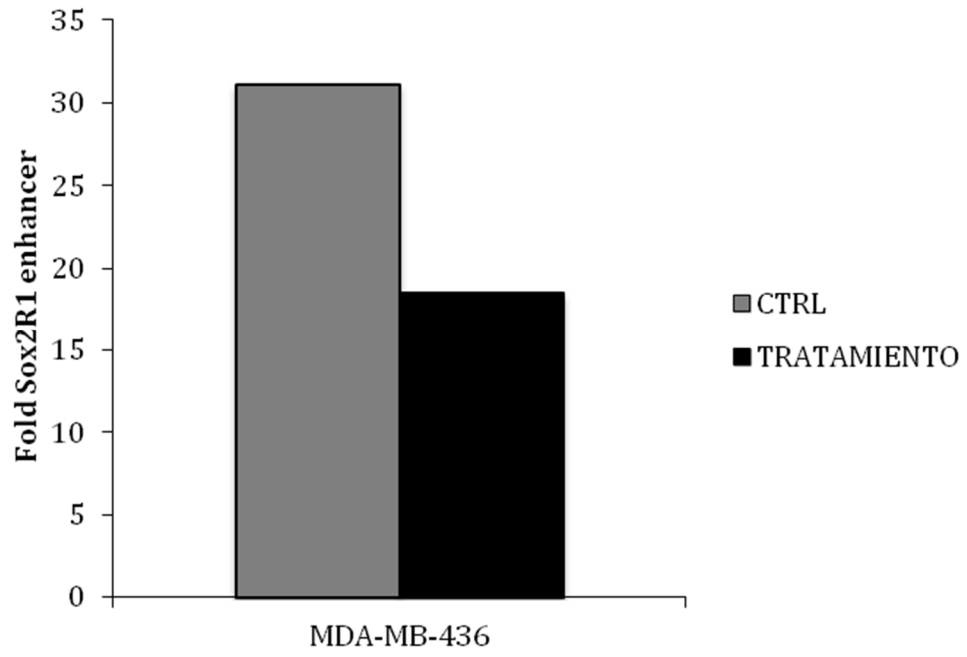


Figura 2

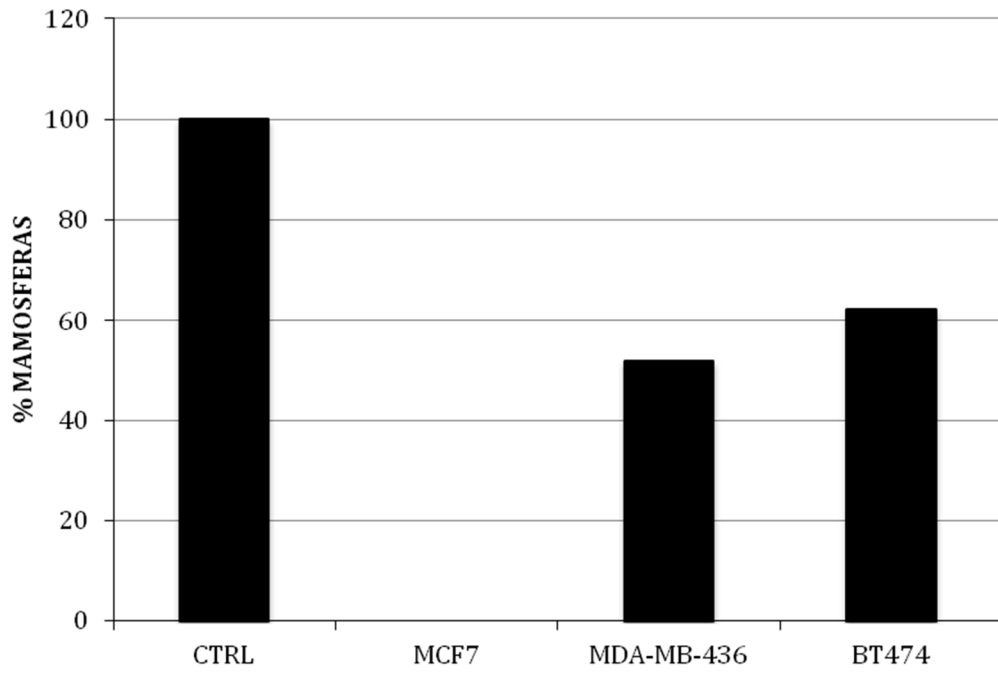


Figura 3

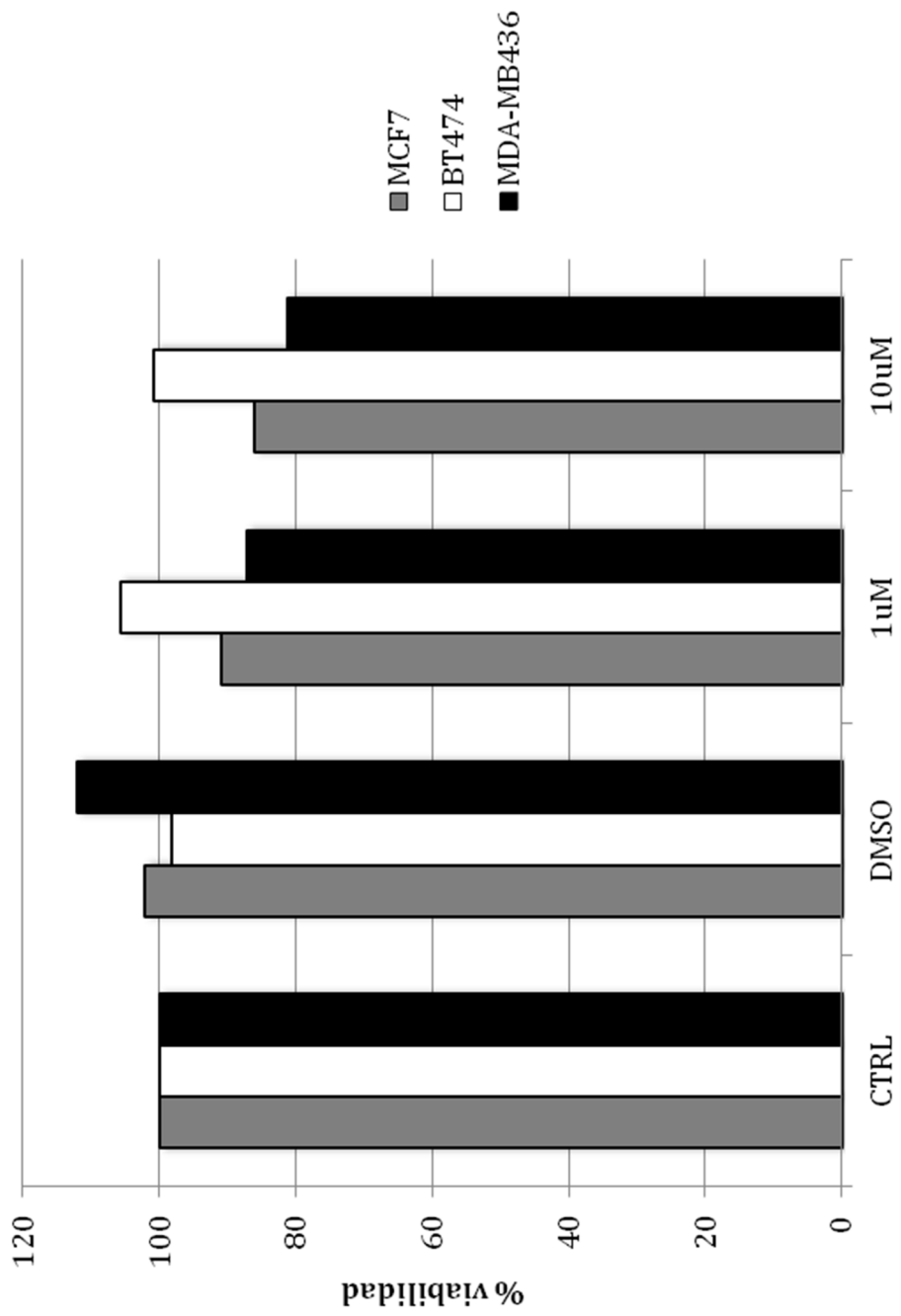


Figura 4

Tumores de mama subcutáneos

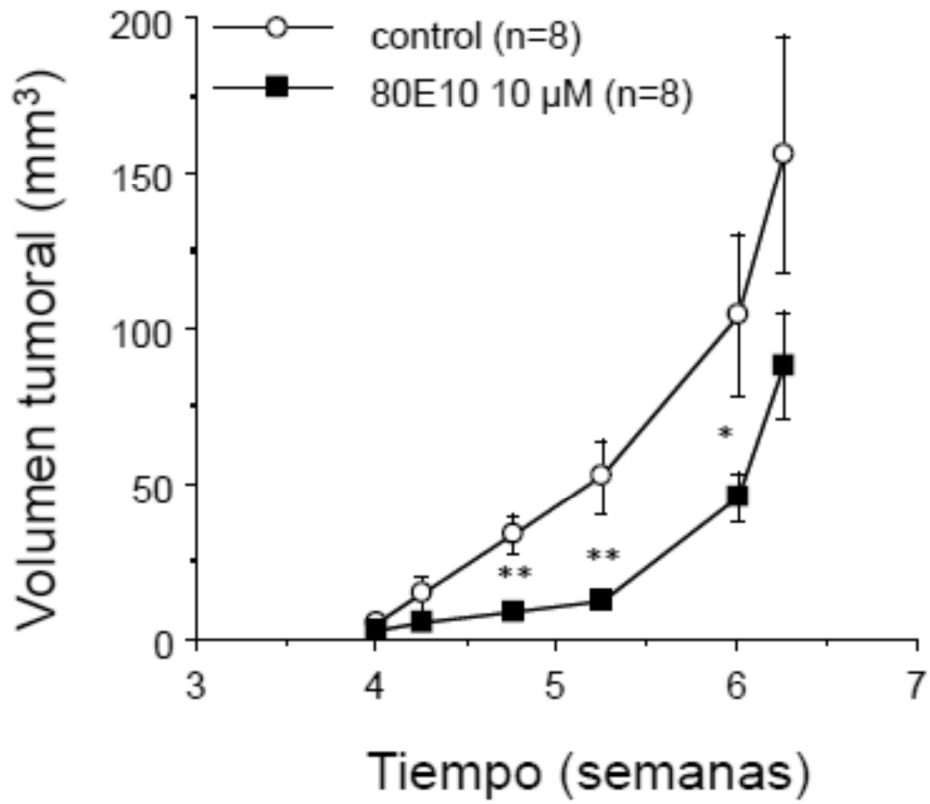


Figura 5