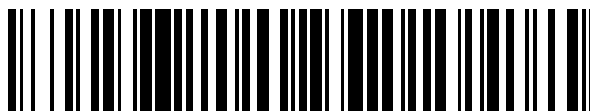


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 519**

51 Int. Cl.:

C07D 241/38 (2006.01)

C07D 491/048 (2006.01)

C07D 491/052 (2006.01)

C07D 491/22 (2006.01)

C07D 497/04 (2006.01)

C07D 491/153 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 491/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2011** **E 11804574 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.11.2015** **EP 2655344**

54 Título: **Nuevos derivados de fenazina y su uso**

30 Prioridad:

22.12.2010 EP 10196652

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

12.02.2016

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ CATHOLIQUE DE LOUVAIN (50.0%)

Place de l'Université 1

1348 Louvain-la-Neuve, BE y

UNIVERSITÉ LIBRE DE BRUXELLES (50.0%)

72 Inventor/es:

FERON, OLIVIER;

RIANT, OLIVIER;

KISS, ROBERT;

LECLERCQ, JOËLLE;

CHATAIGNE, GABRIELLE;

VANDELAER, NICOLAS y

LAMY, CAROLE

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 559 519 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de fenazina y su uso

5 Sector de la técnica

La presente invención se refiere a nuevos derivados de fenazina incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos, que son útiles como agentes antiangiogénicos y/o antitumorales, en particular en condiciones hipóxicas.

10 Estado de la técnica

La angiogénesis es un proceso altamente regulado, mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos a partir de los preexistentes (Folkman J. Angiogenesis: an organizing principle for drug discovery Nat. Rev. Drug Discov. 2007; 6: 273-86). En los mamíferos adultos, la angiogénesis fisiológica está limitada principalmente a ovarios, útero, y placenta, siendo la tasa de renovación de células endoteliales vasculares muy baja en la mayoría de los demás tejidos. La angiogénesis patofisiológica es una característica de la curación de heridas y de patologías, particularmente cáncer, donde el número de células endoteliales proliferantes aumenta significativamente y la morfología de la vasculatura se altera de múltiples formas (Baluk P, Hashizume H, McDonald DM. Cellular abnormalities of blood vessels as targets in cancer. Curr. Opin. Genet. Dev. 2005; 15: 102-11). Para numerosos tipos de cáncer, dado que las células tumorales experimentan una proliferación no regulada, la masa tumoral aumenta inicialmente más allá de la capacidad de soporte de la vasculatura existente, conduciendo a una disminución de los niveles de oxígeno y nutrientes y a la acumulación de residuos metabólicos. Las células tumorales responden a este empeoramiento del microentorno tumoral mediante la regulación positiva de varios factores proangiogénicos, incluyendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)-A, el factor básico de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento placentario, y el factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas, que activan colectivamente células endoteliales inactivas y estimulan su migración al tumor. El cambio del microentorno tumoral a un estado angiogénico, o "cambio angiogénico" (Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. Cell 1996; 86: 353-64), es un importante factor limitante de la velocidad en el desarrollo tumoral. A pesar de la angiogénesis activa inducida por los factores proangiogénicos derivados de células tumorales, los defectos estructurales asociados a la vasculatura tumoral a menudo conducen a una perfusión sanguínea ineficaz en los tumores establecidos, lo que contribuye a hipoxia tumoral. La metástasis tumoral también se regula mediante la angiogénesis, así como mediante la linfangiogénesis, donde se forman nuevos vasos linfáticos a partir de los preexistentes (Christofori G. New signals from the invasive front. Nature 2006; 441: 444-50). La diseminación de las células tumorales, la primera etapa en la metástasis tumoral, requiere el acceso a la circulación tanto sanguínea como linfática. Una vez extravasadas con éxito, la supervivencia y posterior colonización de las células tumorales diseminadas depende de la angiogénesis de forma secundaria. De ese modo, la angiogénesis es un factor clave en el desarrollo y la metástasis de una diversidad de tipos tumorales y es un distintivo importante de enfermedad maligna. Además, la angiogénesis presenta oportunidades únicas para la intervención terapéutica en el tratamiento del cáncer, como propuso por primera vez Judah Folkman hace más de treinta y cinco años (Folkman J. Tumour angiogenesis: therapeutic implications. N Engl. J. Med. 1971; 285: 1182-6).

En la actualidad, la inhibición de la angiogénesis se reconoce como una nueva modalidad de tratamientos del cáncer. Las dianas de los tratamientos antiangiogénicos son células endoteliales proliferantes/migratorias en cualquier tumor. Debido a que este fenotipo de células endoteliales dirigido por tumor difiere de las células endoteliales inactivas que revisten los vasos sanguíneos de los tejidos sanos, en un principio se esperó que los tratamientos antiangiogénicos fueran altamente específicos y de ese modo fármacos seguros. Sin embargo, han surgido recientemente preocupaciones por los fármacos antiangiogénicos incluyendo anticuerpo anti-VEGF (Avastina) y una diversidad de inhibidores de tirosina quinasa (Verheul y Pinedo., Nature Rev. Cancer, 7, 475-485 52007) (incluyendo sangrado, perforación gástrica, hipertensión y sucesos trombóticos). Es altamente probable que los demás papeles biológicos desempeñados por los mediadores angiogénicos o factores de crecimiento (tales como VEGF) en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular sean la causa principal de estos efectos secundarios que amenazan la salud.

Por lo tanto, se necesitan ávidamente fármacos con una mayor selectividad por la vasculatura tumoral.

La hipoxia patofisiológica se reconoce en realidad como un distintivo de la mayoría de tipos tumorales y se ha documentado que desencadena angiogénesis. Incluso aunque la angiogénesis esté dirigida a una hipoxia decreciente, las células endoteliales proliferantes y migratorias que forman nuevos vasos están expuestas de por sí a una baja pO₂. Además, otras dos formas de hipoxia afectan directamente a las células endoteliales en los tumores. En primer lugar, se ha informado que se produce hipoxia cíclica que surge de variaciones en el flujo de glóbulos rojos en los microvasos tumorales, exponiendo de ese modo al menos intermitentemente las células endoteliales tumorales a un entorno hipóxico (Martinive *et al.*, MOI. Cancer Ther. Junio de 2006; 5(6):1620-7; Baudalet C. *et al.*, RMN Biomed. Febrero de 2006; 19(1): 69-76; Dewhirst *et al.*, Nature Rev. Cancer 8, 425-437 (junio de 2008); Dewhirst Cancer Res. 1 de febrero de 2007; 67(3): 854-5). En segundo lugar, la hipoxia longitudinal describe el gradiente de O₂ que se desarrolla en los vasos de suministro del tumor, es decir, cuanto más profundamente

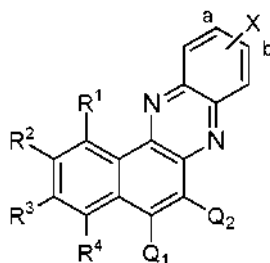
penetran los vasos en la masa tumoral, menos oxígeno queda disponible para difundirse en los alrededores del tejido tumoral.

En resumen, aún existe una necesidad acuciante de agentes antiangiogénicos potentes selectivos de tumor. Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es satisfacer esta necesidad urgente mediante la identificación de compuestos farmacéuticamente activos eficaces que tengan actividad antiangiogénica y/o citotóxica selectiva de tumor.

Objeto de la invención

Después de una investigación larga y exhaustiva, los presentes inventores han descubierto una nueva clase de compuestos que actúan como agentes antiangiogénicos en condiciones hipóxicas y de ese modo son útiles para prevenir o tratar trastornos asociados a angiogénesis anómala. De ese modo, la invención incluye derivados de fenazina de Fórmula general I, sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos así como el uso de tales compuestos o composiciones que comprenden tales compuestos como agentes antiangiogénicos, en particular en condiciones hipóxicas.

En un aspecto general, la invención proporciona compuestos de fórmula general I:



(I)

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos, en la que

R¹ y **R²** son cada uno, independientemente, H, halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alcoxi C1-C6, alcoxycarbonilo C1-C6, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, nitro, ciano, carboxi, o amida; o **R¹** y **R²** se toman conjuntamente para formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un cicloalquilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros, arilo de 5 o 6 miembros, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en los que dicho cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C4;

R³ y **R⁴** son cada uno, independientemente, H, halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alcoxi C1-C6, alcoxycarbonilo C1-C6, amino, alquilamino, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, nitro, ciano, carboxi, o amida;

X se une en la posición **a** o en la posición **b** y se selecciona entre el grupo que consiste en -COOR⁵, -CONHR⁶, -CONR⁶R⁷, -C(O)R⁸, y -C(=NOH)R⁹;

R⁵ es alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 y halógeno;

R⁶ es alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, halógeno e hidroxil(alquilo C1-C4);

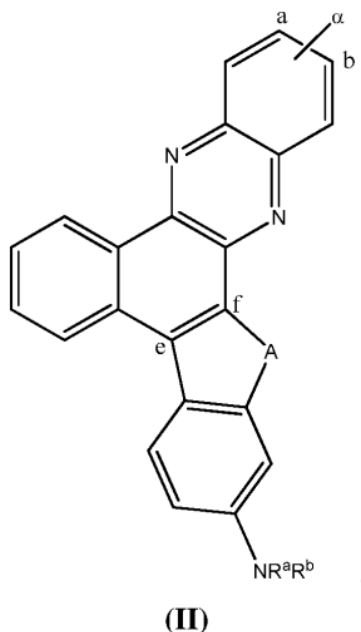
R⁷ es alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, hidroxilo, halógeno y arilo; o **R⁷** es alcoxi C1-C6; o **R⁷** es -CHR¹⁰R¹¹, en el que **R¹⁰** es arilo o heteroarilo y **R¹¹** es -C(O)NHR¹², en el que **R¹²** es alquilo C1-C6 o cicloalquilo; o **R⁷** y **R⁶** se toman conjuntamente para formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros o un anillo de heterociclilo de 5 o 6 miembros, estando los últimos anillos de cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C4, hidroxilo, arilo y

aralquilo;

R⁸ es alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquinilo o heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquinilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, aril-alcoxi C1-C2 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, y alquilsulfonilamino C1-C4;

R⁹ es alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquinilo o heteroarilo, en el que cada uno de los grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquinilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6;

Q¹ y **Q²** se toman conjuntamente para formar un heterociclilo insaturado de 5, 6 o 7 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos, estando dicho heterociclilo sin sustituir o sustituido con uno o más **Z¹**; seleccionándose cada **Z¹** independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, carboxi, o amida, o dos **Z¹** se toman conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros junto con el átomo o átomos a los que están unidos, estando dichos anillos saturados o insaturados de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más **Z²**, seleccionándose cada **Z²** independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, carboxi, o amida, o dos **Z²** se toman conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros junto con los átomos a los que están unidos; estando dicho anillo saturado o insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre alquilo, halo, nitro, o dos de estos sustituyentes adicionales forman un grupo metilendioxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; o **Q¹** es alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, arilalquilo, alcoxi, o amino, y **Q²** es H; o **Q¹** y **Q²** son ambos H; con la condición de que el compuesto de fórmula general I no es un compuesto de fórmula II



en la que

a es -COOR^d, en el que **R^d** es alquilo, y se une en la posición **a** o en la posición **b**;

A es O, S o NR^c, en el que **R^c** es H o alquilo C1-C10; y

R^a y **R^b** se seleccionan independientemente entre H y alquilo C1-C10.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere al uso de los compuestos anteriores o sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos como agentes antiangiogénicos y/o agentes citotóxicos de células cancerosas, en particular en condiciones

hipóxicas.

La invención también se refiere a los compuestos anteriores o sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos para su uso como medicamentos para tratar cáncer y/o trastornos angiogénicos.

La invención también proporciona métodos de tratamiento de cáncer y/o trastornos angiogénicos que comprenden la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la invención, a un paciente con necesidad del mismo. Preferentemente el paciente es un mamífero, más preferentemente un ser humano.

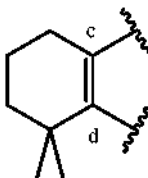
La invención también proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo como un medicamento. Preferentemente, el medicamento se usa para el tratamiento de cáncer y/o trastornos angiogénicos.

Descripción detallada de la invención

Como se ha indicado anteriormente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I, así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

Los compuestos preferentes de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables y solvatos de los mismos son aquellos en los que

R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 se seleccionan independientemente entre H, halo, hidroxilo, alquilo C1-C6 sin sustituir, alcoxi C1-C6 sin sustituir; o R^3 y R^4 son H, y R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un anillo de cicloalquilo 5 o 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros, en los que dichos anillos de cicloalquilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más grupos alquilo C1-C4, preferentemente R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son H; o R^3 y R^4 son H, y R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un ciclohexilo opcionalmente sustituido con uno o más alquilo C1-C2 preferentemente grupos metilo, más preferentemente, R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son H; o R^3 y R^4 son cada uno H, y R^1 y R^2 se toman conjuntamente para formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos el siguiente grupo:



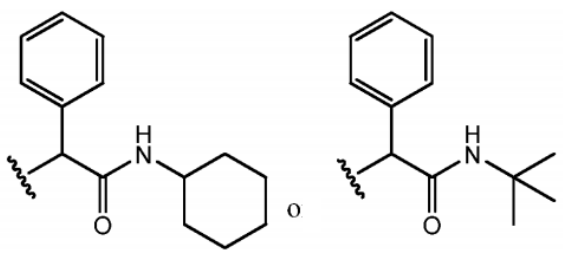
en el que **c** y **d** son los puntos de unión de R^1 y R^2 , respectivamente; y/o

X se une en la posición **a** o en la posición **b** y se selecciona entre el grupo que consiste en $-COOR^5$, $-CONHR^6$, $-CONR^6R^7$, $-C(O)R^8$, y $-C(=NOH)R^9$; en el que

R^5 se selecciona entre alquilo C1-C4, preferentemente R^5 es metilo o etilo, más preferentemente R^5 es metilo; y/o

R^6 , son cada uno independientemente alquilo C1-C6, cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, arilo, aralquilo, heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre alquilo C1-C2, alcoxi C1-C4, halógeno e hidroxil(alquilo C1-C2), preferentemente con uno o dos grupos seleccionados entre metilo, metoxi o hidroximetilo, preferentemente R^6 se selecciona entre metilo, ciclohexilo, bencilo opcionalmente sustituido con uno o dos metoxi, fenetilo, naft-1-ilmetilo, 1-fenil-3-hidroxi-propan-2-ilo preferentemente (S)-1-fenil-3-hidroxi-propan-2-ilo o (R)-1-fenil-3-hidroxi-propan-2-ilo, benzotiazol-2-ilo; y/o

R^7 es alcoxi C1-C2, preferentemente metoxi, o $-CHR^{10}R^{11}$, en el que R^{10} es arilo de 6 miembros o heteroarilo de 6 miembros y R^{11} es $-C(O)NHR^{12}$, en el que R^{12} es alquilo C1-C6 o ciclohexilo, o R^7 y R^6 se toman conjuntamente para formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de heterociclilo de 6 miembros opcionalmente sustituido con un alquilo C1-C4, hidroxilo, arilo de 6 miembros o aralquilo de 6 miembros, preferentemente R^7 es metoxi, o $-CHR^{10}R^{11}$, en el que R^{10} es fenilo y R^{11} es $-C(O)NHR^{12}$, en el que R^{12} es terc-butilo o ciclohexilo, o R^7 y R^6 se toman conjuntamente para formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo morfolin-4-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-fenilpiperazin-1-ilo o 4-bencilpiperazin-1-ilo, más preferentemente R^7 y R^6 se toman conjuntamente para formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un grupo morfolin-4-ilo, 4-hidroxipiperidin-1-ilo, 4-metilpiperazin-1-ilo, 4-fenilpiperazin-1-ilo o 4-bencilpiperazin-1-ilo; o R^7 es:



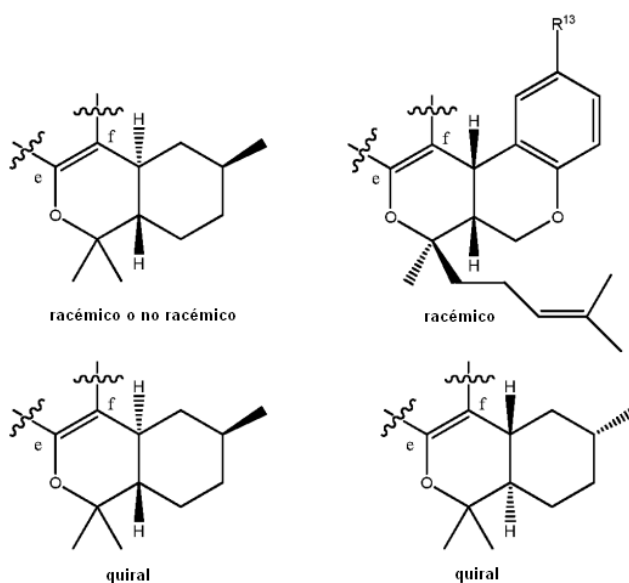
y/o

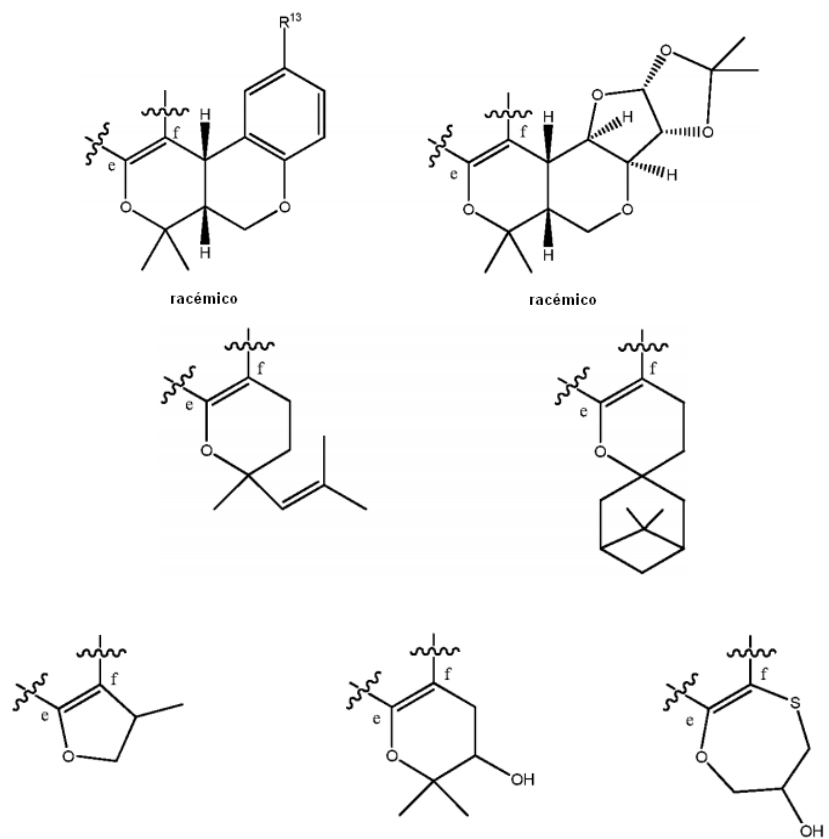
R⁸ es arilo de 6 miembros, arilalquinilo de 6 miembros o heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C1-C2, alcoxi C1-C2, alquilsulfonilamino C1-C2, fenil-alcoxi C1-C2, estando dicho grupo fenil-alcoxi C1-C2 opcionalmente sustituido con halógeno, preferentemente **R⁸** es fenilo opcionalmente sustituido con un grupo flúor, cloro, CF₃, metoxi, metilsulfonilamino o benciloxi, estando dicho grupo benciloxi opcionalmente sustituido con un halógeno, preferentemente flúor, en el anillo de fenilo, feniletinilo, piridin-2-ilo, furan-3-ilo o benzotiofen-2-ilo; y/o

R⁹ es fenilo;

preferentemente X es C(O)**R⁸**, en el que **R⁸** se define como anteriormente; y/o

Q¹ y **Q²** se toman conjuntamente para formar un heterociclo insaturado de 5, 6 o 7 miembros que contiene O, o que contiene O y S, preferentemente que contiene O, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno o dos **Z¹**; seleccionándose cada **Z¹** independientemente entre alquilo C1-C2, alqueno C2-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, o dos **Z¹** se toman conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 6 miembros junto con el átomo o átomos a los que están unidos, estando dicho anillo saturado o insaturado de 6 miembros sin sustituir o sustituido con uno o dos **Z²**, siendo cada **Z²** independientemente H, alquilo C1-C6, o dos **Z²** se toman conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 4, 6 miembros junto con los átomos a los que están unidos; estando el último anillo de 4, 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre metilo, bromo, nitro, o dos de estos sustituyentes adicionales forman un grupo metilendioxi sustituido con dos grupos metilo; o **Q¹** y **Q²** son ambos H, preferentemente **Q¹** y **Q²** se toman conjuntamente para formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo cíclico insaturado seleccionado entre el grupo que consiste en:

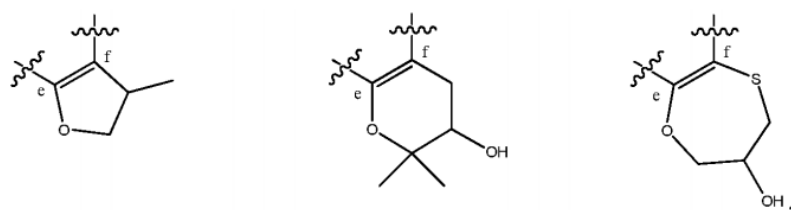
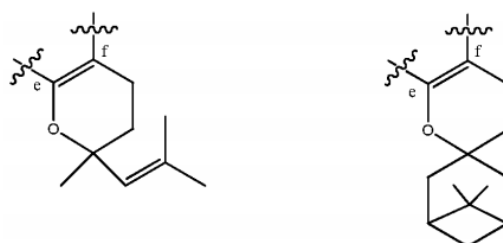
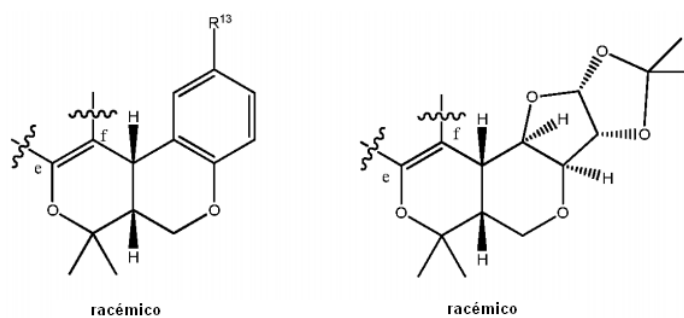
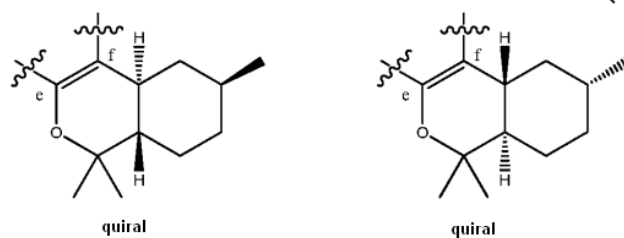
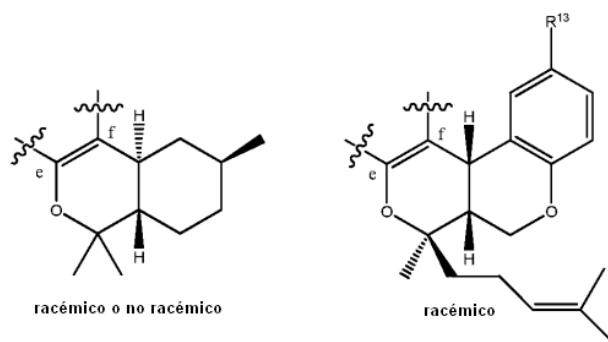




en los que R^{13} se selecciona entre H, nitro, y halógeno, preferentemente entre H, nitro y bromo,

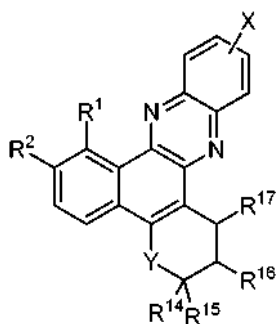
y en los que e y f son los puntos de unión de Q^1 y Q^2 , respectivamente; o

Q^1 y Q^2 se toman conjuntamente para formar un heterociclilo insaturado de 5, 6 o 7 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos y Q^1 se une al átomo de carbono en la posición e a través de un heteroátomo, estando dicho heterociclilo sin sustituir o sustituido con uno o más Z^1 ; seleccionándose cada Z^1 independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, carboxi, o amida, o dos Z^1 se toman conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros junto con el átomo o átomos a los que están unidos, estando dichos anillos saturados o insaturados de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más Z^2 , seleccionándose cada Z^2 independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, carboxi, o amida, o dos Z^2 se toman conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros junto con los átomos a los que están unidos; estando dicho anillo saturado o insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre alquilo, halo, nitro, o dos de estos sustituyentes adicionales forman un grupo metilendioxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; o Q^1 es alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, arilalquilo, alcoxi, o amino, y Q^2 es H; o Q^1 y Q^2 son ambos H; preferentemente Q^1 y Q^2 se toman conjuntamente para formar un heterociclo de 5, 6 o 7 miembros insaturado que contiene O, o que contiene O y S, preferentemente que contiene O, junto con los átomos de carbono a los que están unidos y Q^1 se une al átomo de carbono en la posición e a través de un átomo de O o S, preferentemente un átomo de O, estando dicho heterociclo opcionalmente sustituido con uno o dos Z^1 ; seleccionándose cada Z^1 independientemente entre alquilo C1-C2, alqueno C2-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, o dos Z^1 se toman conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 6 miembros junto con el átomo o átomos a los que están unidos, estando dicho anillo saturado o insaturado de 6 miembros sin sustituir o sustituido con uno o dos Z^2 , siendo cada Z^2 independientemente H, alquilo C1-C6, o dos Z^2 se toman conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 4, 6 miembros junto con los átomos a los que están unidos; estando el último anillo de 4, 6 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre metilo, bromo, nitro, o dos de estos sustituyentes adicionales forman un grupo metilendioxi sustituido con dos grupos metilo; o Q^1 y Q^2 son ambos H; más preferentemente Q^1 y Q^2 se toman conjuntamente para formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un grupo cíclico insaturado seleccionado entre el grupo que consiste en:



- 5 en los que R^{13} se selecciona entre H, nitro, y halógeno, preferentemente entre H, nitro y bromo, y en los que e y f son los puntos de unión de Q^1 y Q^2 , respectivamente.

En una realización particular, los compuestos de Fórmula I son los de fórmula la así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos:



(Ia),

en la que **X**, **R**¹ y **R**² son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula I;

5 **Y** es S u O;

R¹⁴ y **R**¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C4, alqueno C2-C6, hidroxilo, halo, alcoxi, amino, alquilamino, nitro, ciano, carboxi, amida o **R**¹⁴ y **R**¹⁵ se toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros junto con el átomo de carbono al que están unidos, estando dicho anillo de cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros sin sustituir o sustituido con uno o más **Z**², seleccionándose cada **Z**² independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, nitro, ciano, carboxi, o amida, o dos **Z**² se toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros junto con los átomos a los que están unidos, estando dicho anillo de cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C2, preferentemente con dos grupos metilo, preferentemente **R**¹⁴ y **R**¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C4, alqueno C2-C6 o se toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros junto con el átomo de carbono al que están unidos, estando dicho anillo de cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros sin sustituir o sustituido con uno o más **Z**², seleccionándose cada **Z**² independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, carboxi, o amida, o dos **Z**² se toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros junto con los átomos a los que están unidos, estando dicho anillo de cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C2, preferentemente con dos grupos metilo más preferentemente **R**¹⁴ y **R**¹⁵ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C2 preferentemente metilo, alqueno C4-C6 preferentemente 4-metilpent-3-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo o se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclohexilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, estando dicho anillo de ciclohexilo sin sustituir o sustituido con uno o más **Z**², seleccionándose cada **Z**² independientemente entre alquilo C1-C2 preferentemente metilo, o dos **Z**² se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclobutilo junto con los átomos a los que están unidos, estando dicho anillo de ciclobutilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo;

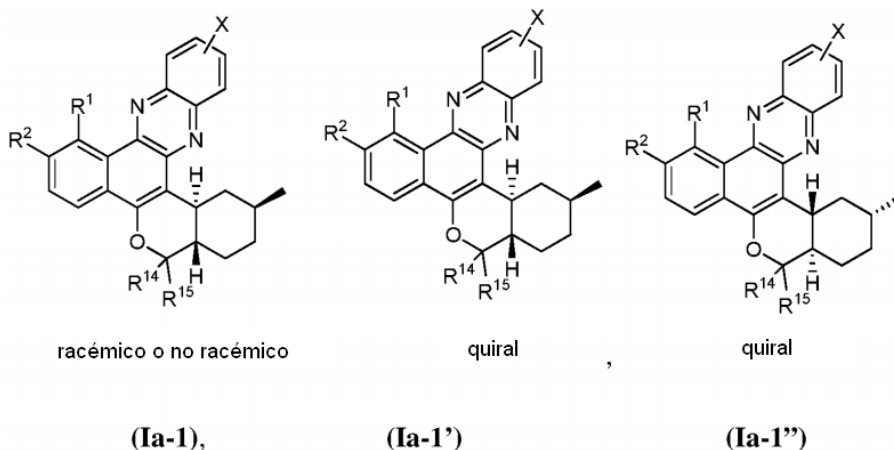
R¹⁶ y **R**¹⁷ se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C4, alqueno C2-C6, hidroxi o **R**¹⁶ y **R**¹⁷ se toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros o un anillo de heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros que contiene O u O y S junto con el átomo de carbono al que están unidos, estando dicho cicloalquilo o heterociclilo sin sustituir o sustituido con uno o más **Z**², seleccionándose cada **Z**² independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, carboxi, o amida, o dos **Z**² se toman conjuntamente para formar arilo de 5, 6 o 7 miembros o heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros que contiene O, u O y S, junto con los átomos de carbono a los que están unidos, estando dicho arilo o heterociclilo opcional y adicionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C2, bromo, nitro o dos de estos sustituyentes adicionales se toman conjuntamente para formar un grupo metilendioxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo, preferentemente **R**¹⁶ es H y **R**¹⁷ es H u OH; o **R**¹⁶ y **R**¹⁷ se toman conjuntamente para formar un ciclohexilo o un heterociclilo de 6 miembros que contiene O preferentemente tetrahidropirano junto con el átomo de carbono al que están unidos, estando dicho ciclohexilo o heterociclilo sustituido con uno o más **Z**², seleccionándose cada **Z**² independientemente entre H o alquilo C1-C2, o dos **Z**² se toman conjuntamente para formar un fenilo o un heterociclilo de 5 miembros que contiene O preferentemente tetrahidrofurano junto con los átomos de carbono a los que están unidos, estando dicho fenilo o heterociclilo opcional y adicionalmente sustituido con un grupo bromo o nitro o dos de estos sustituyentes adicionales se toman conjuntamente para formar un grupo metilendioxi sustituido con dos grupos metilo.

Los compuestos preferentes de fórmula la son aquellos en los que **R**¹ y **R**² son ambos H e Y es O; y/o

50 Compuestos preferentes adicionales de fórmula la son aquellos en los que **R**¹ y **R**² son ambos H, Y es O, **R**¹⁴ y **R**¹⁵ se toman conjuntamente para formar un anillo de ciclohexilo junto con el átomo de carbono al que están unidos, estando dicho anillo de ciclohexilo sustituido con dos **Z**² que se toman conjuntamente para formar un ciclobutilo junto

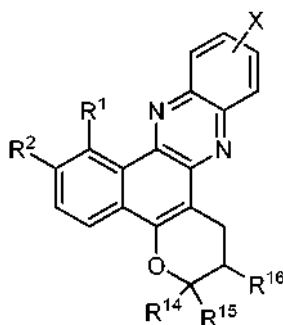
con los átomos a los que están unidos, estando dicho anillo de ciclobutilo opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C2, preferentemente con dos grupos metilo; y R^{16} y R^{17} son H.

En una realización particular, los compuestos de Fórmula la son aquellos de fórmulas la-1, la-1' o la-1'' así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos:



en las que X , R^1 , R^2 , R^{14} y R^{15} son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula la.

En otra realización particular, los compuestos de Fórmula la son aquellos de Fórmula la-2 así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos:



(Ia-2),

en la que X , R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula la;

R^{14} y R^{15} son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula la, preferentemente R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C4 preferentemente metilo o alqueno C2-C6 preferentemente 4-metilpent-3-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo; y

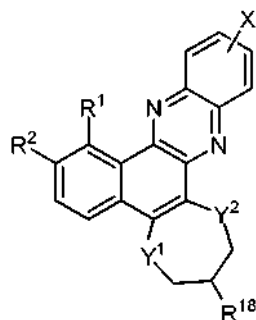
R^{16} es como se ha definido anteriormente con respecto a la fórmula la, preferentemente R^{16} se selecciona entre H, alquilo C1-C4, alqueno C2-C6, y OH.

Los compuestos preferentes de fórmula la-2 son aquellos en los que R^{16} es H u OH.

Compuestos preferentes adicionales de fórmula la-2 son aquellos en los que R^{14} y R^{15} son ambos metilo y R^{16} es OH.

Otros compuestos preferentes de fórmula la-2 son aquellos en los que R^{14} es metilo, R^{15} es alqueno C2-C6 preferentemente 4-metilpent-3-en-1-ilo, 2-metilprop-2-en-1-ilo y R^{16} es H.

En otra realización particular, los compuestos de Fórmula I son aquellos de Fórmula Ib así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos:



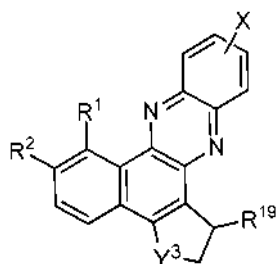
(Ib),

en la que X, R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula I;

Y^1 e Y^2 son independientemente S u O, preferentemente uno de Y^1 e Y^2 es O y el otro es S, más preferentemente Y^1 es O e Y^2 es S;

R^{18} se selecciona entre H, alquilo C1-C4 u OH, preferentemente R^{18} es OH.

En otra realización particular, los compuestos de Fórmula I son aquellos de Fórmula Ic así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos:



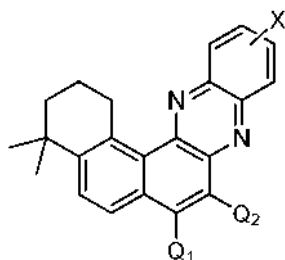
(Ic),

en la que X, R^1 y R^2 son como se han definido anteriormente con respecto a la fórmula I;

Y^3 es O o S, preferentemente O; y

R^{19} se selecciona entre H, alquilo C1-C4, alqueno C2-C6, y OH, preferentemente R^{19} es H o metilo, más preferentemente R^{19} es metilo.

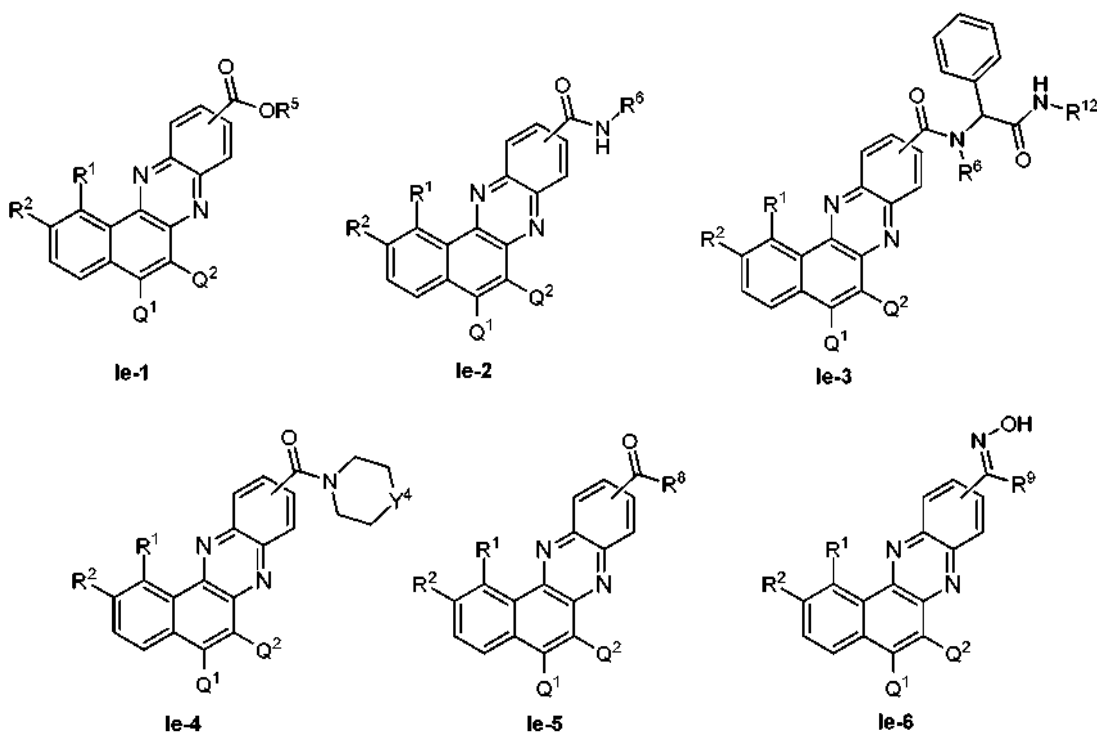
En otra realización particular, los compuestos de Fórmula I son aquellos de Fórmula Id así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos:



(Id),

en la que Q^1 , Q^2 y X se definen como con respecto a la fórmula I.

- 5 En otra realización particular, los compuestos de Fórmula I son aquellos de Fórmulas le-1, le-2, le-3, le-4, le-5 y le-6 así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos:



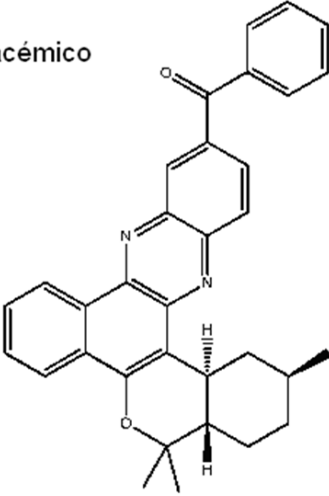
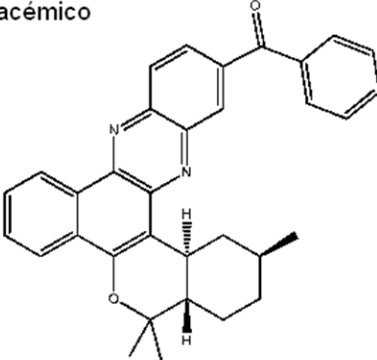
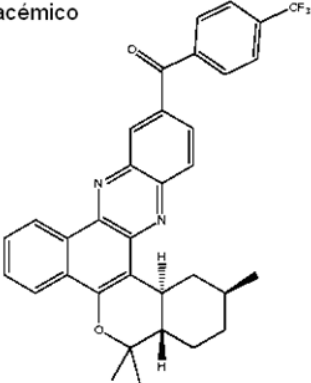
10 en las que Q^1 , Q^2 , R^1 , R^2 , R^5 , R^6 , R^8 , R^9 y R^{12} se definen como con respecto a la fórmula I;

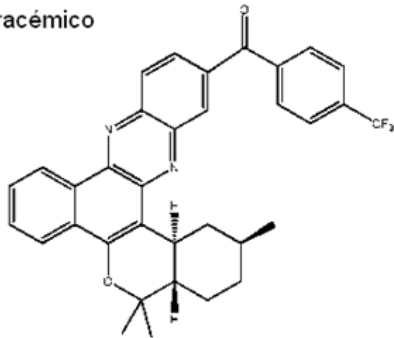
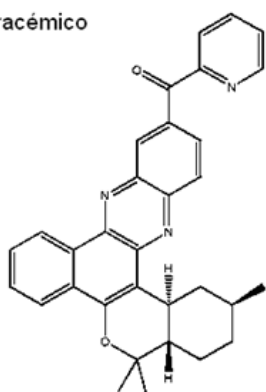
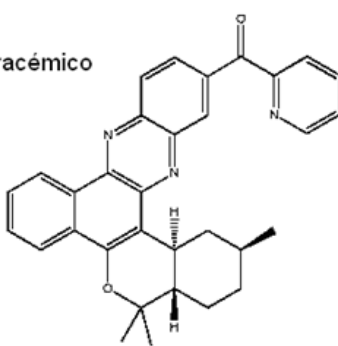
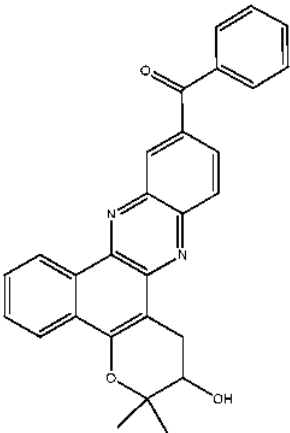
15 Y^4 es O, S, -CHOH o N- R^{20} en el que R^{20} es alquilo C1-C6, arilo de 6 miembros, aralquilo de 6 miembros preferentemente Y^4 es O, S, -CHOH o N- R^{20} en el que R^{20} es metilo, fenilo, bencilo.

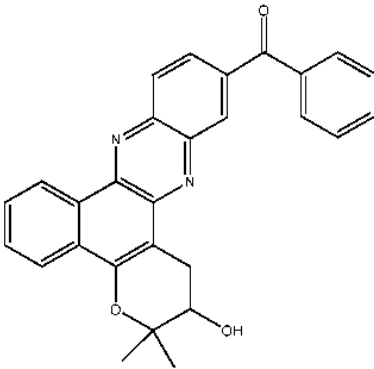
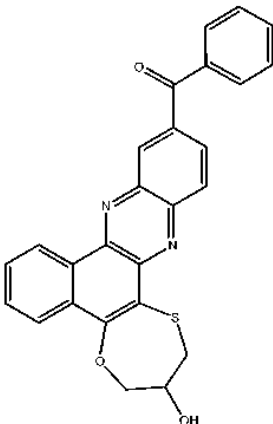
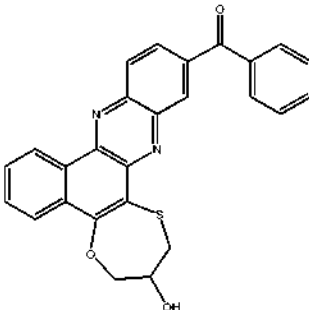
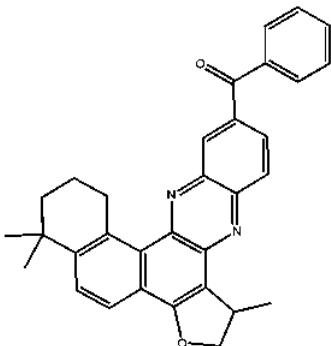
Los compuestos preferentes de Fórmulas le-1, le-2, le-3, le-4, le-5 y le-6 son aquellos de fórmula le-5 así como sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos.

20 Los compuestos particularmente preferentes de la invención son aquellos enumerados a continuación en la Tabla 1.

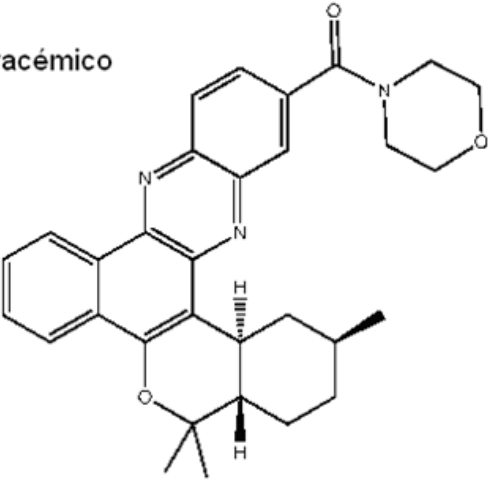
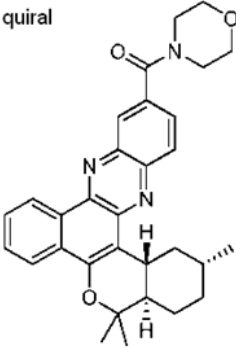
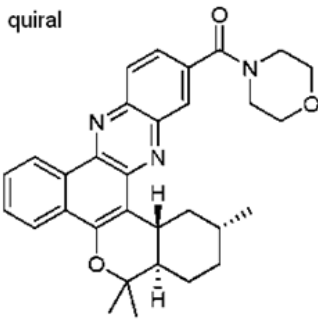
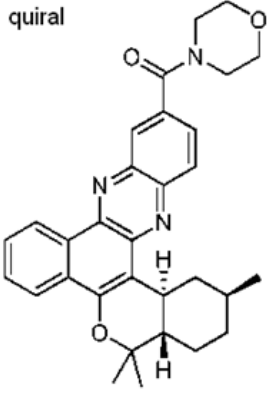
Tabla 1

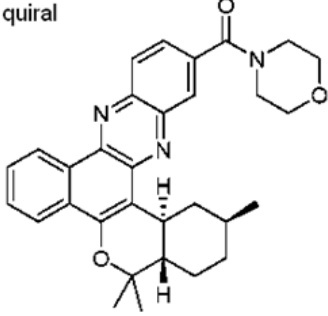
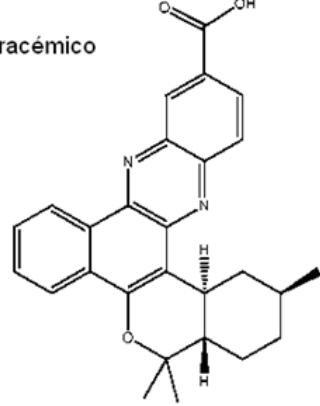
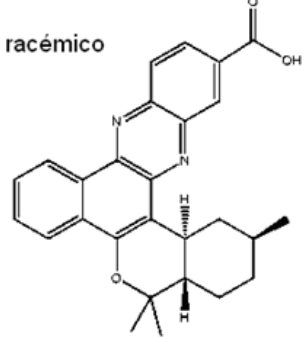
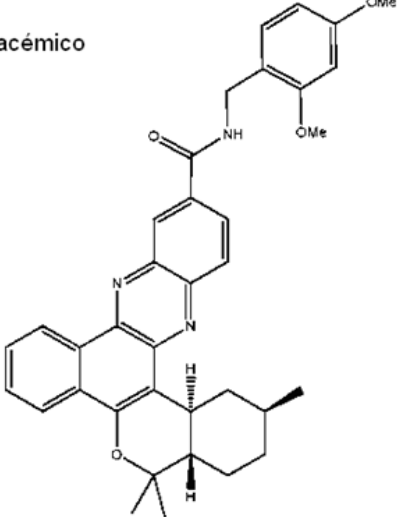
Compuesto nº	Estructura
1	racémico 
1'	racémico 
2	racémico 

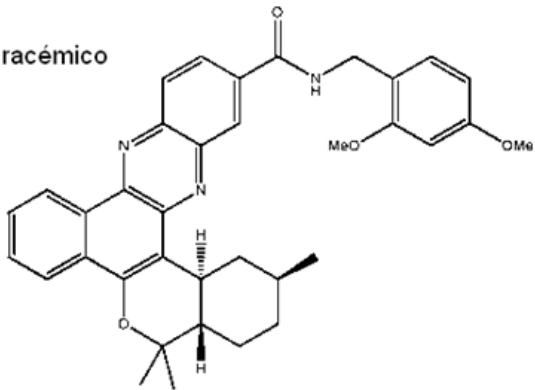
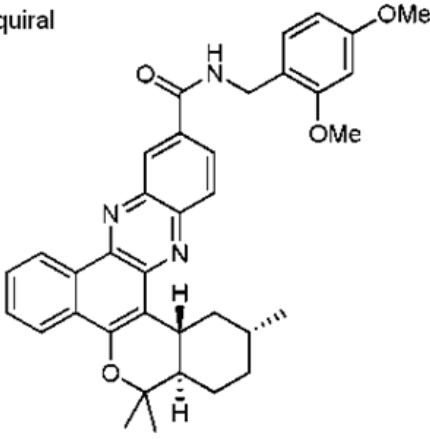
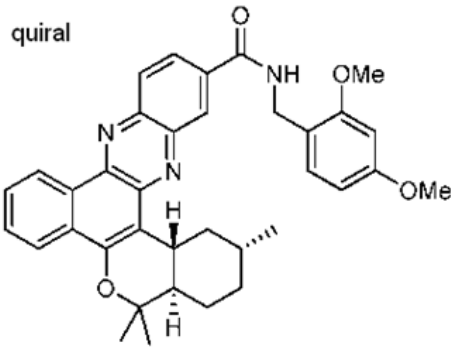
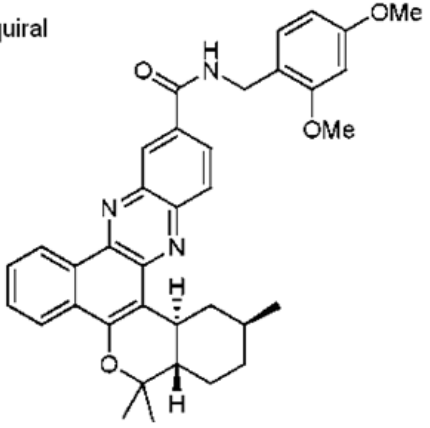
Compuesto nº	Estructura
2'	racémico 
3	racémico 
3'	racémico 
5	

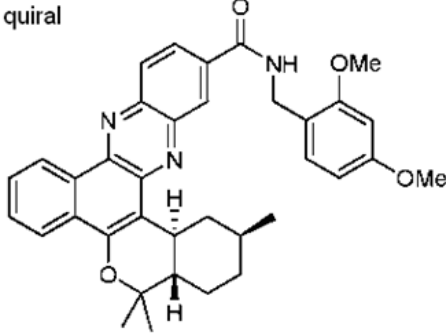
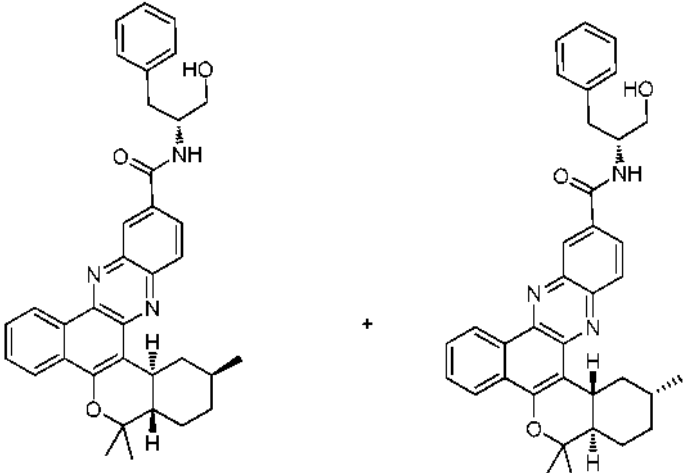
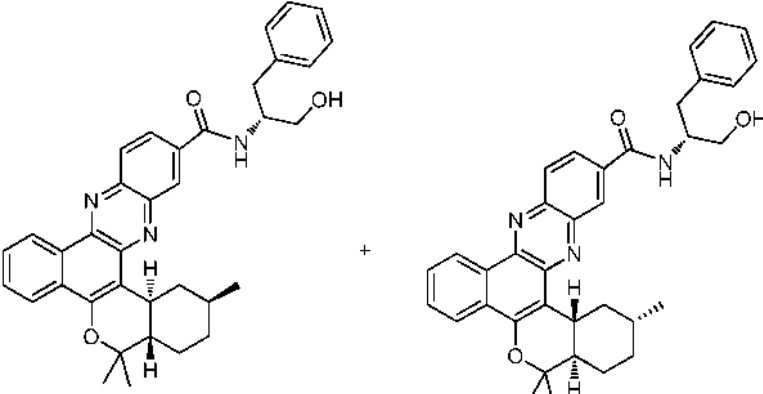
Compuesto nº	Estructura
5'	 Chemical structure of compound 5': A complex polycyclic molecule featuring a benzimidazole core. It has a 4-benzoylphenyl group attached to the imidazole ring, a 2-phenyl group on the benzimidazole, and a 4-hydroxy-4,4-dimethyl-1,3-dioxane ring fused to the benzimidazole system.
7	 Chemical structure of compound 7: A complex polycyclic molecule featuring a benzimidazole core. It has a 4-benzoylphenyl group attached to the imidazole ring, a 2-phenyl group on the benzimidazole, and a 4-hydroxy-1,3-dioxane ring fused to the benzimidazole system.
7'	 Chemical structure of compound 7': A complex polycyclic molecule featuring a benzimidazole core. It has a 4-benzoylphenyl group attached to the imidazole ring, a 2-phenyl group on the benzimidazole, and a 4-hydroxy-1,3-dioxane ring fused to the benzimidazole system.
9	 Chemical structure of compound 9: A complex polycyclic molecule featuring a benzimidazole core. It has a 4-benzoylphenyl group attached to the imidazole ring, a 2-phenyl group on the benzimidazole, and a 4-hydroxy-1,3-dioxane ring fused to the benzimidazole system.

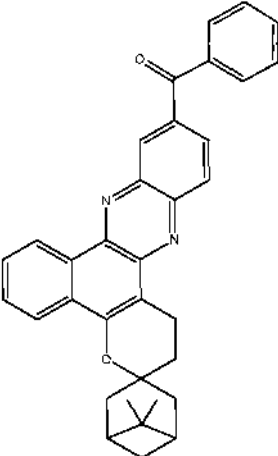
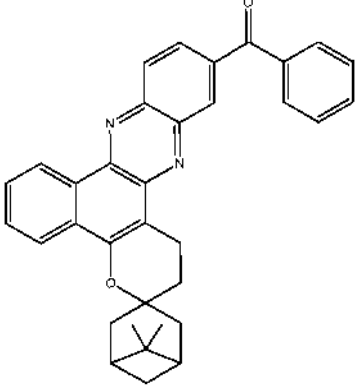
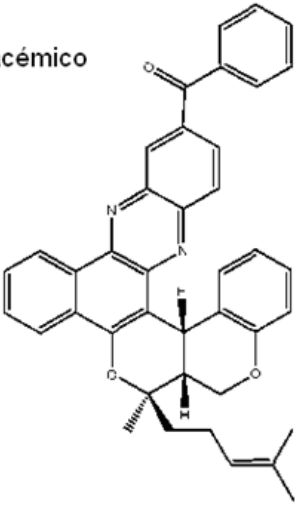
Compuesto nº	Estructura
9'	Chemical structure of compound 9': A complex polycyclic molecule featuring a central benzene ring fused to a pyrazole ring. The pyrazole ring is further fused to a benzene ring, which is then fused to a cyclohexene ring. A phenyl group is attached to the pyrazole ring via a carbonyl group. The cyclohexene ring has a methyl group and a methoxy group attached to it.
11	racémico Chemical structure of compound 11: A complex polycyclic molecule featuring a central benzene ring fused to a pyrazole ring. The pyrazole ring is further fused to a benzene ring, which is then fused to a cyclohexene ring. A methoxycarbonyl group is attached to the pyrazole ring. The cyclohexene ring has a methyl group and a methoxy group attached to it. The structure is labeled as racémico.
11'	racémico Chemical structure of compound 11': A complex polycyclic molecule featuring a central benzene ring fused to a pyrazole ring. The pyrazole ring is further fused to a benzene ring, which is then fused to a cyclohexene ring. A methoxycarbonyl group is attached to the pyrazole ring. The cyclohexene ring has a methyl group and a methoxy group attached to it. The structure is labeled as racémico.
12	racémico Chemical structure of compound 12: A complex polycyclic molecule featuring a central benzene ring fused to a pyrazole ring. The pyrazole ring is further fused to a benzene ring, which is then fused to a cyclohexene ring. A morpholinocarbonyl group is attached to the pyrazole ring. The cyclohexene ring has a methyl group and a methoxy group attached to it. The structure is labeled as racémico.

Compuesto nº	Estructura
12'	racémico 
(R)-12	quiral 
(R)-12'	quiral 
(S)-12	quiral 

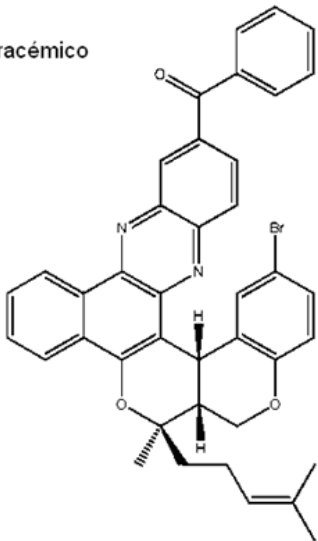
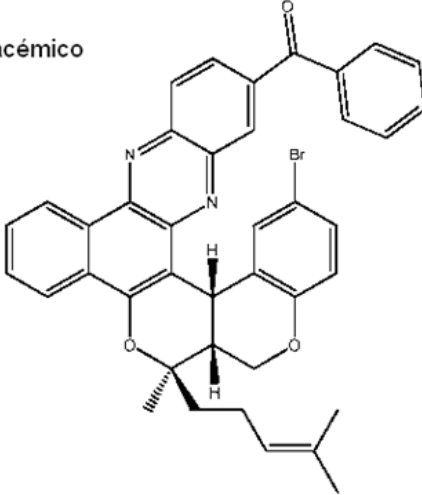
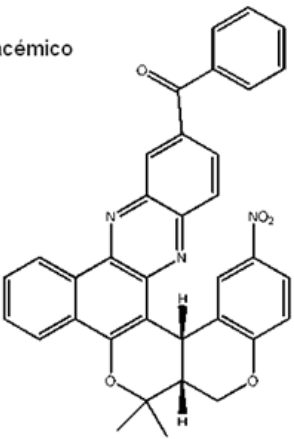
Compuesto nº	Estructura
(S)-12'	quiral 
14	racémico 
14'	racémico 
16	racémico 

Compuesto nº	Estructura
16'	racémico 
(R)-16	quiral 
(R)-16'	quiral 
(S)-16	quiral 

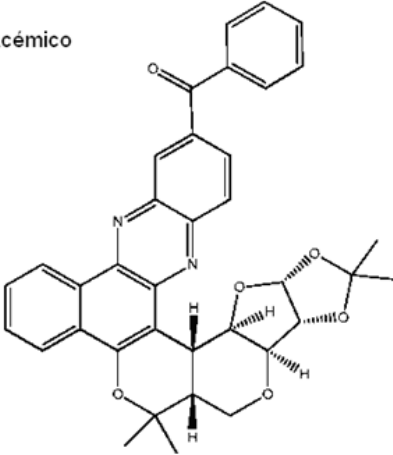
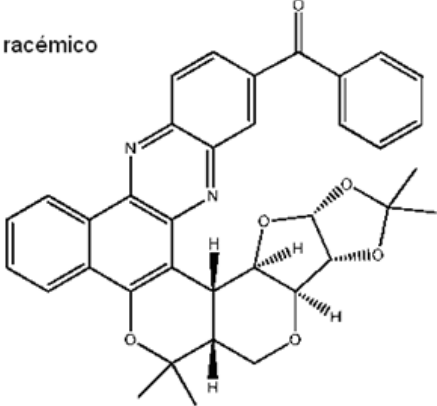
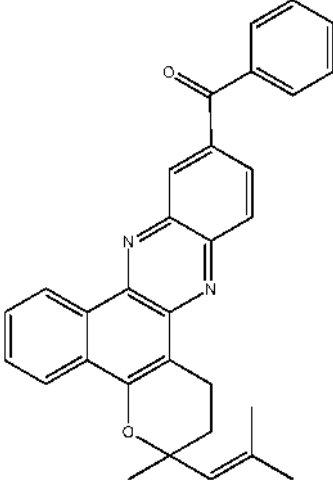
Compuesto nº	Estructura
(S)-16'	quiral 
17	
17'	

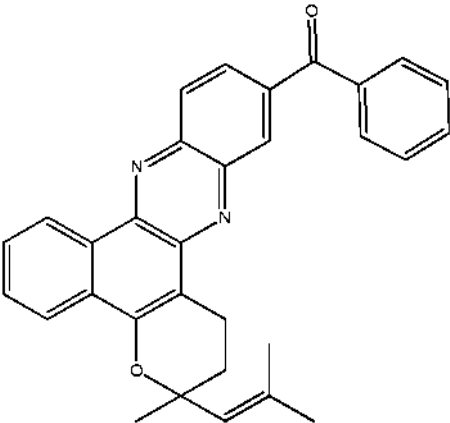
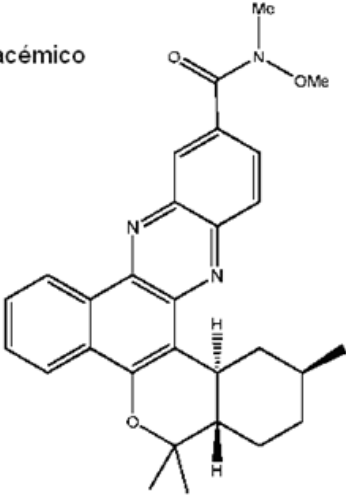
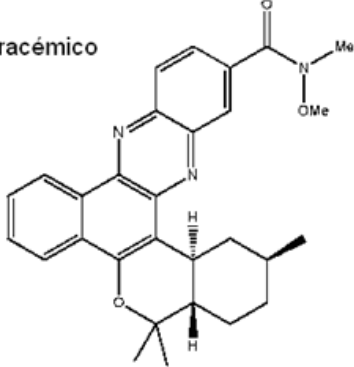
Compuesto nº	Estructura
18	
18'	
19	racémico 

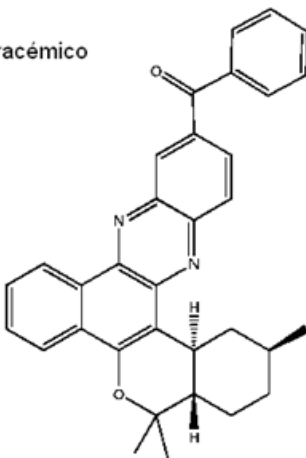
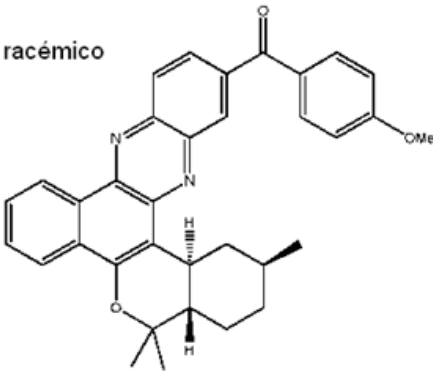
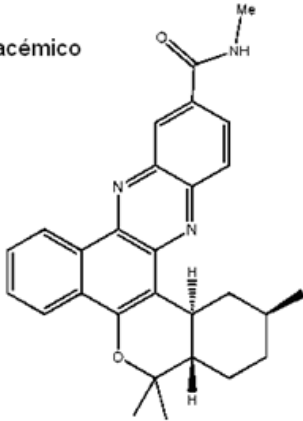
Compuesto nº	Estructura
19'	racémico The structure of compound 19' is a complex polycyclic molecule. It features a central quinuclidine-like core with two fused benzene rings. A benzylidene group is attached to the core. A phenyl ring is connected via a carbonyl group to a benzene ring, which is further connected to a quinuclidine system. A nitro group (NO₂) is attached to one of the benzene rings. A side chain with a terminal isopropenyl group is also present. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.
20	racémico The structure of compound 20 is similar to 19', but it lacks the benzylidene group. It features a central quinuclidine-like core with two fused benzene rings. A phenyl ring is connected via a carbonyl group to a benzene ring, which is further connected to a quinuclidine system. A nitro group (NO₂) is attached to one of the benzene rings. A side chain with a terminal isopropenyl group is also present. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.
20'	racémico The structure of compound 20' is similar to 20, but it includes a benzylidene group. It features a central quinuclidine-like core with two fused benzene rings. A benzylidene group is attached to the core. A phenyl ring is connected via a carbonyl group to a benzene ring, which is further connected to a quinuclidine system. A nitro group (NO₂) is attached to one of the benzene rings. A side chain with a terminal isopropenyl group is also present. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.

Compuesto nº	Estructura
21	racémico  The chemical structure of compound 21 is a complex polycyclic molecule. It features a central tricyclic core consisting of a benzene ring fused to a pyrazole ring, which is further fused to a benzene ring. This core is substituted with a phenyl group at the 2-position, a bromophenyl group at the 4-position, and a 4-oxo-4-phenylbut-1-en-1-yl group at the 6-position. The core is also substituted with a 4-oxo-4-phenylbut-1-en-1-yl group at the 2-position. The stereochemistry is indicated by wedged and dashed bonds at the chiral centers.
21'	racémico  The chemical structure of compound 21' is a complex polycyclic molecule, similar to compound 21. It features a central tricyclic core consisting of a benzene ring fused to a pyrazole ring, which is further fused to a benzene ring. This core is substituted with a phenyl group at the 2-position, a bromophenyl group at the 4-position, and a 4-oxo-4-phenylbut-1-en-1-yl group at the 6-position. The core is also substituted with a 4-oxo-4-phenylbut-1-en-1-yl group at the 2-position. The stereochemistry is indicated by wedged and dashed bonds at the chiral centers.
22	racémico  The chemical structure of compound 22 is a complex polycyclic molecule, similar to compound 21. It features a central tricyclic core consisting of a benzene ring fused to a pyrazole ring, which is further fused to a benzene ring. This core is substituted with a phenyl group at the 2-position, a nitrophenyl group at the 4-position, and a 4-oxo-4-phenylbut-1-en-1-yl group at the 6-position. The core is also substituted with a 4-oxo-4-phenylbut-1-en-1-yl group at the 2-position. The stereochemistry is indicated by wedged and dashed bonds at the chiral centers.

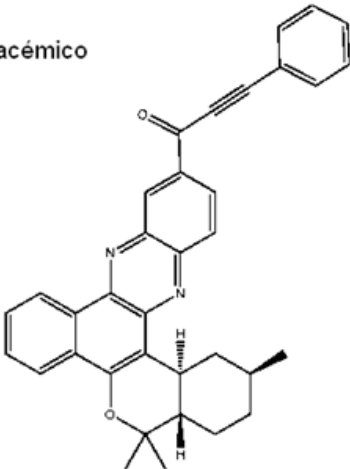
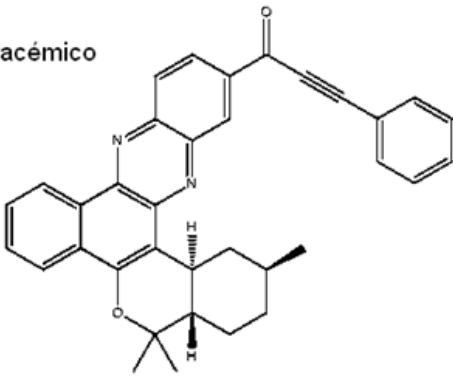
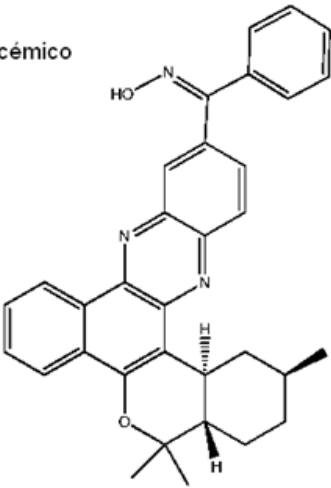
Compuesto nº	Estructura
22'	racémico The structure of compound 22' is a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring fused to a quinoline system on the left and a chromane system on the right. The quinoline part has a benzene ring fused to a pyrazole ring. The chromane part consists of a benzene ring fused to a tetrahydropyran ring. A phenyl ketone group is attached to the quinoline ring, and a nitro group (NO₂) is attached to the chromane ring. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at the chiral centers.
23	racémico The structure of compound 23 is similar to 22', but instead of a nitro group, it has a bromine atom (Br) attached to the chromane ring. The rest of the structure, including the quinoline and chromane systems and the phenyl ketone group, is identical to compound 22'.
23'	racémico The structure of compound 23' is identical to compound 23, featuring a bromine atom (Br) on the chromane ring and a phenyl ketone group on the quinoline ring. The stereochemistry is also indicated with wedges and dashes.

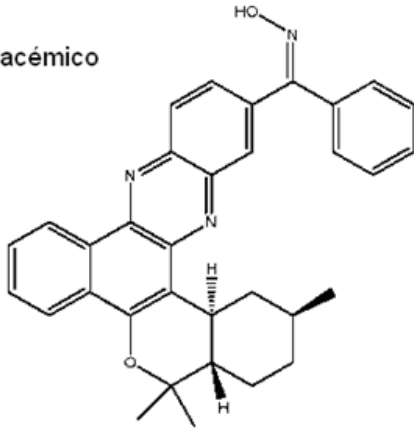
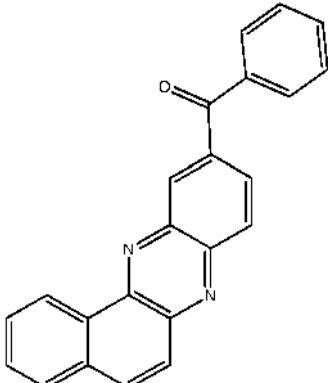
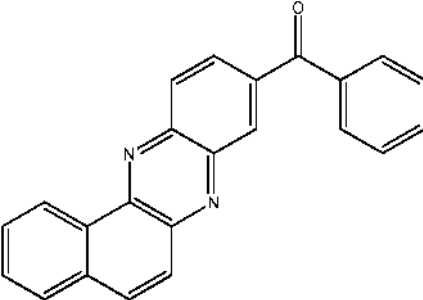
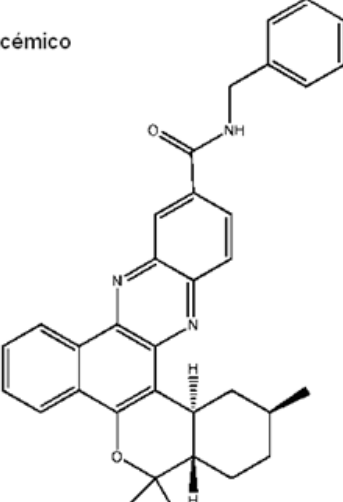
Compuesto nº	Estructura
24	racémico 
24'	racémico 
25	

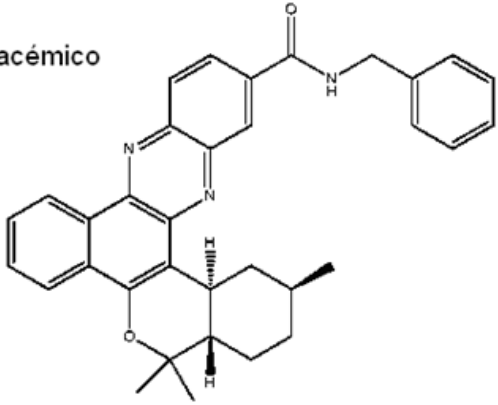
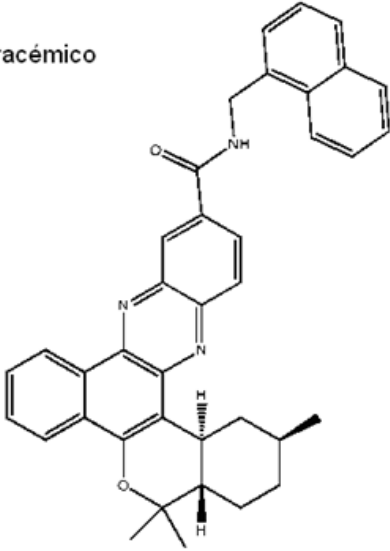
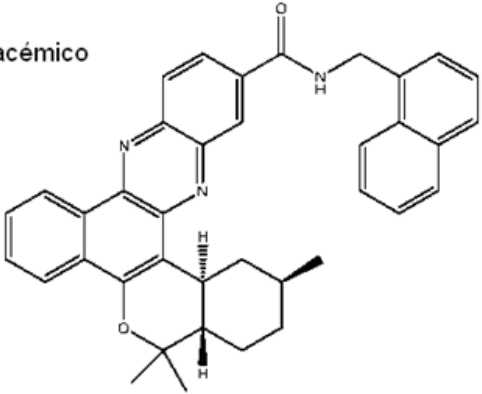
Compuesto nº	Estructura
25'	 Chemical structure of compound 25'. It features a tricyclic system consisting of a benzene ring fused to a pyrazine ring, which is further fused to a tetrahydropyran ring. The tetrahydropyran ring has a methyl group and an isopropenyl group attached to one of its carbons. The pyrazine ring is substituted with a benzoyl group (C(=O)C6H5) at the 4-position.
26	racémico  Chemical structure of compound 26, labeled as racémico. It features a tricyclic system consisting of a benzene ring fused to a pyrazine ring, which is further fused to a tetrahydropyran ring. The tetrahydropyran ring has a methyl group and a (1-methoxy-1-methyl-2-oxoethyl) group attached to one of its carbons. The pyrazine ring is substituted with a (1-methoxy-1-methyl-2-oxoethyl) group at the 4-position.
26'	racémico  Chemical structure of compound 26', labeled as racémico. It features a tricyclic system consisting of a benzene ring fused to a pyrazine ring, which is further fused to a tetrahydropyran ring. The tetrahydropyran ring has a methyl group and a (1-methoxy-1-methyl-2-oxoethyl) group attached to one of its carbons. The pyrazine ring is substituted with a (1-methoxy-1-methyl-2-oxoethyl) group at the 4-position.

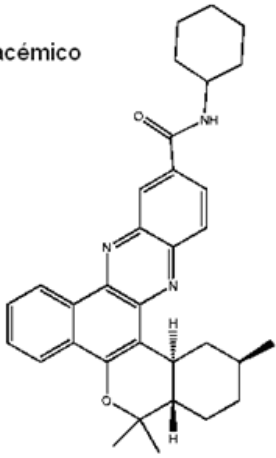
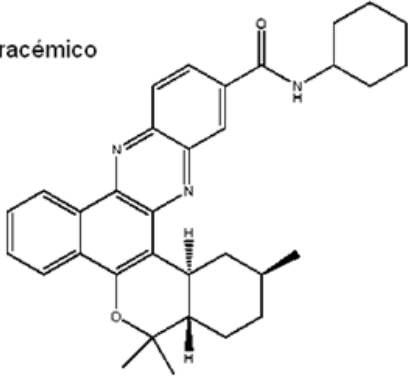
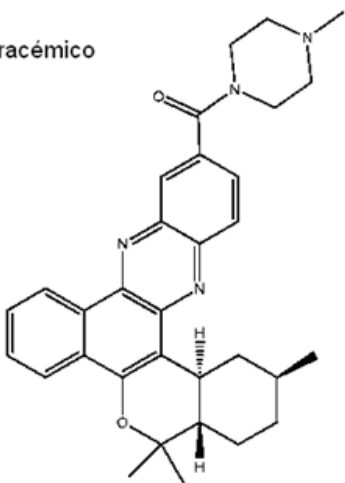
Compuesto nº	Estructura
27	racémico 
27'	racémico 
28	racémico 

Compuesto nº	Estructura
28'	racémico The structure of compound 28' is a complex polycyclic molecule. It features a central chromene-like core with a benzene ring fused to a pyran ring. This core is substituted with a quinoline ring system at the 2-position. The quinoline ring is further substituted with a benzamide group (-C(=O)NHMe) at the 8-position. The chromene core has a methyl group at the 4-position and a tert-butyl group at the 3-position. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at the 4 and 5 positions of the chromene ring.
29	racémico The structure of compound 29 is similar to 28', but the benzamide group is replaced by a benzofuran-2-ylmethyl ketone group (-C(=O)CH2-c1ccoc1). The rest of the molecule, including the chromene core, quinoline ring, and methyl/tert-butyl substituents, remains the same.
29'	racémico The structure of compound 29' is identical to compound 29, featuring the same chromene core, quinoline ring, and benzofuran-2-ylmethyl ketone substituent.

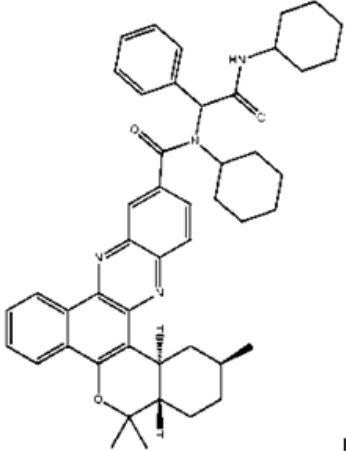
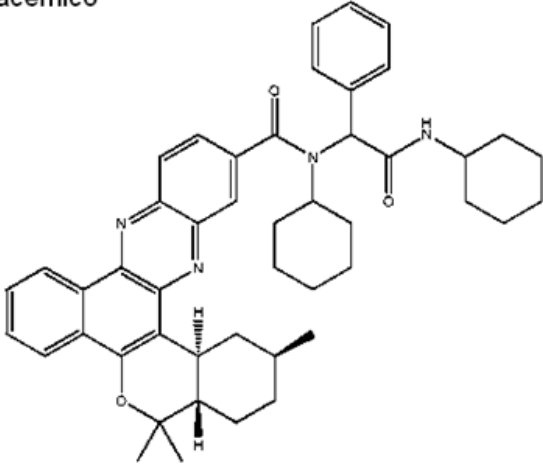
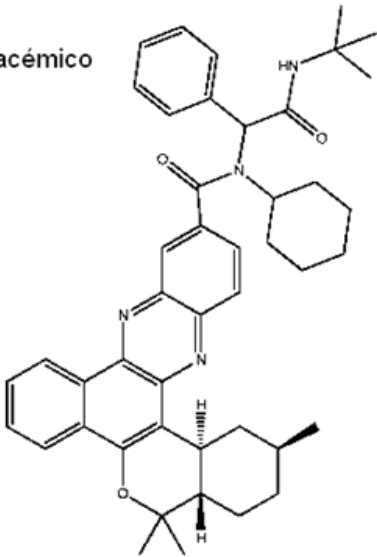
Compuesto nº	Estructura
30	racémico 
30'	racémico 
31	racémico 

Compuesto nº	Estructura
31'	racémico 
32	
32'	
33	racémico 

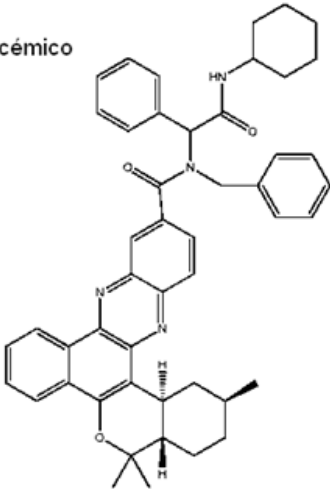
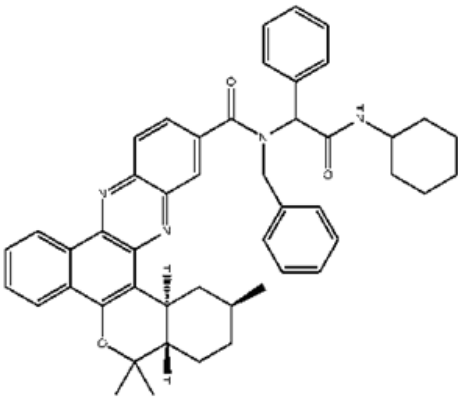
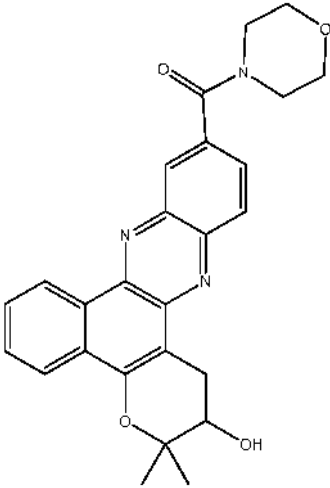
Compuesto nº	Estructura
33'	racémico 
34	racémico 
34'	racémico 

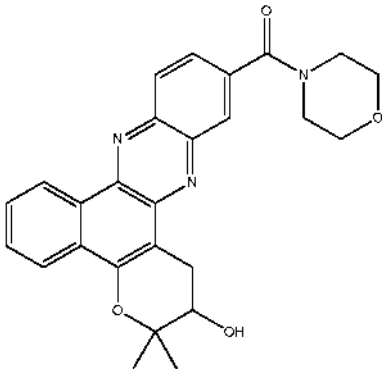
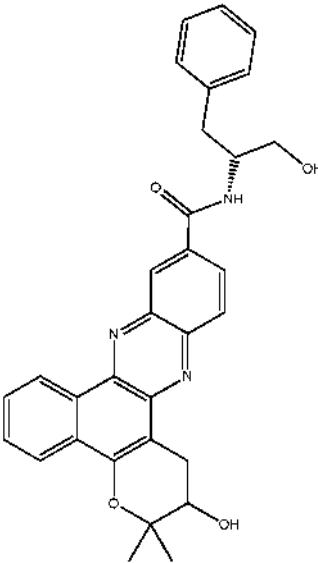
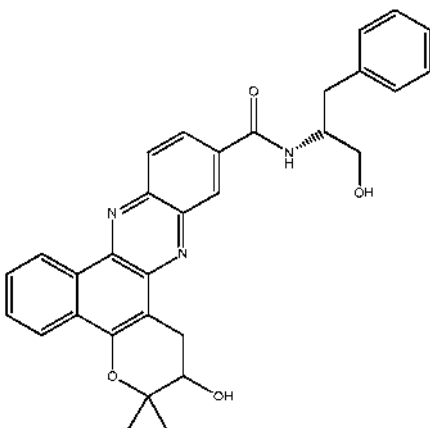
Compuesto nº	Estructura
35	racémico 
35'	racémico 
36	racémico 

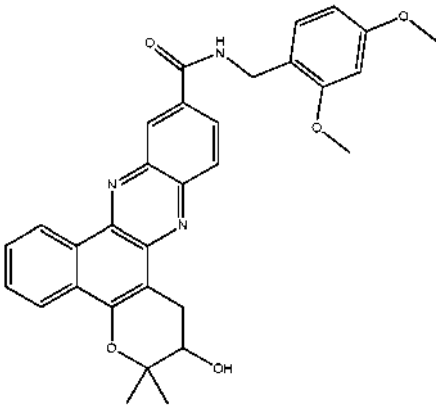
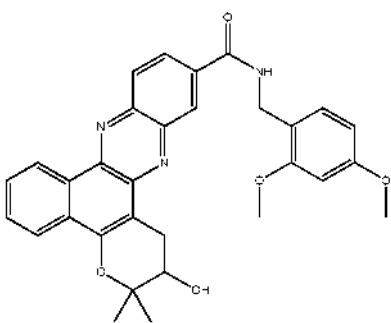
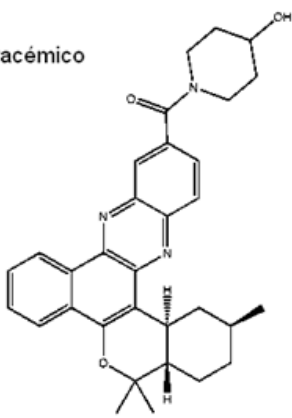
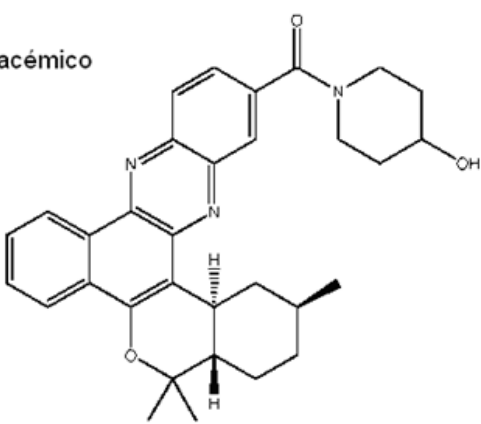
Compuesto nº	Estructura
36'	racémico The structure of compound 36' is a racemic mixture of a complex molecule. It features a central chromane-like core with a benzene ring fused to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a (1-methylpiperidin-4-yl)carbonyl group. The chromane core has a methyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 3-position, both shown with stereochemistry (wedge and dash respectively).
37	racémico The structure of compound 37 is a racemic mixture of a complex molecule. It features a central chromane-like core with a benzene ring fused to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a (4-methoxyphenyl)carbamoyl group. The chromane core has a methyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 3-position, both shown with stereochemistry (wedge and dash respectively).
37'	racémico The structure of compound 37' is a racemic mixture of a complex molecule. It features a central chromane-like core with a benzene ring fused to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a (4-methoxyphenyl)carbamoyl group. The chromane core has a methyl group at the 2-position and a hydrogen atom at the 3-position, both shown with stereochemistry (wedge and dash respectively).

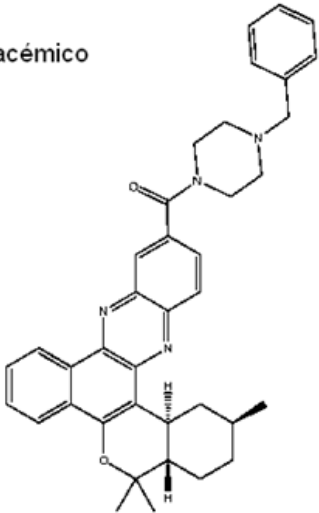
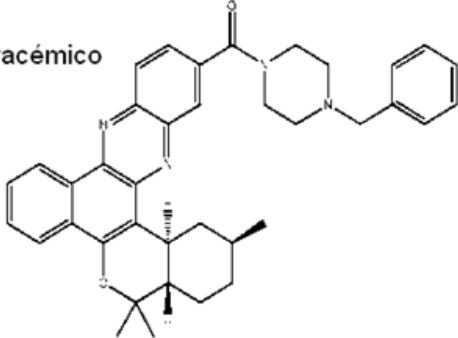
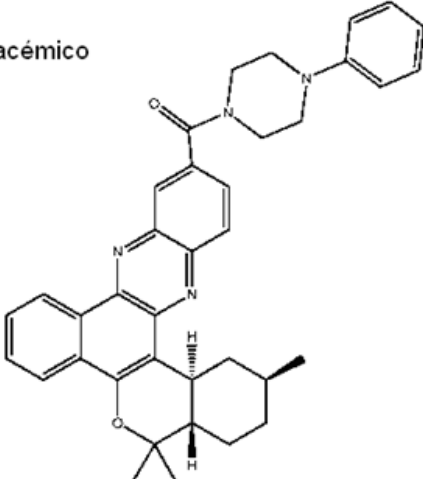
Compuesto nº	Estructura
38	 racémico
38'	racémico 
39	racémico 

Compuesto nº	Estructura
39'	racémico The chemical structure of compound 39' features a complex polycyclic core. It includes a benzene ring fused to a pyrazole ring, which is further fused to a tetrahydropyran ring. This tetrahydropyran is substituted with a tert-butyl group and a hydrogen atom at the 2-position, and a hydrogen atom at the 3-position. A cyclohexyl ring is attached to the 4-position of the tetrahydropyran. A side chain is attached to the 5-position of the tetrahydropyran, consisting of a carbonyl group linked to a nitrogen atom. This nitrogen is also bonded to a phenyl ring and a chiral center. The chiral center is bonded to a tert-butyl group and a carbonyl group, which is in turn bonded to a hydrogen atom and a tert-butyl group.
40	racémico The chemical structure of compound 40 features a complex polycyclic core. It includes a benzene ring fused to a pyrazole ring, which is further fused to a tetrahydropyran ring. This tetrahydropyran is substituted with a tert-butyl group and a hydrogen atom at the 2-position, and a hydrogen atom at the 3-position. A cyclohexyl ring is attached to the 4-position of the tetrahydropyran. A side chain is attached to the 5-position of the tetrahydropyran, consisting of a carbonyl group linked to a nitrogen atom. This nitrogen is also bonded to a phenyl ring and a chiral center. The chiral center is bonded to a tert-butyl group and a carbonyl group, which is in turn bonded to a hydrogen atom and a tert-butyl group.
40'	racémico The chemical structure of compound 40' features a complex polycyclic core. It includes a benzene ring fused to a pyrazole ring, which is further fused to a tetrahydropyran ring. This tetrahydropyran is substituted with a tert-butyl group and a hydrogen atom at the 2-position, and a hydrogen atom at the 3-position. A cyclohexyl ring is attached to the 4-position of the tetrahydropyran. A side chain is attached to the 5-position of the tetrahydropyran, consisting of a carbonyl group linked to a nitrogen atom. This nitrogen is also bonded to a phenyl ring and a chiral center. The chiral center is bonded to a tert-butyl group and a carbonyl group, which is in turn bonded to a hydrogen atom and a tert-butyl group.

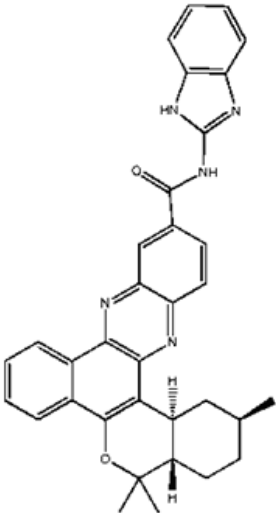
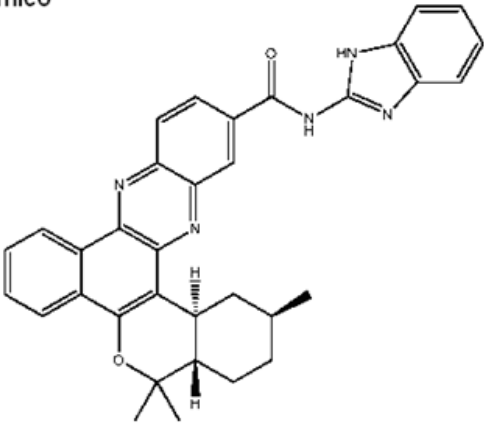
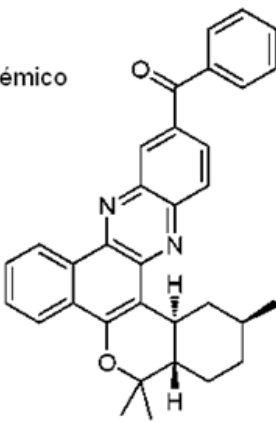
Compuesto nº	Estructura
41	racémico 
41'	 racémico
42	

Compuesto nº	Estructura
42'	 Chemical structure of compound 42': A complex molecule featuring a tricyclic core (a benzene ring fused to a pyrazine ring, which is further fused to a tetrahydropyran ring). The tetrahydropyran ring has a hydroxyl group (-OH) and a gem-dimethyl group. The pyrazine ring is substituted with a morpholine-4-carbonyl group (-C(=O)N-morpholine) at the 6-position.
43	 Chemical structure of compound 43: A complex molecule featuring a tricyclic core (a benzene ring fused to a pyrazine ring, which is further fused to a tetrahydropyran ring). The tetrahydropyran ring has a hydroxyl group (-OH) and a gem-dimethyl group. The pyrazine ring is substituted with a (1-phenylpropan-2-yl)carbamate group (-C(=O)NH-CH(Ph)-CH₂-OH) at the 6-position.
43'	 Chemical structure of compound 43': A complex molecule featuring a tricyclic core (a benzene ring fused to a pyrazine ring, which is further fused to a tetrahydropyran ring). The tetrahydropyran ring has a hydroxyl group (-OH) and a gem-dimethyl group. The pyrazine ring is substituted with a (1-phenylpropan-2-yl)carbamate group (-C(=O)NH-CH(Ph)-CH₂-OH) at the 6-position.

Compuesto n°	Estructura
44	
44'	
45	racémico 
45'	racémico 

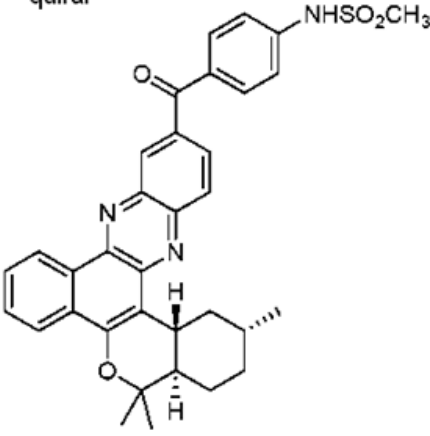
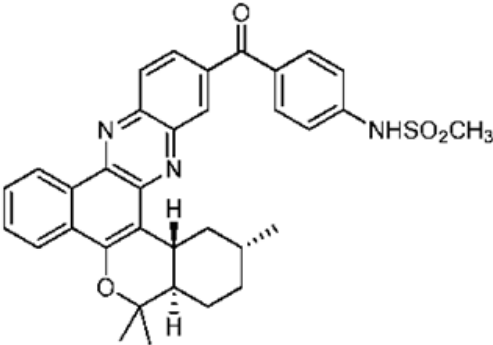
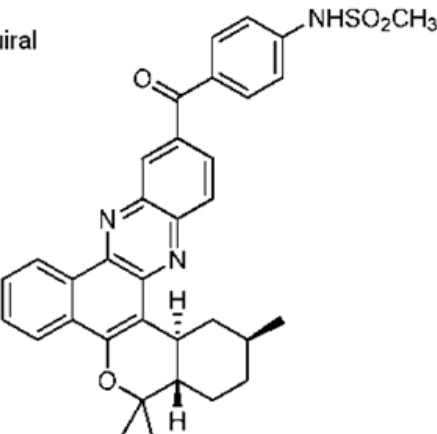
Compuesto nº	Estructura
46	racémico 
46'	racémico 
47	racémico 

Compuesto nº	Estructura
47'	racémico The structure of compound 47' is a racemic mixture of a complex molecule. It features a central chromane-like core with a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups (one wedge, one dash), a hydrogen atom (dash), and a 6-membered ring. This ring is further substituted with a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene system. A 4-phenylpiperazine-1-carboxamide group is attached to the 6-position of the chromane core via a carbonyl linkage.
48	racémico The structure of compound 48 is a racemic mixture of a complex molecule. It features a central chromane-like core with a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups (one wedge, one dash), a hydrogen atom (dash), and a 6-membered ring. This ring is further substituted with a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene system. A 4-phenylpiperazine-1-carboxamide group is attached to the 6-position of the chromane core via a carbonyl linkage.
48'	racémico The structure of compound 48' is a racemic mixture of a complex molecule. It features a central chromane-like core with a quaternary carbon atom bonded to two methyl groups (one wedge, one dash), a hydrogen atom (dash), and a 6-membered ring. This ring is further substituted with a 1,2,3,4-tetrahydronaphthalene system. A 4-phenylpiperazine-1-carboxamide group is attached to the 6-position of the chromane core via a carbonyl linkage.

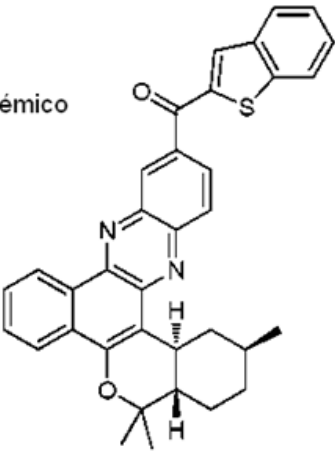
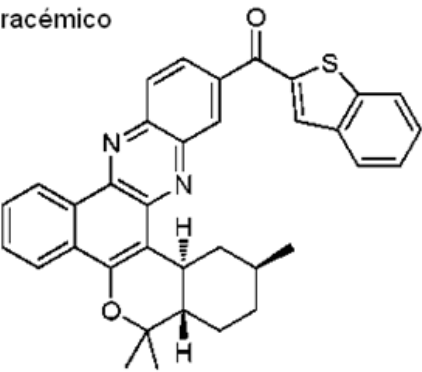
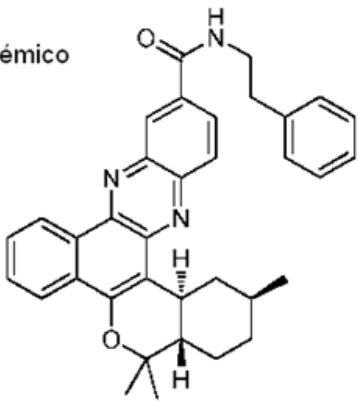
Compuesto nº	Estructura
49	 racémico
49'	racémico 
50	racémico 

Compuesto nº	Estructura
50'	racémico The structure of compound 50' is a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring fused to a pyridine ring. The pyridine ring is substituted with a 4-chlorobenzoyl group. The central benzene ring is also fused to a six-membered ring containing an oxygen atom and a quaternary carbon with two methyl groups. Stereochemistry is indicated with wedges and dashes.
51	racémico The structure of compound 51 is similar to 50', but the 4-chlorobenzoyl group is replaced by a 4-fluorobenzoyl group.
51'	racémico The structure of compound 51' is similar to 50', but the 4-chlorobenzoyl group is replaced by a 4-fluorobenzoyl group.
52	racémico The structure of compound 52 is similar to 50', but the 4-chlorobenzoyl group is replaced by a 3-(trifluoromethyl)benzoyl group.

Compuesto nº	Estructura
52'	racémico The structure of compound 52' is a complex polycyclic molecule. It features a central chromane-like core with a benzene ring fused to a pyran ring. A quaternary carbon atom is attached to the pyran ring, bearing two methyl groups and a hydrogen atom. A cyclohexane ring is fused to the pyran ring, with a methyl group at the 1-position. A pyridine ring is attached to the chromane core via its 2-position. The pyridine ring is further substituted at the 4-position with a carbonyl group, which is in turn connected to a phenyl ring bearing a trifluoromethyl group (CF₃).
53	racémico The structure of compound 53 is similar to 52', but the trifluoromethyl group is replaced by a methanesulfonyl group (NHSO₂CH₃) on the phenyl ring.
53'	racémico The structure of compound 53' is identical to compound 53, featuring the same polycyclic core and the methanesulfonyl group (NHSO₂CH₃) on the phenyl ring.

Compuesto nº	Estructura
(R)-53	quiral  The structure of (R)-53 is a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring fused to a pyridine ring. This pyridine ring is further fused to a six-membered ring containing an oxygen atom. A side chain on the pyridine ring consists of a benzene ring with a methanesulfonyl group (-NHSO₂CH₃) at the para position, connected via a carbonyl group. Stereochemistry is indicated with a wedge bond at the C5 position and a dashed bond at the C6 position of the six-membered ring.
(R)-53'	quiral  The structure of (R)-53' is similar to (R)-53, but the side chain is attached to the pyridine ring at a different position, resulting in a different stereochemical arrangement. It also features a benzene ring with a methanesulfonyl group (-NHSO₂CH₃) at the para position. Stereochemistry is indicated with a wedge bond at the C5 position and a dashed bond at the C6 position of the six-membered ring.
(S)-53	quiral  The structure of (S)-53 is similar to (R)-53, but the stereochemistry at the chiral centers is inverted. It features a benzene ring with a methanesulfonyl group (-NHSO₂CH₃) at the para position. Stereochemistry is indicated with a wedge bond at the C5 position and a dashed bond at the C6 position of the six-membered ring.

Compuesto nº	Estructura
(S)-53'	quiral The structure of (S)-53' features a complex polycyclic core. It includes a benzene ring fused to a pyrazole ring, which is further fused to a six-membered ring containing an oxygen atom. This six-membered ring is part of a larger system that includes a cyclohexane ring with a methyl group. A side chain is attached to the pyrazole ring, consisting of a benzene ring connected via a carbonyl group to a para-substituted benzene ring bearing an N-methylsulfamoyl group (NHSO₂CH₃). Stereochemistry is indicated with a dashed bond for a hydrogen atom and a wedged bond for a methyl group on the cyclohexane ring.
54	racémico The structure of 54 is a racemic mixture of enantiomers. It shares the same polycyclic core as 53'. The side chain is identical to 53', but the terminal group is a 2-fluorophenyl ring instead of an N-methylsulfamoyl group. Stereochemistry is indicated with a dashed bond for a hydrogen atom and a wedged bond for a methyl group on the cyclohexane ring.
54'	racémico The structure of 54' is also a racemic mixture of enantiomers, sharing the same polycyclic core. The side chain is identical to 54, with a 2-fluorophenyl terminal group. Stereochemistry is indicated with a dashed bond for a hydrogen atom and a wedged bond for a methyl group on the cyclohexane ring.

Compuesto nº	Estructura
55	racémico 
55'	racémico 
56	racémico 

Compuesto nº	Estructura
56'	racémico The structure of 56' is a complex polycyclic molecule. It features a central benzene ring fused to a pyridine ring. This pyridine ring is further fused to a six-membered ring containing an oxygen atom. A side chain is attached to the pyridine ring, consisting of a benzamide group (a benzene ring connected to a carbonyl group, which is connected to an NH group, which is connected to a CH2 group, which is connected to a phenyl ring). Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at several chiral centers.
(R)-56	The structure of (R)-56 is a complex polycyclic molecule, similar to 56'. It features a central benzene ring fused to a pyridine ring. This pyridine ring is further fused to a six-membered ring containing an oxygen atom. A side chain is attached to the pyridine ring, consisting of a benzamide group (a benzene ring connected to a carbonyl group, which is connected to an NH group, which is connected to a CH2 group, which is connected to a phenyl ring). Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at several chiral centers.
(R)-56'	The structure of (R)-56' is a complex polycyclic molecule, similar to 56'. It features a central benzene ring fused to a pyridine ring. This pyridine ring is further fused to a six-membered ring containing an oxygen atom. A side chain is attached to the pyridine ring, consisting of a benzamide group (a benzene ring connected to a carbonyl group, which is connected to an NH group, which is connected to a CH2 group, which is connected to a phenyl ring). Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at several chiral centers.
(S)-56	The structure of (S)-56 is a complex polycyclic molecule, similar to 56'. It features a central benzene ring fused to a pyridine ring. This pyridine ring is further fused to a six-membered ring containing an oxygen atom. A side chain is attached to the pyridine ring, consisting of a benzamide group (a benzene ring connected to a carbonyl group, which is connected to an NH group, which is connected to a CH2 group, which is connected to a phenyl ring). Stereochemistry is indicated with wedges and dashes at several chiral centers.

Compuesto nº	Estructura
(S)-56'	The chemical structure of (S)-56' is a complex polycyclic molecule. It features a central tricyclic core consisting of a benzene ring fused to a pyrazine ring, which is further fused to a cyclohexene ring. A quaternary carbon atom is bonded to a methyl group, a hydrogen atom, and two other groups. One of these groups is a 2-phenylethan-1-ylamino group (-NH-CH2-Ph), and the other is a 2-oxo-2-phenylethan-1-yl group (-C(=O)-NH-CH2-Ph). The stereochemistry at the chiral center is (S).

Los compuestos de la invención se pueden preparar usando una serie de reacciones químicas bien conocidas por los expertos en la materia, componiendo en conjunto el proceso para preparar dichos compuestos que se muestran a modo adicionalmente. Los procesos descritos adicionalmente se ven únicamente como ejemplos y no pretenden limitar de ningún modo en alcance de la presente invención.

Los compuestos de la invención se pueden preparar mediante condensación de una orto-benzoquinona y una 1,2-diamina aromática dando como resultado una mezcla de regioisómeros de fórmula I usando métodos conocidos en la técnica. Se pueden encontrar descripciones detalladas de métodos adecuados en la sección de ejemplos.

Aplicaciones

Los compuestos de la invención son potentes agentes antiangiogénicos, y/o agentes anticancerígenos, particularmente agentes antitumorales, en particular en condiciones hipóxicas, y de ese modo inhiben el crecimiento de células endoteliales así como el crecimiento de células cancerosas. Los compuestos de la invención muestran selectividad S en condiciones hipóxicas, en los que S se define como la proporción entre el valor de CI_{50} de un compuesto en condiciones normóxicas y el valor de CI_{50} del mismo compuesto en condiciones hipóxicas:

$$S = \frac{CI_{50} (normóxico)}{CI_{50} (hipóxico)} .$$

Por lo tanto, la invención también proporcional el uso de los compuestos de la invención o sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos como agentes antiangiogénicos y/o agentes citotóxicos en condiciones hipóxicas. Por lo tanto, son útiles en el tratamiento de cáncer dado que inhiben selectivamente la angiogénesis y/o inhiben, bloquean, reducen, disminuyen la proliferación y/o división de células cancerosas, y/o estimulan la muerte de células cancerosas. También son útiles en el tratamiento de cualquier enfermedad caracterizada por angiogénesis anómala en seres humanos o animales, denominadas en el presente documento trastornos angiogénicos.

Por lo tanto, la invención también proporciona un método de tratamiento de cáncer en mamíferos que incluye tumores sólidos así como sarcomas y cánceres hematológicos, y trastornos angiogénicos. Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos se pueden usar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir, la proliferación de células endoteliales y/o la división de células endoteliales. Los compuestos de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables y solvatos también se pueden usar para inhibir, bloquear, reducir, disminuir la proliferación y/o división de células cancerosas, y/o estimular la muerte de células cancerosas.

Por lo tanto, el método comprende administrar a un mamífero con necesidad del mismo, incluyendo un ser humano, una cantidad farmacéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.

Algunos ejemplos de tumores sólidos incluyen, pero no se limitan a, cánceres de mama, tracto respiratorio, cerebro, órganos reproductores, tracto digestivo, tracto urinario, ojos, hígado, piel, cabeza y cuello, tiroides, paratiroides y sus metástasis distantes.

Algunos ejemplos de cáncer de mama incluyen, pero no se limitan a, carcinoma ductal invasivo, carcinoma lobular invasivo, carcinoma ductal *in situ*, y carcinoma lobular *in situ*.

Algunos ejemplos de cánceres del tracto respiratorio incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de pulmón microcítico y no microcítico, así como adenoma bronquial y blastoma pleuropulmonar.

Algunos ejemplos de cánceres de cerebro incluyen, pero no se limitan a, glioma del tronco cerebral e hipotalámico, astrocitoma cerebeloso y cerebral, meduloblastoma, ependimoma, así como tumor neuroectodérmico y pineal.

- 5 Algunos ejemplos de tumores de los órganos reproductores masculinos incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata y testicular. Algunos tumores de los órganos reproductores femeninos incluyen, pero no se limitan a, cáncer endometrial, cervical, de ovario, vaginal, y vulvar, así como sarcoma de útero.

- 10 Algunos ejemplos de tumores del tracto digestivo incluyen, pero no se limitan a, cáncer anal, de colon, colorrectal, de esófago, vesícula biliar, gástrico, pancreático, rectal, de intestino delgado, y glándulas salivales. Algunos tumores del tracto urinario incluyen, pero no se limitan a, cáncer de vejiga, pene, riñón, pelvis renal, uréter, uretra y renal papilar humano.

Algunos ejemplos de cánceres de ojo incluyen, pero no se limitan a, melanoma intraocular y retinoblastoma.

- 15 Algunos ejemplos de cánceres de hígado incluyen, pero no se limitan a, carcinoma hepatocelular (carcinomas de células hepáticas con o sin variante fibrolamelar), colangiocarcinoma (carcinoma de la vía biliar intrahepática), y colangiocarcinoma hepatocelular mixto.

- 20 Algunos ejemplos de cánceres de piel incluyen, pero no se limitan a, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Kaposi, melanoma maligno, cáncer de piel de células de Merkel, y cáncer de piel no melanoma.

Algunos ejemplos de cánceres de cabeza y cuello incluyen, pero no se limitan a, cáncer laríngeo, hipolaríngeo, nasofaríngeo, orofaríngeo, cáncer de labios y de la cavidad oral y de células escamosas.

- 25 Algunos sarcomas incluyen, pero no se limitan a, sarcoma de los tejidos blandos, osteosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, linfosarcoma, y rabdomiosarcoma.

Algunos cánceres hematológicos incluyen leucemia, linfoma, y mieloma.

- 30 Algunos ejemplos de leucemias incluyen, pero no se limitan a, leucemia mieloide aguda, leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, y tricoleucemia.

- 35 Algunos ejemplos de linfomas incluyen, pero no se limitan a, linfoma relacionado con SIDA, linfoma no Hodgkin, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma de Burkitt, enfermedad de Hodgkin, y linfoma del sistema nervioso central.

- 40 Como se ha expuesto anteriormente, los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos también se pueden usar para tratar cualquier enfermedad caracterizada por angiogénesis anómala en seres humanos o animales, denominadas en el presente documento trastornos angiogénicos. Tales trastornos incluyen, pero no se limitan a, enfermedades de los vasos sanguíneos tales como aterosclerosis, oclusión venosa o arterial, malformaciones arteriovenosas; enfermedades neovasculares oculares tales como retinopatía diabética y otras afecciones oculares, tales como degeneración macular (Lopez *et al.*, Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1996, 37, 855), rechazo a injerto corneal, glaucoma neovascular, retinopatía del prematuro (Aiello *et al.*, New Engl. J. Med. 1994, 331, 1480; Peer *et al.*, Lab. Invest. 1995, 72, 638); enfermedades de la piel tales como psoriasis; curación anómala de heridas; cicatrices y queloides hipertróficos y endometriosis.

- 45 Los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos también se pueden usar para tratar enfermedades inflamatorias, inmunes e infecciosas caracterizadas por proliferación de células endoteliales vasculares, que incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide, osteoartritis, colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn, sarcoidosis, enfermedad inflamatoria del intestino o mediada por inmunidad, lupus sistémico, infecciones bacterianas tales como bartonelosis e infecciones parasitarias.

- 50 Los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos también se pueden usar como agente de control de natalidad mediante la prevención de la vascularización requerida para el implante del blastocito y para el desarrollo de la placenta, el blastocito y el embrión.

- 55 Los cánceres y los trastornos angiogénicos, y las infecciones inflamatorias, inmunes e infecciosas mencionados anteriormente se han caracterizado bien en seres humanos, pero también existen con una etiología similar en otros mamíferos, y se pueden tratar mediante la administración de composiciones farmacéuticas de la presente invención.

- 60 En una realización particular, el cáncer es un tumor sólido. Se puede seleccionar particularmente entre el grupo que consiste en cáncer cervical, cáncer de mama, cáncer de próstata, glioma, y cáncer colorrectal.

- 65 En otra realización, el trastorno angiogénico es retinopatía diabética, oclusión venosa retinal isquémica, y retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad y glaucoma neovascular.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

5 La invención también proporciona el uso de un compuesto de acuerdo con la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo como un medicamento. En una realización particular, el medicamento se usa para tratar cáncer de mamíferos incluyendo los tipos de cáncer especificados anteriormente en el presente documento en un paciente. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

10 En otra realización, el medicamento se usa para tratar trastornos angiogénicos que incluyen los especificados anteriormente en el presente documento en un paciente. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

En otra realización, el medicamento se usa para tratar enfermedades inflamatorias, inmunes e infecciosas incluyendo las especificadas anteriormente en el presente documento en un paciente. Preferentemente, el paciente es un ser humano.

15 En aún otra realización, el medicamento se usa para el control de natalidad como se ha especificado anteriormente en el presente documento en un paciente hembra. Preferentemente, el paciente es una mujer.

20 De acuerdo con una realización, los compuestos de la invención, y sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos se pueden administrar como parte de una terapia de combinación. De ese modo, se incluyen dentro del alcance de la presente invención las realizaciones que comprenden la administración conjunta de, y las composiciones y medicamentos que contienen, además de un compuesto de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo como ingrediente activo, agentes terapéuticos y/o ingredientes
25 activos adicionales. Tales regímenes de fármacos múltiples, a menudo denominados terapia de combinación, se pueden usar en el tratamiento.

Por lo tanto, los compuestos de la presente invención así como sus sales farmacéuticamente aceptables o solvatos se pueden administrar como el agente farmacéutico solo o en combinación con uno o más agentes farmacéuticos
30 donde la combinación no causa ningún efecto adverso inaceptable. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden combinar con otros agentes anticancerígenos, incluyendo los que ya se encuentran en el mercado o los que se encuentran en ensayos clínicos, así como con mezclas y combinaciones de los mismos. La combinación de los compuestos de la presente invención con otros agentes farmacéuticos usados en la terapia del cáncer y/o con radioterapia parece particularmente beneficiosa debido al hecho de que las áreas del tumor que son
35 hipóxicas no responden bien a los tratamientos convencionales. Sin embargo, los compuestos de la presente invención son especialmente activos en estas regiones del tumor.

El agente farmacéutico adicional se puede seleccionar entre el grupo que consiste en aldesleuquina, ácido alendróico, alfaferona, alitretinoína, alopurinol, aloprim, aloxi, altretamina, aminoglutetimida, amifostina,
40 amrubicina, amsacrina, anastrozol, anzmét, aranesp, arglabina, trióxido de arsénico, aromasina, 5-azacitidina, azatioprina, BCG o TICE BCG, bestatina, acetato de betametasona, fosfato de betametasona sódico, bexaroteno, sulfato de bleomicina, broxuridina, bortezomib, busulfán, calcitonina, campath, capecitabina, carboplatino, casodex, cefesona, celmoleuquina, cerubidina, cloramubicina, cisplatino, cladribina, ácido clodróico, ciclofosfámid, ciytarabina, dacarbazina, dactinomicina, DaunoXome, decadrón, fosfato de decadrón, delestrogén, denileuquina, difitox, depomedrol, desloreline, dextrazoxano, dietilestilbestrol, diflucán, docetaxel, doxifluridina, doxorubicina, dronabinol, DW-166HC, eligard, elitek, ellence, emend, epirubicina, epoetina alfa, epogen, eptaplatino, ergamisol, estrace, estradiol, fosfato de estramustina sódico, etinilestradiol, etiol, ácido etidróico, etopofós, etopósido, fadrozol, farstón, filgrastim, finasterida, fligastim, floxuridina, fluconazol, fludarabina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, 5-fluorouracilo (5-FU) 1 fluoximasterona, flutamida, formestano, fosteabina, fotemustina, fulvestrant, gammagard,
50 gemcitabina, gemtuzumab, gleevec, gliadel, goserelina, granisetron HCl 1 histrelina, hicamtina, hidrocortona, eritrohidroxinoniladenina, hidroxiaurea, ibritumomab tiuxetano, idarrubicina, ifosfámid, interferón alfa, interferón-alfa 2, interferón alfa-2[alfa], interferón alfa-2B, interferón alfa-n1, interferón alfa-n3, interferón beta, interferón gamma-1 [alfa], interleuquina-2, intrón A1 iressa, irinotecán, itrilo, sulfato de lentinano, letrozol, leucovorina, leuprolide, acetato de leuprolide, levamisol, sal de calcio del ácido levofolínico, levotroid, levoxilo, lomustina, lonidamina, marinol, mecloretamina, mecobalamin, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, menest, 6-mercaptopurina, Mesna, metotrexato, metvix, miltefosina, minociclina, mitomicina C, mitotano, mitoxantrona, Mardrenal, Miocet, nedaplatin, neulasta, neumega, neupogén, nilutamida, nolvadex, NSC-631570, OCT-43, octeotida, ondansetrón HCl, orapred, oxaliplatino, paclitaxel, pediapred, pegaspargasa, Pegasys, pentostatina, picibanil, pilocarpina HCl, pirarubicina, plicamicina, porfimer sódico, prednimustina, prednisolona, prednisona,
60 premarin, procarbazona, procrit, raltitrexed, rebif, etidronato de renio-186, rituximab, roferón-A, romurtida, salagén, sandostatina, sargramostim, semustina, sizofirán, sobuzoxano, solumedrol, ácido esparfósico, terapia de células madre, estreptozocina, cloruro de estroncio-89, sintroide, tamoxifeno, tamsulosina, tasonermina, tastolactona, taxotero, teceleuquina, temozolomida, tenipósido, propionato de testosterona, testred, tioguanina, tiotepa, tiotropina, ácido tiludróico, topotecán, toremifeno, tositumomab, trastuzumab, treosulfán, tretinoína, trexal, trimetilmelamina, trimetrexato, acetato de triptorelina, pamoato de triptorelina, UFT, uridina, valrubicina, vesnarinona, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, virulizina, zinecard, estimalámero de zinostatin, zofrán, ABI-007, acolbifeno,

actimmune, affinitak, aminopterina, arzoxifeno, asoprisnil, atamestano, atrasentán, BAY 43-9006 (sorafenib), avastina, CCI-779, CDC-501, celebrex, cetuximab, crisnatoi, acetato de ciproterona, decitabina, DN-101, doxorubicina-MTC, dSLIM, dutasterida, edotecarina, eflomitina, exatecán, fenretinida, diclorhidrato de histamina, implante de hidrogel de histrelina, holmio-166 DOTMP, ácido ibandróico, interferón gamma, intrón-PEG, ixabepilona, hemocianina de lapa californiana, L-651582, lanreotida, lasofoxifeno, libra, lonafarnib, miproxifeno, minodronato, Ms-209, MTP-PE liposomal, MX-6, nafarelina, nemorubicina, neovastat, nolatrexed, oblimersén, onco-TCS, osidem, poliglutamato de paclitaxel, pamidronato disódico, PN-401, QS-21, quazepam, R-1549, raloxifeno, ranpirnasa, ácido 13-cis-retinoico, satraplatino, seocalcitol, T-138067, tarceva, taxoprexina, timosina alfa 1, tiazofurina, tipifarnib, tirapazamina, TLK-286, toremifeno, TransMID-107R, valspodar, vaporeotida, vatalanib, verteporfin, vinflunina, Z-100, ácido zoledrónico o las combinaciones de los mismos. Algunos agentes antihiperproliferativos opcionales que se pueden añadir a la composición incluyen, pero no se limitan a, los compuestos enumerados en los regímenes de fármacos de quimioterapia de cáncer de la 11ª edición del Merck Index, (1996), que se incorpora por la presente por referencia, tales como asparaginasa, bleomicina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, colaspasa, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, etopósido, 5-fluorouracilo, hexametilmelamina, hidroxiurea, ifosfamida, irinotecán, leucovorina, lomustina, mecloretamina, 6-mercaptopurina, mesna, metotrexato, mitomicina C, mitoxantrona, prednisolona, prednisona, procarbazona, raloxifeno, estreptozocina, tamoxifeno, tioguanina, topotecán, vinblastina, vincristina, y vindesina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos reconocidos por usarse en el tratamiento de enfermedades neoplásicas en Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (novena edición), editor Molinoff *et al.*, publicado por McGraw-Hill, páginas 1225-1287, (1996), que se incorpora por la presente por referencia, tales como aminoglutetimida, L-asparaginasa, azatioprina, 5-azacitidina cladribina, busulfán, dietilestilbestrol, 2',2'-difluorodesoxicitidina, docetaxel, eritrohidroxinoniladenina, etinilestradiol, 5-fluorodesoxiuridina, monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina, fosfato de fludarabina, fluoximasterona, flutamida, caproato de hidroxiprogesterona, idarrubicina, interferón, acetato de medroxiprogesterona, acetato de megestrol, melfalán, mitotana, paclitaxel, pentostatina, N-fosfonoacetil-L-aspartato (PALA), plicamicina, semustina, tenipósido, propionato de testosterona, tiotepa, trimetilmelamina, uridina, y vinorelbina.

Otros agentes antihiperproliferativos adecuados para su uso con la composición de la invención incluyen, pero no se limitan a, otros agentes anticancerígenos tales como epotilona y sus derivados, irinotecán, raloxifeno y topotecán.

Las combinaciones con:

- 1) otras terapias de fijación de diana dirigidas frente a la angiogénesis tales como avastina, sorafenib, DAST, sunitinib, axitinib o AZD 2171, que se encuentran actualmente en desarrollo; o
- 2) inhibidores de proteasomas y mTOR, antihormonas o inhibidores enzimáticos metabólicos esteroides

son especialmente favorables para los pacientes debido al perfil de efectos secundarios beneficioso de las terapias de fijación de diana.

Generalmente, el uso de agentes citotóxicos y/o citostáticos en combinación con un compuesto o composición de la presente invención puede servir para:

- (1) producir una mejor eficacia en la reducción del crecimiento de un tumor o incluso eliminar el tumor en comparación con la administración del agente solo,
- (2) proporcionar la administración de menores cantidades de los agentes quimioterapéuticos administrados,
- (3) proporcionar un tratamiento quimioterapéutico que el paciente tolera mejor con menores complicaciones farmacológicas perjudiciales que las observadas con quimioterapias de agentes individuales y ciertas otras terapias combinadas,
- (4) proporcionar tratamiento a un espectro más amplio de tipos diferentes de cáncer en mamíferos, especialmente en seres humanos,
- (5) proporcionar una mayor tasa de respuesta entre los pacientes tratados,
- (6) proporcionar un mayor tiempo de supervivencia de los pacientes tratados en comparación con los tratamientos de quimioterapia convencionales,
- (7) proporcionar un mayor tiempo para el desarrollo del tumor, y/o
- (8) proporcionar unos resultados de eficacia y tolerabilidad al menos tan buenos como los de los agentes usados solos, en comparación con casos conocidos en los que otras combinaciones de agentes cancerígenos producen

efectos antagónicos.

En las combinaciones de realización descritas anteriormente de la presente invención, se puede administrar un compuesto la invención, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y los demás agentes terapéuticos activos en términos de formas de dosificación separadamente o conjuntamente entre sí, y en términos de su tiempo de administración, en serie o simultáneamente. De ese modo, la administración de un agente de componente puede ser anterior, simultánea, o posterior a la administración de los demás agentes de componente.

La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. Como se ha indicado anteriormente, la invención también cubre composiciones farmacéuticas que contienen, además de un compuesto de la presente invención, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo como ingrediente activo, agentes terapéuticos y/o ingredientes activos adicionales.

Generalmente, para uso farmacéutico, los compuestos de la invención se pueden formular como una preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto de la invención y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

A modo de ejemplos no limitantes, una formulación tal puede estar en una forma adecuada para administración oral, para administración parenteral (tal como inyección intravenosa, intramuscular o subcutánea o infusión intravenosa), para administración tópica (incluyendo ocular), para administración mediante inhalación, mediante un parche en la piel, mediante un implante, mediante un supositorio, etc. Las formas de administración adecuadas - que pueden ser sólidas, semisólidas o líquidas, dependiendo de la forma de administración - así como los métodos y vehículos, diluyentes y excipientes para su uso en la preparación de las mismas, serán evidentes para los expertos en la materia; se hace referencia a la última edición de Remington's Pharmaceutical Sciences.

Algunos ejemplos preferentes, pero no limitantes, de tales separaciones incluyen comprimidos, píldoras, polvos, pastillas para chupar, sobrecitos, obleas, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles, pomadas, cremas, lociones, cápsulas de gelatina duras y blandas, supositorios, gotas, soluciones inyectables estériles y polvos envasados estériles (que habitualmente se reconstituyen antes de su uso) para administración en forma de un bolo y/o para administración continua, que se pueden formular con vehículos, excipientes, y diluyentes que son adecuados por sí mismos para tales formulaciones, tales como lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, celulosa, agua (estéril), metilcelulosa, hidroxibenzoatos de metilo y propilo, talco, estearato de magnesio, aceites comestibles, aceites vegetales y aceites minerales o mezclas adecuadas de los mismos. Las formulaciones pueden contener opcionalmente otras sustancias que se usan habitualmente en formulaciones farmacéuticas, tales como agentes lubricantes, agentes humectantes, agentes emulgentes y de suspensión, agentes dispersantes, disgregantes, agentes de aumento de volumen, cargas, agentes conservantes, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, reguladores de flujo, agentes de liberación, etc. Las composiciones también se pueden formular de modo que proporcionen liberación rápida, sostenida o retrasada del compuesto o compuestos activos contenidos en las mismas.

Las preparaciones farmacéuticas de la invención están preferentemente en una forma de dosificación unitaria, y se pueden envasar adecuadamente, por ejemplo en una caja, blíster, vial, botella, sobrecito, ampolla o en cualquier otro soporte o envase de dosis individual o dosis múltiple (que se puede etiquetar adecuadamente); opcionalmente con uno o más prospectos que contienen la información del producto y/o instrucciones para su uso. Generalmente, tales dosis unitarias contendrán entre 0,05 y 1000 mg, y habitualmente entre 1 y 500 mg, del al menos un compuesto de la invención, por ejemplo aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200, 300 o 400 mg por dosificación unitaria.

Habitualmente, dependiendo de la afección que se va a prevenir o tratar y de la vía de administración, el compuesto activo de la invención se administrará habitualmente entre 0,1 y 1000 mg por kilogramo, más a menudo entre 0,1 y 500 mg, tal como entre 1 y 250 mg, por ejemplo aproximadamente 5, 10, 25, 50, 100 o 250 mg, por kilogramo de peso corporal del paciente por día, que se pueda administrar en forma de una dosis diaria individual, dividido en una o más dosis diarias, o básicamente de forma continua, por ejemplo usando una infusión de goteo.

Definiciones

Las definiciones y explicaciones posteriores son para los términos que se usan en la solicitud completa, incluyendo tanto la memoria descriptiva como las reivindicaciones.

Cuando se describen los compuestos de la invención, los términos usados pretenden estar de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que se indique otra cosa.

Cuando los grupos pueden estar sustituidos, tales grupos pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes, y preferentemente con uno, dos o tres sustituyentes. Los sustituyentes se pueden seleccionar entre, pero sin limitarse a, por ejemplo, el grupo que comprende halógeno, hidroxilo, oxo, nitro, amido, carboxi, amino, ciano haloalcoxi, y haloalquilo.

Como se usa en el presente documento, los términos tales como "alquilo, arilo, o cicloalquilo, estando cada uno opcionalmente sustituido con..." o "alquilo, arilo, o cicloalquilo, opcionalmente sustituido con..." incluye "alquilo opcionalmente sustituido con...", "arilo opcionalmente sustituido con..." y "cicloalquilo opcionalmente sustituido con...".

El término "halo" o "halógeno" significa flúor, cloro, bromo, o yodo. Los grupos halo preferentes son flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo" por sí mismo como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarbilo de Fórmula C_nH_{2n+1} en la que n es un número mayor o igual que 1. Generalmente, los grupos alquilo de la presente invención comprenden de 1 a 6 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 4 átomos de carbono, más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono, aún más preferentemente de 1 a 2 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden ser lineales o ramificados y pueden estar sustituidos como se indica en el presente documento. Alquilo C_{x-y} y alquilo C_x -Cy se refieren a grupos alquilo que comprenden de x a y átomos de carbono.

Algunos grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo, n-propilo, *i*-propilo, n-butilo, *i*-butilo, s-butilo y *t*-butilo, pentilo y sus isómeros (por ejemplo n-pentilo, iso-pentilo), y hexilo y sus isómeros (por ejemplo n-hexilo, iso-hexilo). Los grupos alquilo preferentes incluyen metilo, etilo, n-propilo, *i*-propilo, n-butilo, *i*-butilo, s-butilo y *t*-butilo.

Cuando se usa el sufijo "eno" ("alquileno") junto con un grupo alquilo, este pretende indicar que el grupo alquilo como se define en el presente documento tiene dos enlaces individuales como puntos de unión a otros grupos. El término "alquileno" incluye metileno, etileno, metilmetileno, propileno, etiletileno, y 1,2-dimetiletileno.

El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbilo insaturado, que puede ser lineal o ramificado, que comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Algunos grupos alquenilo adecuados comprenden entre 2 y 6 átomos de carbono, preferentemente entre 2 y 4 átomos de carbono, aún más preferentemente entre 2 y 3 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos alquenilo son etenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo y sus isómeros, 2-hexenilo y sus isómeros, 2,4-pentadienilo y similares.

El término "alquinilo" o "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una clase de grupos hidrocarbilo insaturados monovalentes, en los que la insaturación surge de la presencia de uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los grupos alquinilo tienen por lo general, y preferentemente, el mismo número de átomos de carbono que se ha descrito anteriormente con respecto a los grupos alquenilo. Algunos ejemplos no limitantes de grupos alquinilo son etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 2-pentinilo y sus isómeros, 2-hexinilo y sus isómeros y similares. Los términos "alquenileno" y "alquinileno", respectivamente, indican que un grupo alquenilo o un grupo alquinilo como se ha definido anteriormente tiene dos enlaces individuales como puntos de unión a otros grupos.

Los términos "aralquinilo", "arilalquinilo" se refieren a un grupo alquinilo donde un carbono se une a un anillo de arilo. Algunos ejemplos no limitantes de aralquinilo comprenden feniletinilo. Cuando un grupo "aralquinilo", o "arilalquinilo" está sustituido, el sustituyente o sustituyentes se unen al grupo alquinilo cuando la valencia lo permite o al anillo de arilo.

El término "haloalquilo" solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado que se ha definido anteriormente en el que se reemplazan uno o más hidrógenos con un halógeno como se ha definido anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes de tales radicales haloalquilo incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1 -trifluoroetilo y similares.

El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, es un grupo alquilo cíclico, es decir, un grupo hidrocarbilo monovalente, no aromático, completamente saturado o parcialmente insaturado que tiene 1 o 2 estructuras cíclicas. Cicloalquilo incluye grupos hidrocarbilo monocíclicos o bicíclicos. Los grupos cicloalquilo pueden comprender 3 o más átomos de carbono en el anillo y, generalmente, de acuerdo con la presente invención comprenden de 3 a 10, más preferente de 3 a 8 átomos de carbono, aún más preferentemente de 3 a 6 átomos de carbono. Algunos ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, siendo ciclopropilo y ciclohexilo particularmente preferentes.

Cuando se usa el sufijo "eno" junto con un grupo cíclico, este pretende indicar que el grupo cíclico que se define en el presente documento tiene dos enlaces individuales como puntos de unión a otros grupos.

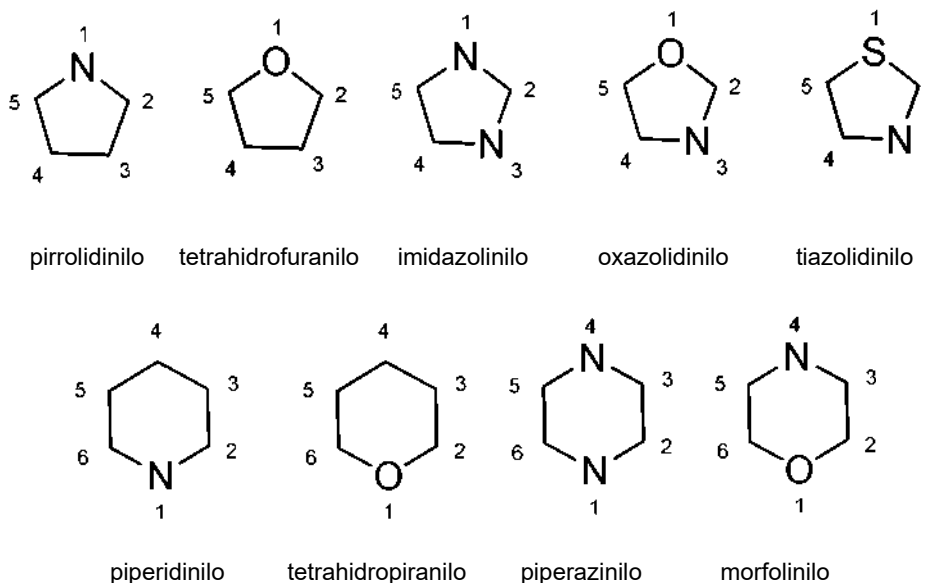
Por lo tanto, "cicloalquileno" se refiere en el presente documento a un birradical hidrocarbilo saturado homocíclico de Fórmula C_nH_{2n-2} . Algunos grupos cicloalquileno adecuados son grupos cicloalquileno C_{3-6} , preferentemente un cicloalquileno C_{3-5} (es decir 1,2-ciclopropileno, 1,1-ciclopropileno, 1,1-ciclobutileno, 1,2-ciclobutileno, 1,3-

ciclobutileno, 1,3-ciclopentileno, 1,2-ciclopentileno o 1,1-ciclopentileno), más preferentemente un cicloalquileo C₃₋₄ (es decir 1,3-ciclopropileno, 1,1-ciclopropileno, 1,1-ciclobutileno, 1,2-ciclobutileno).

Cuando al menos un átomo de carbono de un grupo cicloalquilo se reemplaza con un heteroátomo, el anillo resultante se denomina en el presente documento "heterocicloalquilo" o "heterociclilo".

Los términos "heterociclilo", "heterocicloalquilo" o "heterociclo", como se usan en el presente documento por sí mismos o como parte de otro grupo, se refieren a grupos cíclicos no aromáticos, completamente saturados o parcialmente insaturados (por ejemplo, monocíclico de 3 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o que contiene un total de 3 a 10 átomos en el anillo) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados entre átomos de nitrógeno, oxígeno y/o azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternarizados. Cualquiera de los átomos de carbono del grupo heterocíclico puede estar sustituido con oxo (por ejemplo piperidona, pirrolidinona). El grupo heterocíclico se puede unir en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos, cuando la valencia lo permita. Los anillos de los heterociclos de múltiples anillos pueden estar condensados, formando un puente y/o unidos a través de uno o más átomos espiránicos. Algunos grupos heterocíclicos a modo de ejemplo no limitante incluyen oxetanilo, piperidinilo, azetidino, 2-imidazolinilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, isoxazolinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, isotiazolidinilo, piperidinilo, 3H-indolilo, indolinilo, isoindolinilo, 2-oxopiperazinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, 2-pirazolinilo, 3-pirazolinilo, tetrahydro-2H-pirano, 2H-pirano, 4H-pirano, 3,4-dihidro-2H-pirano, 3-dioxolanilo, 1,4-dioxolanilo, 2,5-dioximidazolidinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, indolinilo, tetrahidropirano, tetrahidrofuranilo, tetrahydroquinolinilo, tetrahydroisoquinolin-1-ilo, tetrahydroisoquinolin-2-ilo, tetrahydroisoquinolin-3-ilo, tetrahydroisoquinolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilo, tiomorfolin-4-ilsulfóxido, tiomorfolin-4-ilsulfona, 1,3-dioxolanilo, 1,4-oxatiano, 1H-pirrolizino, tetrahydro-1,1-dioxotiofenilo, N-formilpiperazinilo, y morfolin-4-ilo.

Los átomos del anillo de los restos heterociclilo se enumeran basándose en el siguiente esquema



El término "arilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo hidrocarbilo aromático poliinsaturado, que tiene un anillo individual (es decir fenilo) o múltiples anillos aromáticos condensados conjuntamente (por ejemplo naftilo) o unidos covalentemente, que contienen por lo general de 5 a 12 átomos; preferentemente de 6 a 10, en los que al menos un anillo es aromático. El anillo aromático puede incluir opcionalmente de uno a dos anillos adicionales (cicloalquilo, heterociclilo o heteroarilo) condensados al mismo. Arilo también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados en el presente documento. Algunos ejemplos no limitantes de arilo comprenden fenilo, bifenililo, bifenilenilo, 5- o 6-tetralinilo, naftalen-1- o -2-ilo, 4-, 5-, 6- o 7-indenilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-acenaftilenilo, 3-, 4- o 5-acenaftenilo, 1- o 2-pentalenilo, 4- o 5-indanilo, 5-, 6-, 7- o 8-tetrahidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo, 1-, 2-, 3-, 4- o 5-pirenilo.

El término "arileno", como se usa en el presente documento, pretende incluir sistemas de anillos aromáticos carbocíclicos divalentes tales como fenileno, bifenilileno, naftileno, indenileno, pentalenileno, azulenileno y similares. Arileno también pretende incluir los derivados parcialmente hidrogenados de los sistemas carbocíclicos enumerados anteriormente. Algunos ejemplos no limitantes de tales derivados parcialmente hidrogenados son 1,2,3,4-

tetrahidronaftileno, 1,4-dihidronaftileno y similares.

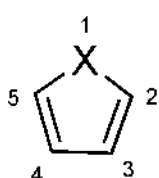
El término "aralquilo" o "aralquilo" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado donde un carbono se une a un anillo de arilo. Algunos ejemplos no limitantes de aralquilo comprenden bencilo, fenetilo, naftalen-1-ilo o naftalen-2-
ilmetilo. Cuando un grupo aralquilo está sustituido, el sustituyente o sustituyentes se unen en el grupo alquilo o en el
anillo de arilo. Un "aralquilo de x miembros" se refiere a un grupo alquilo lineal o ramificado donde un carbono se une
a un anillo de arilo de x miembros.

Cuando al menos un átomo de carbono de un grupo arilo se reemplaza con un heteroátomo, el anillo resultante se
denomina en el presente documento anillo de heteroarilo.

El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento por sí mismo o como parte de otro grupo, se refiere,
pero no se limita a, anillos o sistemas de anillos aromáticos de 5 a 12 átomos de carbono que contienen de 1 a 2
anillos que están condensados conjuntamente o unidos covalentemente, que contienen por lo general de 5 a 6
átomos; al menos uno de los cuales es aromático, en el que uno o más átomos de carbono de uno o más de estos
anillos se reemplaza con átomos de oxígeno, nitrógeno y/o azufre donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre
pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente
cuaternarizados. Tales anillos pueden estar condensados a un anillo de arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterociclilo.
Algunos ejemplos no limitantes de tal heteroarilo, incluyen: furanilo, tiofenilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo,
isoxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, oxatriazolilo, tiatriazolilo, piridinilo,
pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, oxazinilo, dioxinilo, tiazinilo, triazinilo, imidazo[2,1-b][1,3]tiazolilo, tieno[3,2- b]furanilo,
tieno[3,2-b]tiofenilo, tieno[2,3-d][1,3]tiazolilo, tieno[2,3-d]imidazolilo, tetrazolo[1,5-a]piridinilo, indolilo, indolizínilo,
isoindolilo, benzofuranilo, isobenzofuranilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, indazolilo, benzoimidazolilo, 1,3-
benzoxazolilo, 1,2-benzoisoxazolilo, 2,1-benzoisoxazolilo, 1,3-benzotiazolilo, 1,2-benzoisotiazolilo, 2,1-
benzotiazolilo, benzotriazolilo, 1,2,3-benzoxadiazolilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, 1,2,3-benzotiadiazolilo, 2,1,3-
benzotiadiazolilo, tienopiridinilo, purinilo, imidazo[1,2-a]piridinilo, 6-oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 6-
oxo-piridazin-1(6H)-ilo, 2-oxopiridin-1(2H)-ilo, 1,3-benzodioxolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinolinilo, quinazolinilo,
quinoxalinilo.

El término "heteroarileno", como se usa en el presente documento, indica sistemas de anillos heteroaromáticos
cíclicos divalentes que incluyen piridinileno y similares.

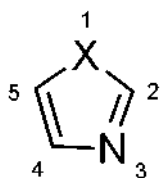
Los átomos del anillo de heteroarilo o los restos de heteroarileno se numeran según el siguiente esquema:



X se selecciona
entre: N, O o S

Ejemplos:

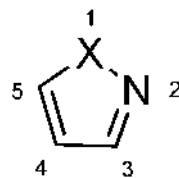
pirrolilo
furanilo
tiofenilo



X se selecciona
entre: N, O o S

Ejemplos:

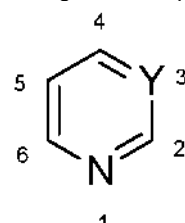
imidazolilo
oxazolilo
tiazolilo



X se selecciona
entre: N, O o S

Ejemplos:

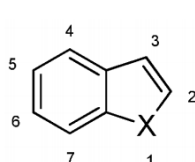
pirazolilo
isoxazolilo
isotiazolilo



Y se selecciona
entre: C, N

Ejemplos:

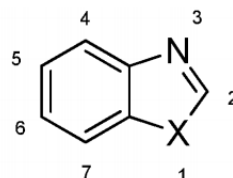
piridilo
pirimidinilo



X se selecciona
entre: N, O o S

Ejemplos:

indolilo
benzofuranilo
benzotiofenilo



X se selecciona
entre: N, O o S

Ejemplos:

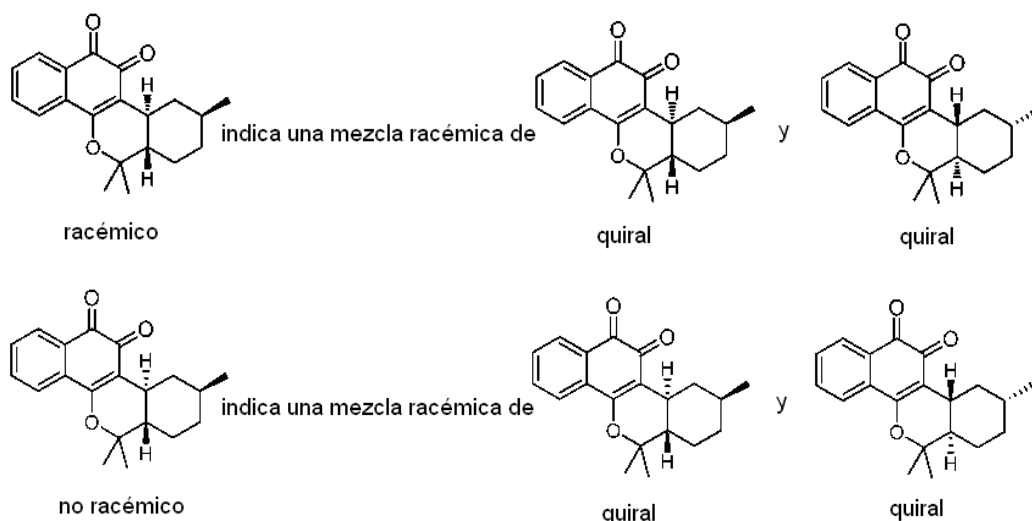
benzoimidazolilo
benzoxazolilo
benzotiazolilo

El término "alquilamino", como se usa el presente documento, indica un grupo amino sustituido con uno o dos grupos alquilo. Este incluye grupos monoalquilamino y dialquilamino.

Los compuestos de Fórmula I y las subfórmulas de los mismos pueden contener al menos un centro asimétrico y de ese modo pueden existir como diferentes formas estereoisoméricas. Por lo tanto, la presente invención incluye, siempre que no se especifique otra cosa, todos los posibles estereoisómeros e incluye no solo compuestos racémicos sino también enantiómeros individuales y sus mezclas no racémicas. Cuando un compuesto se desea como un estereoisómero individual, tal se puede obtener mediante síntesis estereoespecífica, mediante resolución del producto final o cualquier compuesto intermedio conveniente, o mediante métodos cromatográficos quirales que se conocen cada uno en la técnica. Se puede efectuar la resolución del producto final, un compuesto intermedio, o un material de partida mediante cualquier método adecuado conocido en la técnica. Véase, por ejemplo, Stereochemistry of Organic Compounds de E. L. Eliel, S. H. Wilen, y L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994), incorporado por referencia con respecto a la estereoquímica.

Los enlaces de un carbono asimétrico en los compuestos de la presente invención se pueden representar en el presente documento usando una línea continua (-), una línea en zigzag (), una cuña continua (), o una cuña punteada (). El uso de una línea continua para representar enlaces de un átomo de carbono asimétrico pretende indicar que se pretenden incluir todos los posibles estereoisómeros, a menos que quede claro en el contexto que se pretende un estereoisómero específico. El uso de una cuña continua o punteada para representar enlaces de un átomo de carbono asimétrico pretende indicar que solo se pretende incluir el estereoisómero mostrado.

Los compuestos de la invención también pueden contener más de un átomo de carbono asimétrico. En estos compuestos, el uso de una línea continua para representar enlaces de átomos de carbono asimétricos pretende indicar que se pretenden incluir todos los estereoisómeros posibles, a menos que quede claro en el contexto que se pretende un estereoisómero específico. Las cuñas continua y punteada también se usan para indicar estereoquímica relativa. A modo de ejemplo no limitante,



Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I incluyen las sales de adición de ácido y de base de los mismos. Algunas sales de adición de ácido se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Algunos ejemplos incluyen las sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrogenofosfato/dihidrogenofosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosilato, trifluoroacetato y xinofoato. Las sales de base adecuadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Algunos ejemplos incluyen las sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina, 2-(dietilamino)etanol, etanolamina, morfina, 4-(2-hidroxietil)morfina y cinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Las sales farmacéuticamente aceptables preferentes incluyen clorhidrato/cloruro, bromhidrato/bromuro, bisulfato/sulfato, nitrato, citrato, y acetato.

Cuando los compuestos de la invención contienen un grupo ácido así como un grupo básico, los compuestos de la invención también pueden formar sales internas, y tales compuestos están dentro del alcance de la invención.

Cuando los compuestos de la invención contienen un heteroátomo donador de hidrógeno (por ejemplo NH), la

invención también cubre las sales y/o los isómeros formados por transferencia de dicho átomo de hidrógeno a un grupo o átomo básico dentro de la molécula.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante uno o más de estos métodos:

(i) por reacción del compuesto de Fórmula I con el ácido deseado;

(ii) por reacción del compuesto de Fórmula I con la base deseada;

(iii) por retirada de un grupo protector lábil frente a ácidos o bases de un grupo precursor adecuado del compuesto de Fórmula I o por apertura de anillo de un precursor cíclico adecuado, por ejemplo, una lactona o lactama, usando el ácido deseado; o

(iv) por conversión de una sal del compuesto de Fórmula I en otra por reacción con un ácido apropiado o por medio de una columna de intercambio iónico adecuada.

Todas estas reacciones se llevan a cabo por lo general en solución. La sal puede precipitar de la solución y recogerse por filtración o se puede recuperar por evaporación del disolvente. El grado de ionización de la sal puede variar de completamente ionizado a casi no ionizado.

El término "solvato" se usa en el presente documento para describir un complejo molecular que comprende el compuesto de la invención y una o más moléculas de disolvente farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, etanol. El término "hidrato" se emplea cuando dicho disolvente es agua.

Todas las referencias a los compuestos de fórmula I incluyen las referencias a sales, solvatos, complejos de múltiples componentes y cristales líquidos de los mismos.

Los compuestos de la invención incluyen los compuestos de fórmula I como se ha definido anteriormente en el presente documento, incluyendo todos los polimorfos y hábitos cristalinos de los mismos, profármacos e isómeros de los mismos (incluyendo isómeros ópticos, geométricos y tautoméricos) y los compuestos de fórmula I marcados isotópicamente.

Además, aunque generalmente, con respecto a las sales de los compuestos de invención, son preferentes las sales farmacéuticamente aceptables, se debería indicar que la invención en su sentido más amplio también incluye sales farmacéuticamente no aceptables, que se pueden usar, por ejemplo, en el aislamiento y/o la purificación de los compuestos de la invención. Por ejemplo, se pueden usar sales formadas con ácidos o bases ópticamente activos para formar sales diastereoisoméricas que puedan facilitar la separación de isómeros ópticamente activos de los compuestos de Fórmula I anteriores.

La invención también cubre generalmente todos los profármacos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula I.

El término "profármaco", como se usa en el presente documento, significa los derivados farmacológicamente aceptables de los compuestos de fórmula I tales como ésteres cuyo producto de biotransformación *in vivo* es el fármaco activo. Los profármacos se caracterizan por un aumento de biodisponibilidad y se metabolizan fácilmente en los compuestos activos *in vivo*.

Dentro del significado de la invención, cualquier átomo de los compuestos de la invención puede estar presente como cualquiera de sus isótopos. En particular, cualquier átomo de hidrógeno puede ser tritio y cualquier radical F, I o Br puede ser. Realizaciones particulares de este aspecto de la invención son aquellas en las que el radioisótopo se selecciona entre ^{18}F , ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I , ^{75}Br , ^{76}Br , ^{77}Br u ^{82}Br . La realización más particular de este aspecto de invención es aquella en la que el radioisótopo es ^{123}I , ^{125}I , ^{131}I .

El término "cáncer" incluye tumores sólidos así como cánceres hematológicos.

La expresión agente anticancerígeno, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que reduce la proliferación y/o división, y/o estimula la muerte de las células que participan en el desarrollo del cáncer incluyendo células cancerosas.

La expresión agente antitumoral, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que reduce la proliferación y/o división de células tumorales, y/o estimula la muerte de células tumorales.

La expresión agente antiangiogénico, como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que reduce la proliferación y/o división de células endoteliales.

El término "paciente" se refiere a un animal de sangre caliente, más preferentemente un ser humano, que espera o recibe cuidado médico o es o será objeto de un procedimiento médico.

El término "humano" se refiere a un sujeto de ambos géneros y en cualquier estadio de desarrollo (es decir neonato, niño, infantil, adolescente, adulto).

Los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento", como se usan en el presente documento, pretenden incluir el alivio o la derogación de una afección o enfermedad y sus síntomas acompañantes.

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" (o de forma más sencilla "cantidad eficaz"), como se usa en el presente documento, indica la cantidad de agente activo o ingrediente activo (por ejemplo, modulador de GPR43) que es suficiente para conseguir el efecto terapéutico o profiláctico deseado en el individuo al que se administra.

El término "administración", o una variante del mismo (por ejemplo, "administrar"), indica proporcionar el agente activo o ingrediente activo (por ejemplo un modulador de GPR43), solo o como parte de una composición farmacéuticamente aceptable, al paciente en el que se va a tratar o prevenir la afección, síntoma, o enfermedad.

Por "farmacéuticamente aceptable" se pretende indicar que los ingredientes de la composición farmacéutica son compatibles entre sí y no perjudiciales para el paciente de los mismos.

La expresión "condiciones hipóxicas", como se usa en el presente documento, indica un contenido de oxígeno de un 1 % v/v o inferior en el entorno.

La presente invención se entenderá mejor por referencia los siguientes ejemplos. Se pretende que estos ejemplos sean representativos de realizaciones específicas de la invención, y no se pretende que sean limitantes del alcance de la invención.

Ejemplos químicos

Abreviaturas y acrónimos

Una lista completa de las abreviaturas usadas por los químicos orgánicos expertos habituales en la materia aparece en la guía The ACS Style Guide (tercera edición) o las Directrices para Autores del Journal of Organic Chemistry. Las abreviaturas contenidas en dichas listas, y todas las abreviaturas utilizadas por los químicos orgánicos expertos habituales en la materia se incorporan por la presente por referencia. Para los fines de la presente invención, los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 67ª Ed., 1986-87.

Más específicamente, cuando se usan las siguientes abreviaturas en la presente divulgación, tienen los siguientes significados:

s a: singlete ancho,

d: doblete,

td: triplete de doblete,

m: multiplete,

c: cuadruplete,

DCI-EM: espectroscopía de masas por ionización química directa,

dd: doblete de doblete,

RMN: resonancia magnética nuclear,

s: singlete,

t: triplete,

NHS: N-hidroxisuccinimida,

EDCI:

EtOAc: acetato de etilo,

PE: éter de petróleo,

DCM: diclorometano,

5 AcOH: ácido acético,

mol: mol(es),

mmol: milimol(es),

10 equiv.: equivalent(es),

ml: mililitro(s),

15 min.: minuto(s),

h: hora(s),

20 EDCI: 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil) carbodiimida,

THF: tetrahidrofurano.

Los rendimientos porcentuales informados en los siguientes ejemplos se basan en el componente de partida que se usó en la menor cantidad molar. Los líquidos y soluciones sensibles al aire y la humedad se transfirieron mediante una jeringa o cánula, y se introdujeron en los recipientes de reacción a través de un septo de caucho. Se usaron reactivos y disolventes de calidad comercial sin purificación adicional. Todas las temperaturas se informan sin corregir en grados Celsius (°C). Las estructuras de los compuestos de la presente invención se confirmaron usando uno o más de los siguientes procedimientos.

30 Se adquirieron espectros de RMN para cada compuesto y fueron consistentes con las estructuras mostradas.

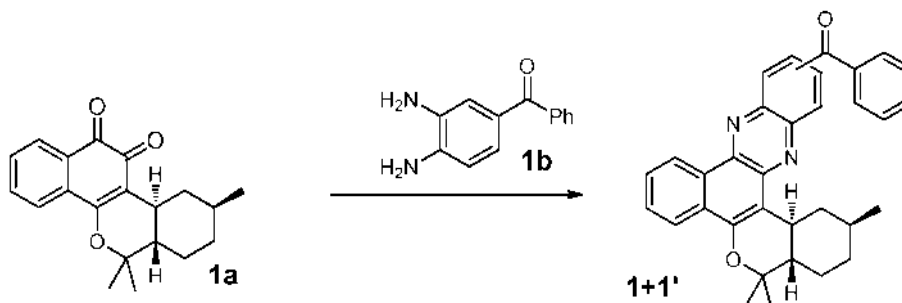
Se llevó a cabo espectroscopía RMN unidimensional de rutina en espectrómetros Bruker de 300 MHz y 500 MHz. Las muestras se disolvieron en disolventes deuterados. Los desplazamientos químicos δ se registraron en la escala de ppm (partes por millón) y se referencian con las señales de disolvente apropiadas, tal como 7,26 ppm para CDCl_3 para espectros ^1H .

Se llevaron a cabo análisis de masas en un espectrómetro de masas FinniganMat TSQ7000 o Thermo Scientific LTQ orbitrap XL.

40 Los disolventes, reactivos y materiales de partida se adquirieron en proveedores químicos bien conocidos.

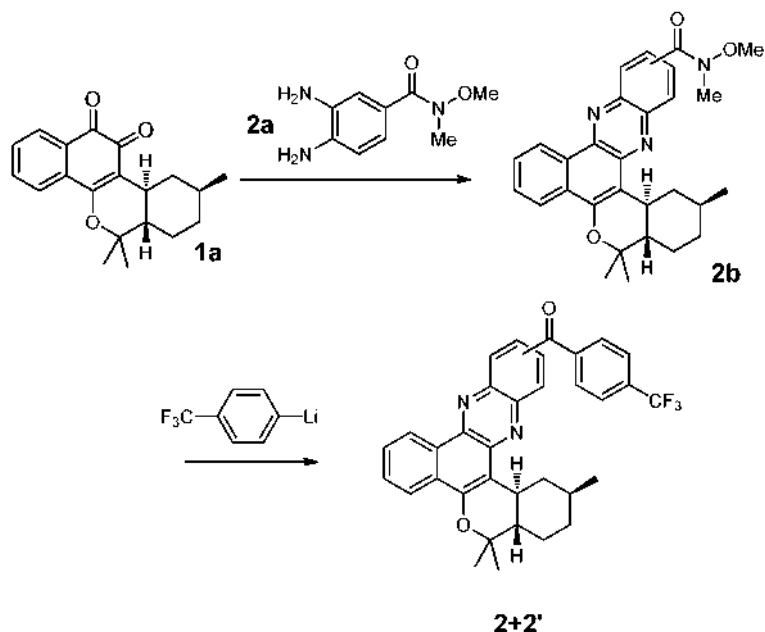
Los disolventes, reactivos y materiales de partida se adquirieron en proveedores químicos bien conocidos tales como, por ejemplo, Sigma Aldrich, Acros Organics, TCI Europe.

45 **Ejemplo 1:** compuestos **1** y **1'**



Una solución de la quinona **1a** (preparada como racémico (a menos que se indique otra cosa) de acuerdo con: J. Med. Chem. 2008, 51, 6761-6772) (62 mg, 0,2 mmol), la diamina **1b** (88 mg, 0,42 mmol, 2,1 equiv.) y acetato sódico (102 mg, 1,25 mmol, 6,3 equiv.) en 2,4 ml de ácido acético se agitó a 100 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con diclorometano. Después de procesamiento convencional, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc : 8/2). El producto se aisló en forma de una mezcla de los regioisómeros **1** y **1'** con un rendimiento de un 72 % (sólido de color amarillo).

[MH⁺]: 441,21.

Ejemplo 2: compuestos **2** y **2'****5** Síntesis de la amida de Weinreb **2b**:

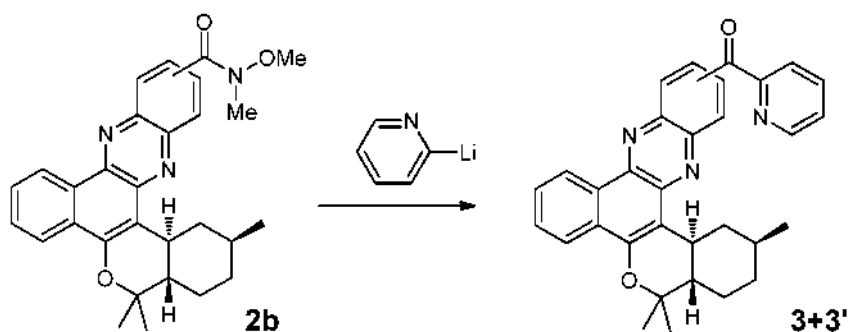
La diamina **2a** se preparó a partir de ácido 3,4-dinitrobenzoico de acuerdo con el procedimiento de la bibliografía (J. Org. Chem., 2006, 71, 125-134) (1. SOCl₂, 80 °C, 3 h. 2. CH₃ONHCH₃.HCl, piridina, CH₂Cl₂, 0 °C-25 °C, 3,5 h. 3. H₂, Pd al 5 %/C, MeOH, 25 °C, 3,5 h).

Una solución de la quinona **1a** (116 mg, 0,37 mmol), la diamina **2a** (153 mg, 0,78 mmol, 2,1 equiv.) y acetato sódico (210 mg, 2,35 mmol, 6,3 equiv.) en 5 ml de ácido acético se agitó a 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con diclorometano. Después de procesamiento convencional, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc : 9/3 a 8/22 a 7/3). El producto **2b** se aisló en forma de una mezcla de regioisómeros con un rendimiento de un 83 % (sólido de color amarillo-naranja).

Síntesis de los compuestos **2** y **2'**:

A una solución enfriada (-78 °C) de p-bromotrifluorometilbenceno (215 mg, 0,96 mmol, 3 equiv.) en 4 ml de THF destilado recientemente se añadieron gota a gota 1,25 ml de terc-butil litio 1,6 M (1,98 mmol, 6,2 equiv.). La solución se agitó durante 15 min y el matraz se transfirió a un baño de hielo. Se añadió la amida sólida **2b** (150 mg, 0,32 mmol, 1 equiv.) en una porción con flujo de argón y la solución se agitó durante dos horas a esta temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M y se extrajo con diclorometano. Después de procesamiento convencional, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/Et₂O : 9/1). El compuesto deseado se aisló en forma de una mezcla de regioisómeros con un rendimiento de un 35 %. Un regioisómero se pudo separar por cristalización en PE/CH₂Cl₂. Las aguas madre se concentraron y se cristalizaron en PE para proporcionar una muestra del segundo regioisómero.

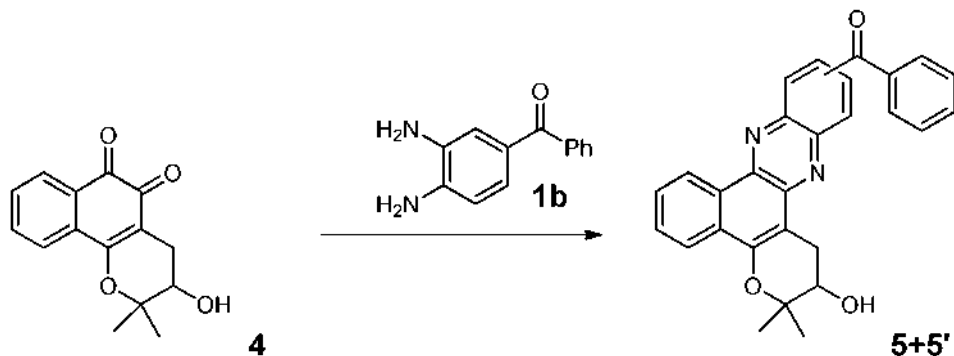
[MH⁺]: 555,54.

Ejemplo 3: compuestos **3** y **3'**

A una solución enfriada (-78 °C) de 2-bromopiridina (152 mg, 0,96 mmol, 3 equiv.) en 4 ml de THF destilado recientemente se añadieron gota a gota 1,25 ml de terc-butil litio 1,6 M (1,98 mmol, 6,2 equiv.). La solución se agitó durante 15 min y el matraz se transfirió a un baño de hielo. Se añadió la amida sólida 2b (150 mg, 0,32 mmol, 1 equiv.) en una porción con flujo de argón y la solución se agitó durante una hora a esta temperatura. La mezcla de reacción se inactivó con HCl 1 M y se extrajo con diclorometano. Después de procesamiento convencional, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/Et₂O : 8/2). Se aisló una mezcla de los regioisómeros 3 y 3' con un rendimiento de un 41 % (sólido de color amarillo).

[MH⁺]: 488,33.

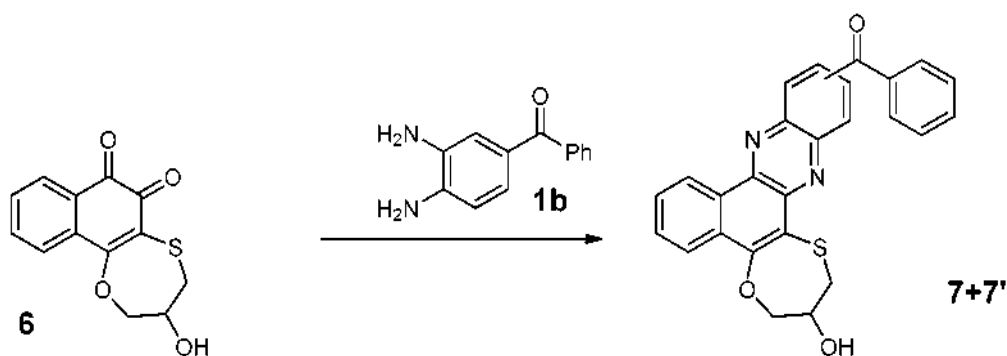
Ejemplo 4: compuestos 5 y 5'



Una suspensión de hidroxilapachona **4** (preparada de acuerdo con: *Tetrahedron Letters* 39 (1998) 8221-8224) (100 mg, 0,38 mmol), la diamina **1b** (172 mg, 0,81 mmol, 2,1 equiv.) y acetato sódico (197 mg, 2,44 mmol, 6,3 equiv.) en 4,6 ml de ácido acético se agitó 100 °C durante 4 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con diclorometano. Después de procesamiento convencional, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EOAc : 7/3). Se aisló una mezcla de los regioisómeros **5** y **5'** con un rendimiento de un 43 % (sólido de color amarillo).

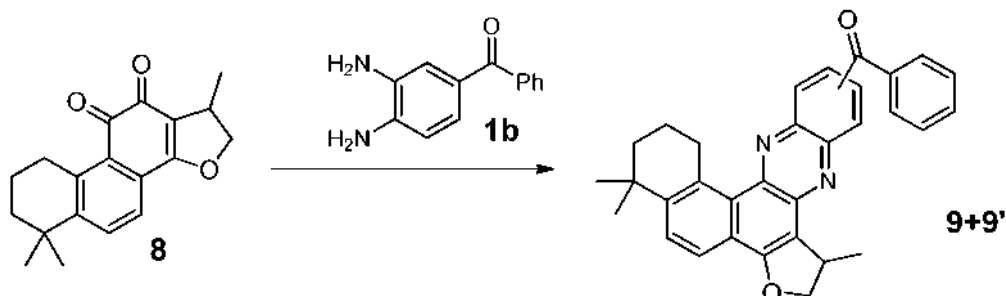
[MH⁺]: 435,37.

Ejemplo 5: compuestos 7 y 7'



Una solución de la quinona **6** (preparada de acuerdo con: documento de Patente W02009/051752 A1) (50 mg, 0,19 mmol), la diamina **1b** (85 mg, 0,4 mmol, 2,1 equiv.) y acetato sódico (100 mg, 1,2 mmol, 6,3 equiv.) en 3 ml de ácido acético se agitó 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con diclorometano. Después de procesamiento convencional, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc : 6/4). Se aisló una mezcla de los regioisómeros **7** y **7'** con un rendimiento de un 65 % (sólido de color amarillo).

[MH⁺]: 439.04.

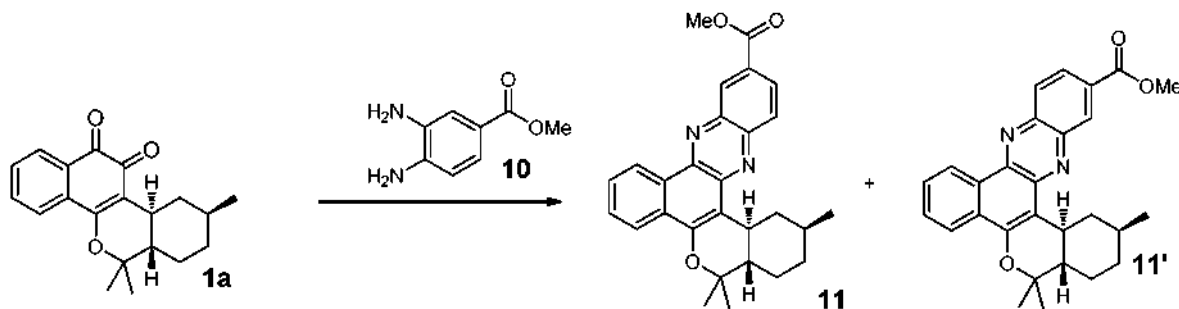
Ejemplo 6: compuestos **9** y **9'**

- 5 Una solución de la criptotansinona **8** (adquirida en Aldrich) (25 mg, 0,08 mmol), la diamina **1b** (38 mg, 0,17 mmol, 2,1 equiv.) y acetato sódico (43 mg, 0,53 mmol, 6,3 equiv.) en 1 ml de ácido acético se agitó 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con diclorometano. Después de procesamiento convencional, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc : 8/2). Los dos regioisómeros **9** y **9'** se separaron y se obtuvieron en forma de sólidos de color amarillo con rendimientos de un
- 10 51 % (isómero de primera elución) y un 35 % (isómero de segunda elución).

[MH⁺]: 473,22.

Ejemplo 7: compuestos **11** y **11'**

15



- Una solución de la quinona racémica **1a** (500 mg, 1,6 mmol), la diamina **10** (365 mg, 3,4 mmol, 2,1 equiv.) y acetato sódico (830 mg, 10 mmol, 6,3 equiv.) en 20 ml de ácido acético se agitó 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se extrajo con diclorometano. Después de procesamiento convencional, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc : 8/2). Se aisló una mezcla de los regioisómeros **11** y **11'** con un rendimiento de un 80 % (sólido de color amarillo).
- 20

- El sólido se solubilizó en una cantidad mínima de diclorometano y se añadió acetato de etilo a la solución. El diclorometano se eliminó mediante evaporación rotatoria con calentamiento y la solución se mantuvo a temperatura ambiente para permitir la cristalización. El sólido se filtró y proporcionó el regioisómero **11**. La operación se repitió con el filtrado hasta que el regioisómero minoritario se convirtió en el producto mayoritario según se midió mediante RMN ¹H. A continuación, el filtrado se concentró y se recogió en una cantidad mínima de diclorometano. Se añadió metanol y la solución de dos fases se mantuvo a temperatura ambiente para permitir la cristalización del segundo regioisómero **11'**.
- 25
- 30

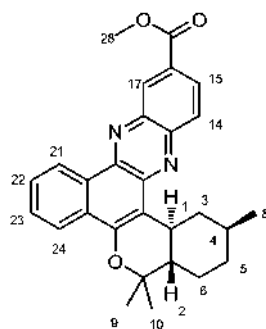
La síntesis también se llevó a cabo partiendo de los enantiómeros puros de citronelal (TCI). La mezcla de éster que surgió de (R)-(+)-citronelal se marcó como (R)-(**11** + **11'**) y la mezcla de éster que surgió de (S)-(-)-citronelal se marcó como (S)-(**11** + **11'**).

35

EM para ambos isómeros: [MH⁺]: 441,21.

Datos de RMN ¹H para el compuesto **11**:

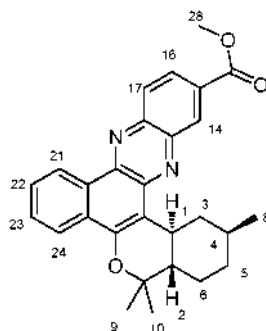
- La estructura se atribuyó mediante cristalografía de rayos X. Los cristales se obtuvieron mediante difusión lenta de pentano en una solución en THF del compuesto **11**.
- 40

**11**

- 5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,31 (m, 1H, H_{21}), 8,94 (s, 1H, H_{17}), 8,31 (m, 3H, H_{24} , H_{15} , H_{14}), 7,77 (m, 2H, H_{22} y H_{23}), 4,05 (s, 3H, H_{28}), 3,68 (d, $J = 12,4$ Hz, 1H, H_{3e}), 3,13 (td, $J = 10,9$, 2,4 Hz, 1H, H_1), 2,00 (s, 1H, H_4), 1,97 (m, 2H, H_{5a} y H_{6a}), 1,74 (td, $J = 11,3$ Hz, 1,56 Hz, 1H, H_2), 1,63 (s, 3H, H_9 o H_{10}), 1,26 (m, 5H, H_9 o H_{10} y H_{5a} y H_{6a}), 1,01 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H_8), 0,72 (c, $J = 11,5$ Hz, 1H, H_{3a}).

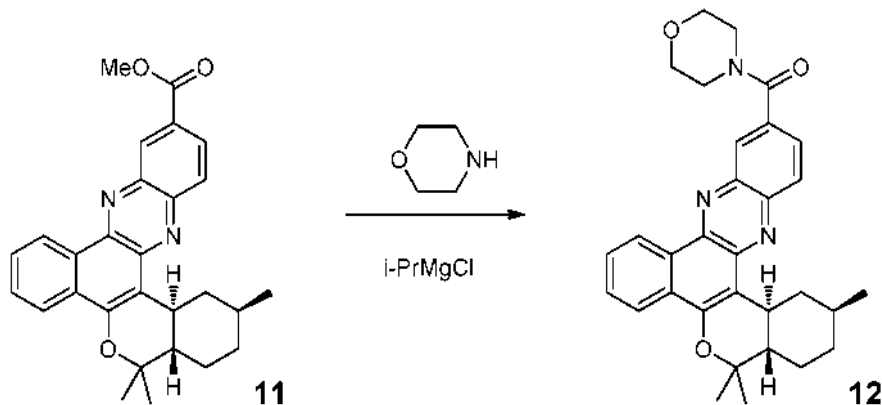
Datos de RMN ^1H para el compuesto 11'

- 10 La estructura se atribuyó mediante cristalografía de rayos X. Los cristales se obtuvieron mediante difusión lenta de metanol en una solución en diclorometano de 11'.

**11'**

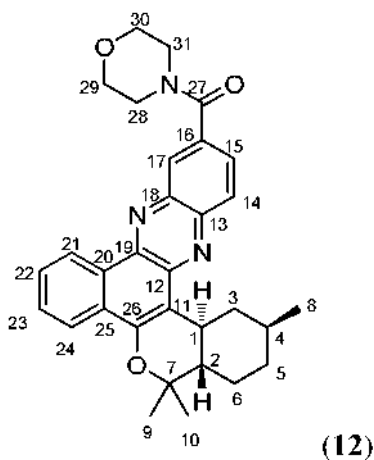
- 15 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,31 (m, 1H, H_{21}), 9,02 (d, $J = 1,7$ Hz, 0,8H, H_{14}), 8,94 (s, 0,2H, H_{14}), 8,31 (m, 3H, H_{24} , H_{17} , H_{16}), 7,78 (m, 2H, H_{22} y H_{23}), 4,04 (s, 3H, H_{28}), 3,69 (m, 1H, H_{3e}), 3,13 (td, $J = 10,9$, 2,5 Hz, 1H, H_1), 2,00 (s, 1H, H_4), 1,99 (m, 2H, H_{5a} y H_{6a}), 1,74 (t, $J = 11,3$ Hz, 1H, H_2), 1,63 (s, 3H, H_9 o H_{10}), 1,31 (m, 5H, H_9 o H_{10} y H_{5a} y H_{6a}), 0,99 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H_8), 0,72 (c, $J = 0,04$ Hz, 1H, H_{3a}).

Ejemplo 8: compuesto 12



- 25 A una solución enfriada (-20°C) del éster de fenazina **11** (75 mg, 0,19 mmol, 1 equiv.) en 2,5 ml de THF destilado recientemente en atmósfera de argón se añadió morfolina (27 μl , 0,3, 1,55 equiv.), seguido de 375 μl de cloruro de isopropil magnesio 1,55 M (0,58 mmol, 3 equiv.). La reacción se agitó a -20°C durante 1 h antes de interrumpirse con solución acuosa de cloruro de amonio. La extracción con dietil éter y el procesamiento convencional

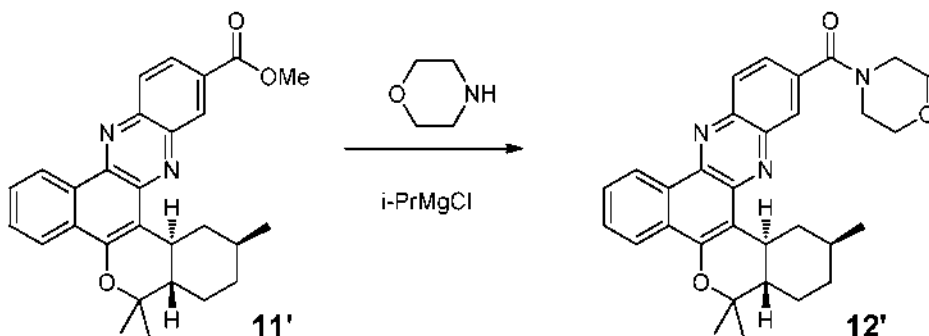
proporcionaron la amida en bruto que se purificó por filtración sobre un lecho corto de gel de sílice (PE/EtOAc : 8/2). La amida **12** se aisló en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento de un 98 %.



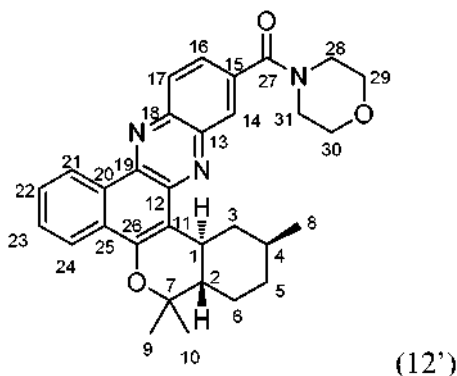
5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (m, 1H, H_{21}), 8,29 (m, 3H, H_{ar}), 7,78 (m, 3H, H_{ar}), 3,70 (m, 9H, $\text{H}_{3e}\text{H}_{28}\text{H}_{29}\text{H}_{30}\text{H}_{31}$), 3,12 (m, 1H, H_1), 1,99 (s, 1H, H_4), 1,96 (s, 2H, H_{5a} y H_{6a}), 1,73 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H, H_2), 1,62 (s, 3H, H_9 o H_{10}), 1,26 (m, 5H, H_9 o H_{10} y H_{5a} y H_{6a}), 0,98 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H_8), 0,70 (c, $J = 11,5$ Hz, 1H, H_{3a}).

10 $[\text{M}^+]$: 496,25.

Ejemplo 9: compuesto **12'**



15 Se llevó a cabo el mismo procedimiento que para el compuesto racémico **12** partiendo del éster racémico **11'** y proporcionó la amida **12'** con un rendimiento de un 98 %.

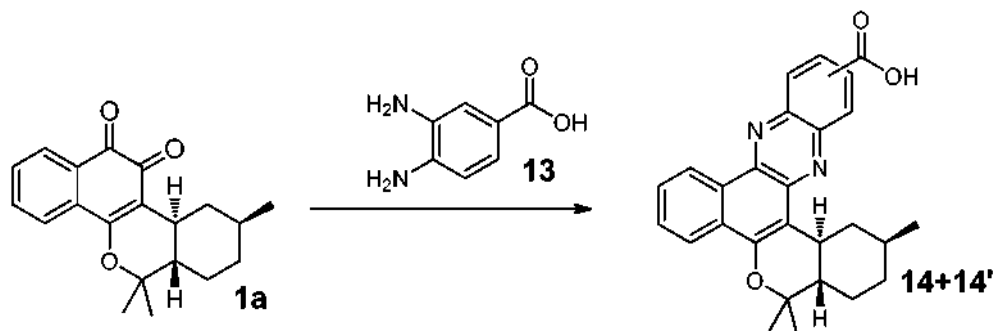


20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (m, 1H, H_{21}), 8,29 (m, 3H, H_{ar}), 7,77 (m, 3H, H_{ar}), 3,70 (m, 9H, $\text{H}_{3e}\text{H}_{28}\text{H}_{29}\text{H}_{30}\text{H}_{31}$), 3,11 (m, 1H, H_1), 1,97 (s, 1H, H_4), 1,94 (s, 2H, H_{5a} y H_{6a}), 1,71 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H, H_2), 1,61 (s, 3H, H_9 o H_{10}), 1,23 (m, 5H, H_9 o H_{10} y H_{5a} y H_{6a}), 0,97 (d, $J = 6,3$ Hz, 3H, H_8), 0,69 (c, $J = 11,5$ Hz, 1H, H_{3a}).

25 $[\text{M}^+]$: 496,25.

La síntesis también se llevó a cabo partiendo de los enantiómeros puros de citronelal (TCI). La mezcla de amidas que surgió de (R)-(+)-citronelal se marcó como (R)-(**12** + **12'**) y la mezcla de amidas que surgió de (S)-(-)-citronelal se marcó como (S)-(**12** + **12'**).

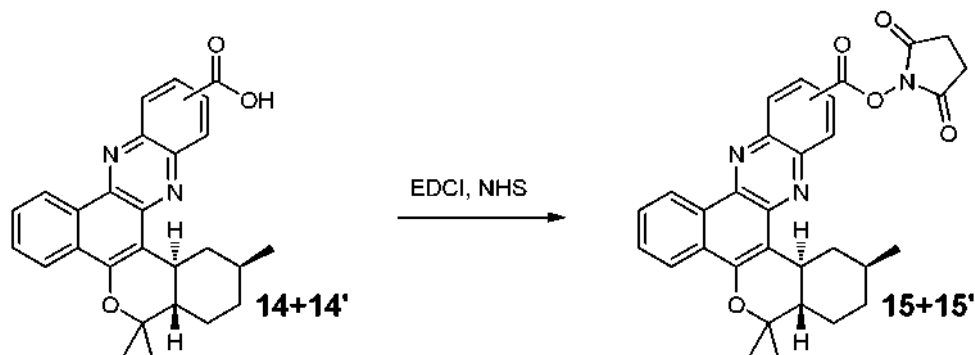
5 **Ejemplo 10:** compuestos **14** y **14'**



10 Una solución de la quinona **1a** (100 mg, 0,32 mmol), la diamina **13** (104 mg, 0,67 mmol, 2,1 equiv.) y acetato sódico (190 mg, 2,3 mmol, 6,3 equiv.) en 4 ml de ácido acético se agitó 100 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se enfrió y se concentró al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc/AcOH : 8/1,5/0,5). El producto se aisló en forma de una mezcla de regioisómeros con un rendimiento de un 92 % (sólido de color amarillo).

15 [MH⁺]: 427,25.

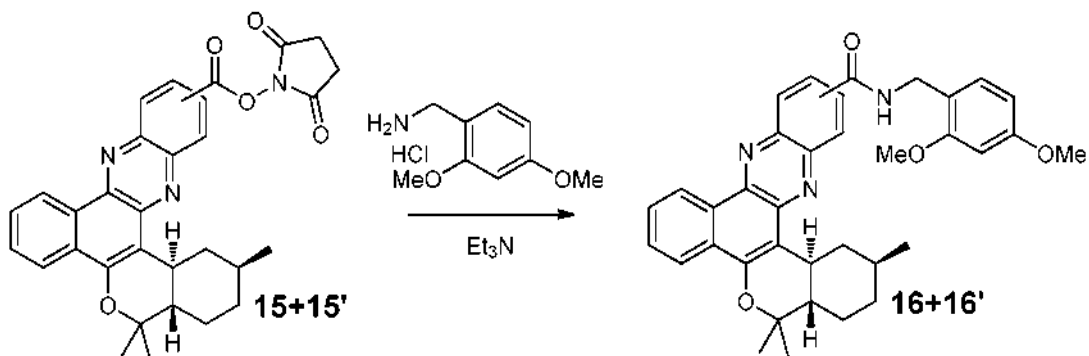
Ejemplo 11: compuestos **15** y **15'**



20 La mezcla de los ácidos **14** y **14'** (135 mg, 0,32 mmol) se suspendió en 12 ml de diclorometano con agitación. Se añadieron sucesivamente N-hidroxisuccinimida (36 mg, 0,32 mmol, 1 equiv.) y EDCI (60 mg, 0,32 mg, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 36 h. La mezcla de reacción se lavó con NaHCO₃ acuoso (5 %) y solución salina saturada. El procesamiento convencional proporcionaron el producto en bruto que se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (EP/EtOAc : 8/2). Los ésteres de NHS se aislaron en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento de un 97 %.

25 [MH⁺]: 524,09.

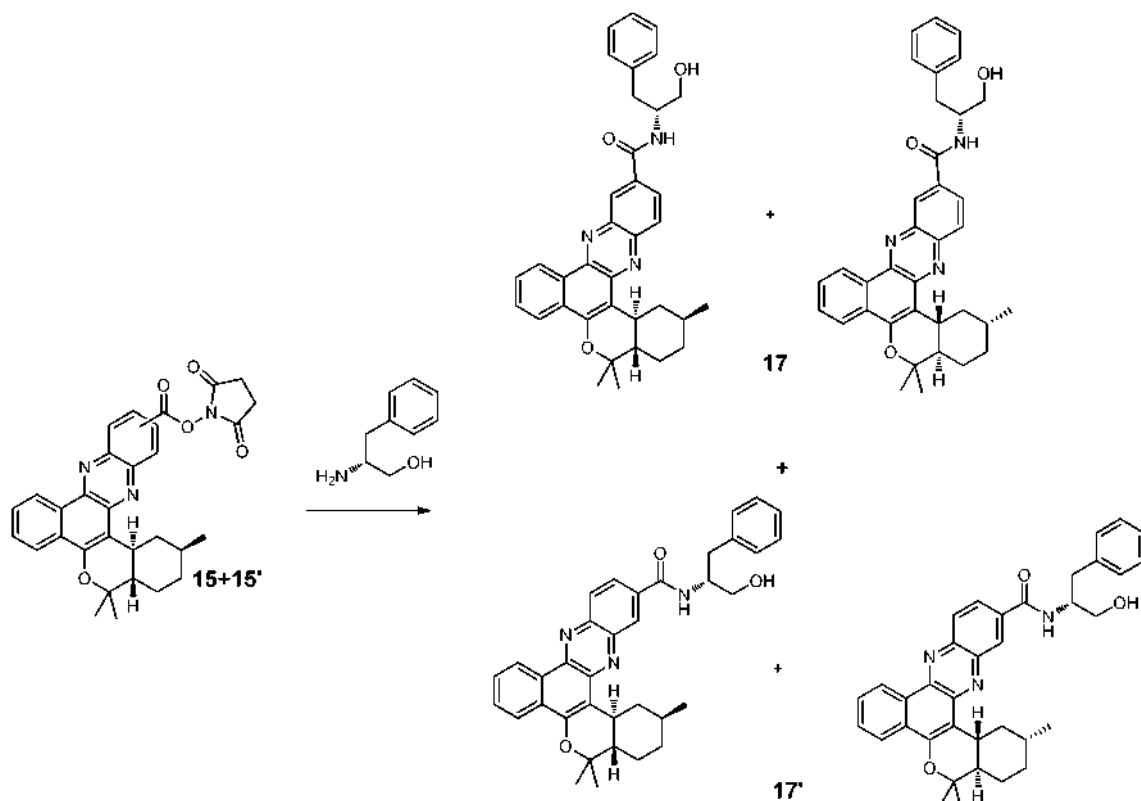
30

Ejemplo 12: compuestos **16** y **16'**

5 A una solución de los ésteres de NHS **15** y **15'** (80 mg, 0,15 mmol) en 3 ml de diclorometano se añadió clorhidrato de 2,4-dimetoxibencilamina sólido (31 mg, 0,15 mmol, 1 equiv.) Con agitación. Se añadió trietilamina (20 μ l, 0,15 mmol, 1 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, la mezcla en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc : 8/2). La mezcla de las amidas **16** y **16'** se aisló en forma de un aceite de color amarillo con un rendimiento de un 80 %.

10 [MH⁺]: 576.

La síntesis también se llevó a cabo partiendo de los enantiómeros puros de citronelal (TCI). La mezcla de amidas que surgió de (R)-(+)-citronelal se marcó como (R)-(**16** + **16'**) y la mezcla de amidas que surgió de (S)-(-)-citronelal se marcó como (S)-(**16** + **16'**).

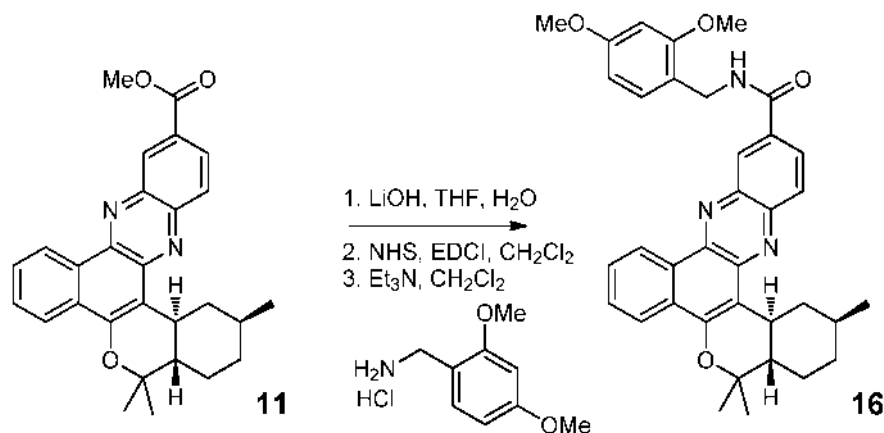
Ejemplo 13: compuestos **17** y **17'**:

20 A una solución de los ésteres de NHS **15** y **15'** (50 mg, 0,095 mmol) en 2 ml de diclorometano se añadió fenil alaninol (32 mg, 0,21 mmol, 2,2 equiv.) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Después de concentración, la amida en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc : 6/4). La mezcla de amidas **17** y **17'** se aisló en forma de un sólido de color amarillo con un rendimiento de un 83 %.

25 [MH⁺]: 560,28.

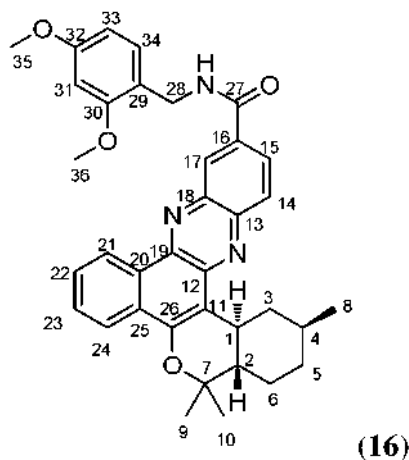
Procedimiento general para la síntesis de los regioisómeros puros: compuestos **16**, **16'**, **17** y **17'**

Ejemplo 14: compuesto **16**



Se solubilizan el éster **11** (120 mg, 0,31 mmol, 1 equiv.) y LiOH (702 mg, 16,7 mmol, 54 equiv.) en 18 ml de THF y 8 ml de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche y el THF se evaporó al vacío. La fase acuosa se hizo ácida con HCl 1 M y el ácido se extrajo con diclorometano/THF. Después de procesamiento convencional, el ácido en bruto se usó en la etapa de activación siguiente del procedimiento descrito anteriormente para producir el éster de NHS puro **15**. La condensación con clorhidrato de 2,4-dimetoxi bencilamina y trietilamina en diclorometano proporcionó la amida pura **16**.

Datos para el compuesto **16**:



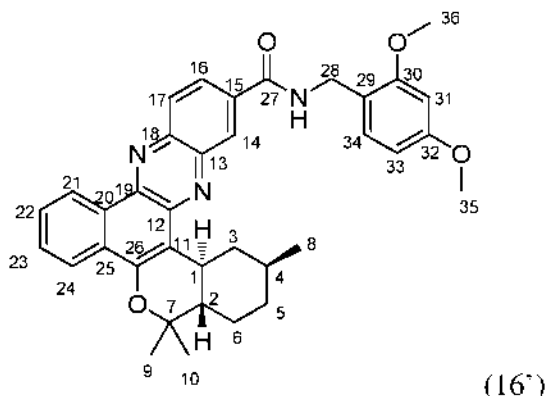
RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,29 (m, 1H, H₂₁), 8,56 (d, *J* = 1,7 Hz, 1H, H₁₇), 8,28 (m, 2H, H₁₄ y H₂₄), 8,14 (dd, *J* = 8,8, 1,9 Hz, 1H, H₁₅), 7,75 (m, 2H, H₂₂ y H₂₃), 7,32 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H, H₃₄), 6,93 (t, *J* = 5,4 Hz, 1H, NH), 6,47 (m, 2H, H₃₃ y H₃₁), 4,67 (m, 2H, H₂₈), 3,88 (s, 3H, H₃₅ o H₃₆), 3,81 (s, 3H, H₃₅ o H₃₆), 3,65 (d, *J* = 12,1 Hz, 1H, H_{3e}), 3,10 (td, *J* = 10,8, 2,4 Hz, 1H, H₁), 1,99 (s, 1H, H₄), 1,95 (s, 2H, H_{5a} y H_{6a}), 1,72 (t, *J* = 10,6 Hz, 1H, H₂), 1,62 (s, 3H, H₉ o H₁₀), 1,25 (m, 5H, H₉ o H₁₀ y H_{5a} y H_{6a}), 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 3H, H₈), 0,71 (c, *J* = 11,5 Hz, 1H, H_{3a}).

[M⁺]: 576.

Ejemplo 15: compuesto **16'**

Un procedimiento análogo partiendo del éster **11'** proporcionó el isómero de amida pura **16'**.

Datos para el compuesto **16'**:



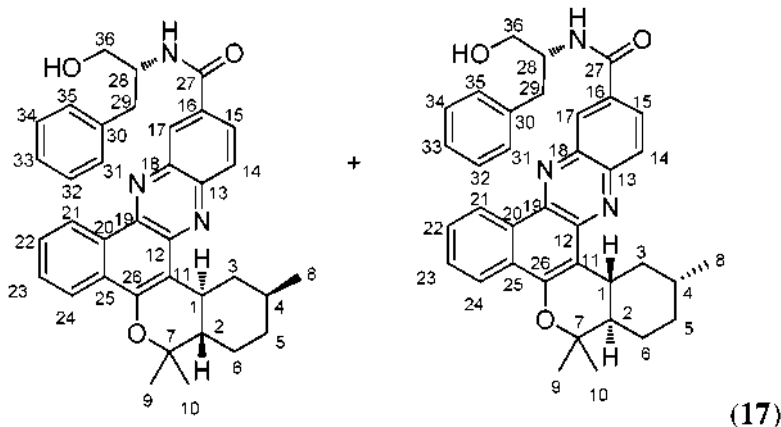
- 5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,29 (m, 1H, H_{21}), 8,56 (s, 1H, H_{14}), 8,24 (m, 3H, H_{16} , H_{17} y H_{24}), 7,76 (m, 2H, H_{22} y H_{23}), 7,34 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H_{34}), 6,89 (t, $J = 5,4$ Hz, 1H, NH), 6,49 (m, 2H, H_{33} y H_{31}), 4,67 (d, $J = 2,77$ Hz, 2H, H_{27}), 3,91 (s, 3H, H_{35} o H_{36}), 3,82 (s, 3H, H_{35} o H_{36}), 3,66 (t, $J = 12,1$ Hz, 1H, H_{3e}), 3,12 (td, $J = 10,8$, 2,4 Hz, 1H, H_1), 1,99 (s, 1H, H_4), 1,95 (s, 2H, H_{5a} y H_{6a}), 1,72 (t, $J = 10,6$ Hz, 1H, H_2), 1,62 (s, 3H, H_9 o H_{10}), 1,27 (m, 5H, H_9 o H_{10} y H_{5a} y H_{6a}), 0,99 (d, $J = 6,4$ Hz, 3H, H_8), 0,71 (c, $J = 11,5$ Hz, 1H, H_{3a}).

[MH^+]: 576.

Ejemplo 16: compuesto **17**

- 15 Se usó un procedimiento análogo para preparar los compuestos regioisómeros puros **17** partiendo del correspondiente éster **11** y **11'** y fenil alaninol:

Datos para el compuesto **17**:



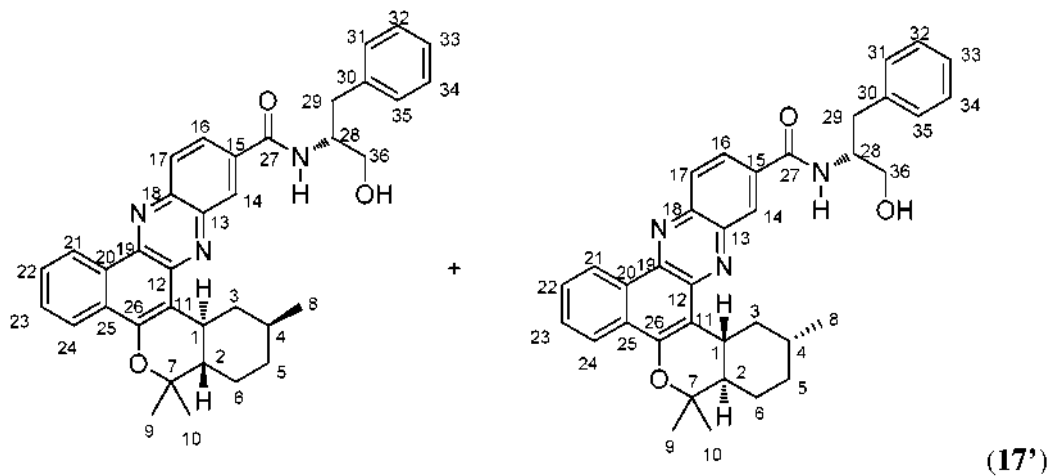
- 20 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,24 (m, 1H, H_{21}), 8,43 (dd, $J = 5,9$, 1,4 Hz, 1H, H_{17}), 8,27 (m, 2H, H_{14} , H_{24}), 8,04 (m, 1H, H_{15}), 7,74 (m, 2H, H_{22} y H_{23}), 7,34 (m, 4H, H_{31} , H_{32} , H_{34} y H_{35}), 7,28 (m, 1H, H_{33}), 6,72 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H, NH), 4,49 (m, 1H, N_{28}), 3,82 (m, 2H, C_{36}), 3,64 (d, $J = 12,0$ Hz, 1H, H_{3e}), 3,12 (m, 3H, H_{29} y H_1), 2,89 (s, 1H, OH), 1,98 (m, 3H, H_4 , H_{5a} y H_{6a}), 1,74 (t, $J = 11,0$ Hz, 1H, H_2), 1,63 (s, 3H, H_9 o H_{10}), 1,30 (m, 5H, H_9 o H_{10} y H_{5a} y H_{6a}), 1,03 (d, $J = 6,1$ Hz, 3H, H_8), 0,74 (c, $J = 11,4$ Hz, 1H, H_{3a}).

[MH^+]: 560,28.

30 Ejemplo 17: compuesto **17'**

Se usó un procedimiento análogo para preparar los compuestos regioisómeros puros **17** partiendo del correspondiente éster **11** y **11'** y fenil alaninol:

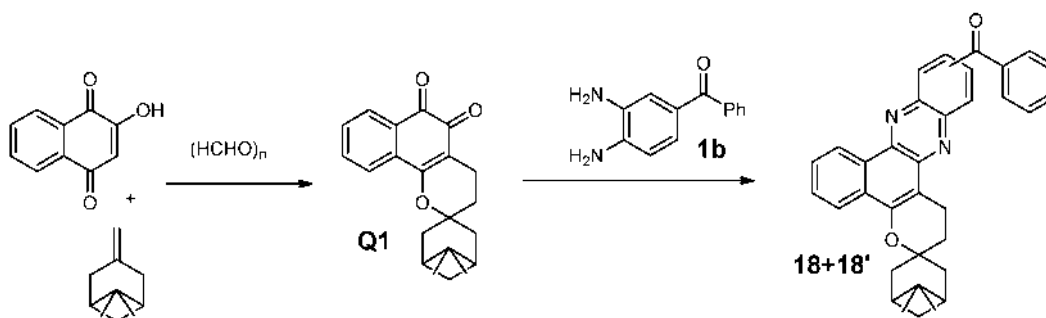
Datos para el compuesto **17'**:



5 RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ 9,16 (m, 1H, H_{21}), 8,51 (s, 0,7H, H_{14}), 8,43 (d, $J = 7,3$ Hz, 0,3H, H_{14}), 8,26 (m, 1H, H_{24}), 8,08 (m, 2H, H_{16} y H_{17}), 7,71 (m, 2H, H_{22} y H_{23}), 7,32 (d, $J = 4,0$ Hz, 4H, H_{31} , H_{32} , H_{34} y H_{35}), 7,25 (m, 1H, H_{33}), 6,90 (m, 1H, NH), 4,50 (m, 1H, H_{28}), 3,83 (m, 2H, H_{36}), 3,64 (d, $J = 11,6$ Hz, 1H, H_{3e}), 3,25 (s, 1H, OH), 3,09 (m, 3H, H_{29} y H_1), 1,99 (s, 1H, H_4), 1,96 (s, 2H, H_{5a} y H_{6a}), 1,70 (m, 1H, H_2), 1,62 (s, 3H, H_9 o H_{10}), 1,3 (m, 5H, H_9 o H_{10} y H_{5a} y H_{6a}), 1,00 (m, 3H, H_8), 0,71 (m, 1H, H_{3a}).

10 $[\text{MH}^+]$: 560,28.

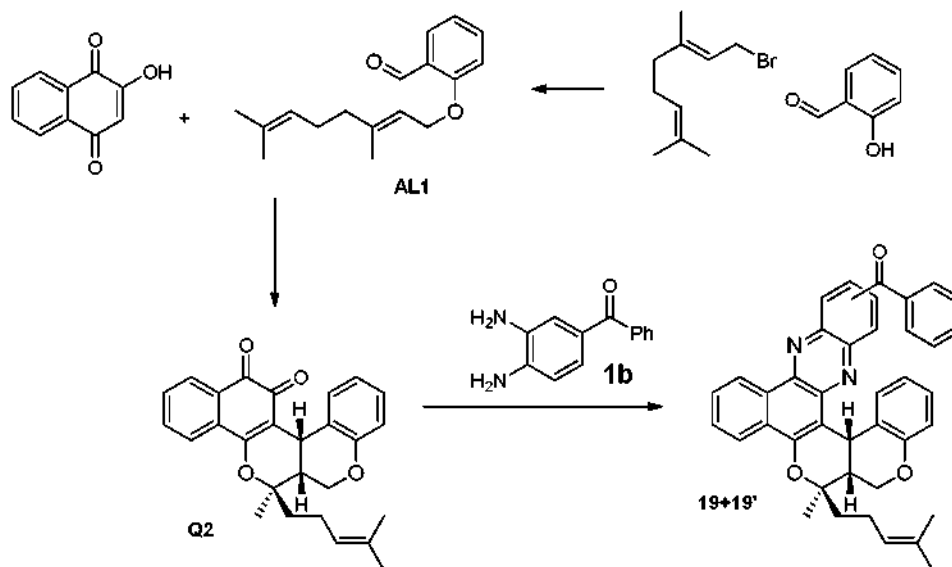
Ejemplo 18: compuestos **18** y **18'**



15 La quinona **Q1** se preparó por condensación de hidroxi-naftoquinona, paraformaldehído y beta-pineno de acuerdo con un procedimiento análogo descrito en Biorg. Med. Chem., 2008, 16, 1328-1336. La condensación con la diamina **1b** se llevó a cabo de acuerdo con un procedimiento similar usado para la preparación de **1 + 1'** para producir una

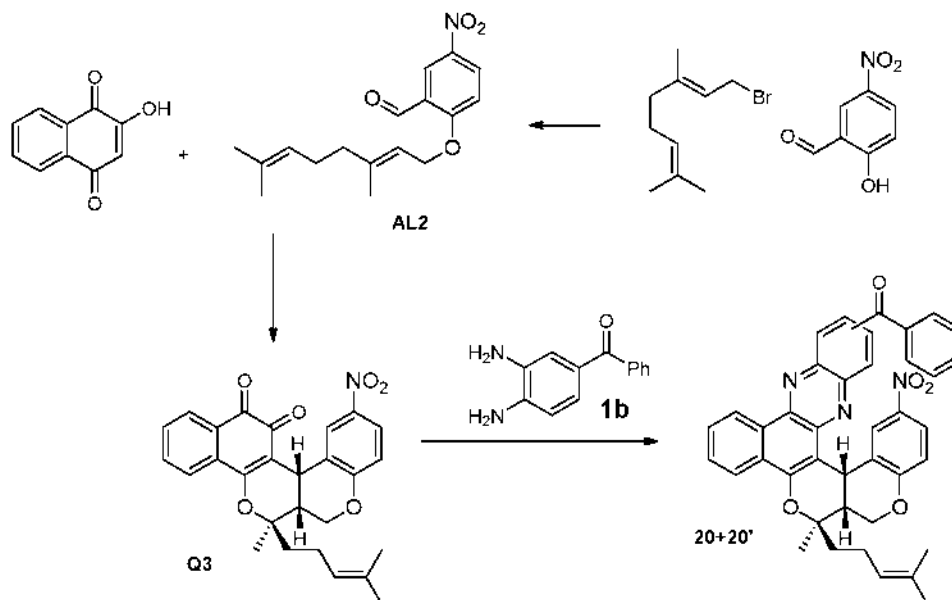
20 mezcla de los compuestos **18** y **18'**.

$[\text{MH}^+]$: 499,27.

Ejemplo 19: compuestos **19** y **19'**

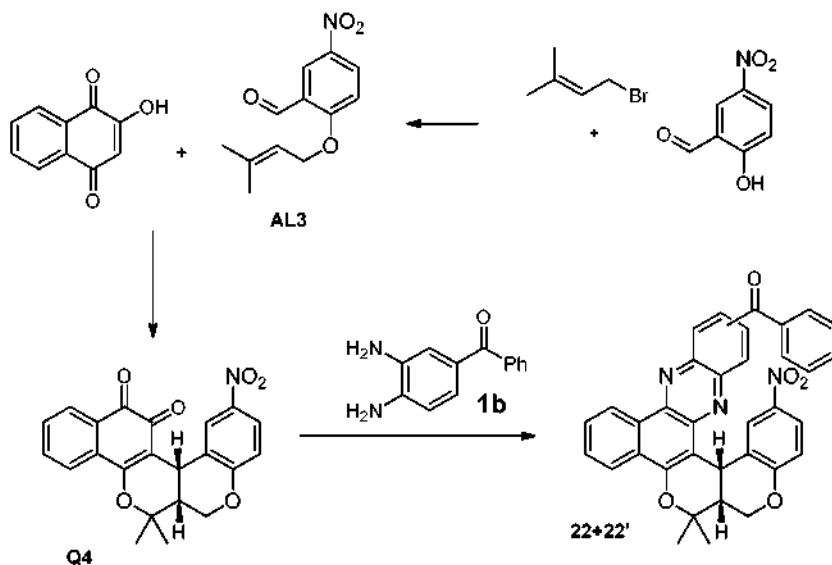
- 5 La quinona **Q2** se preparó por condensación de hidroxi-naftoquinona y el aldehído **AL1** de acuerdo con el procedimiento general descrito en J. Med. Chem., 2008, 51, 6761-6772. El aldehído de partida se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron, 2009, 65, 101-108 por condensación del bromuro de geranilo y aldehído salicílico. La condensación con la diamina **1b** se llevó a cabo de acuerdo con un procedimiento similar usado para la preparación de **1 + 1'** para producir una mezcla de los compuestos **19** y **19'**.

10 [MH⁺]: 591,14.

Ejemplo 20: compuestos **20** y **20'**

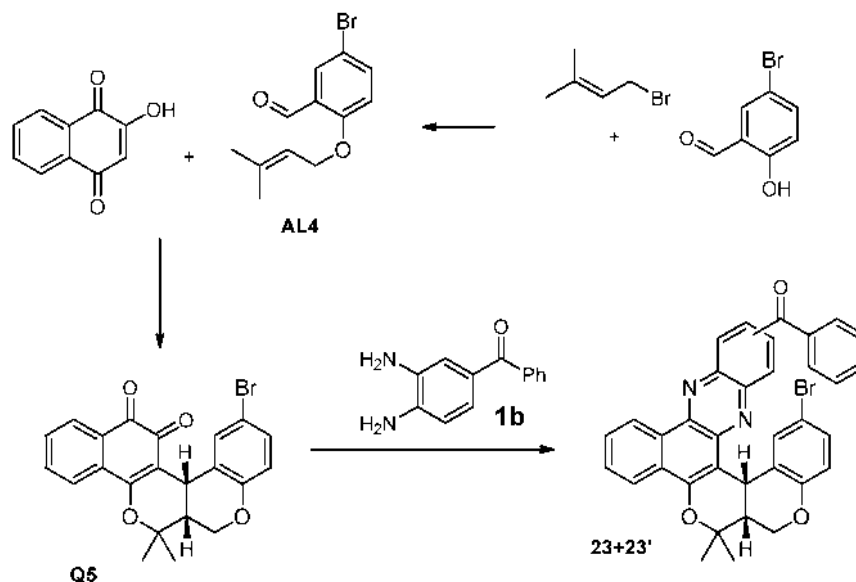
15 La quinona **Q3** se preparó por condensación de hidroxi-naftoquinona, y el aldehído **AL2** de acuerdo con el procedimiento general descrito en J. Med. Chem., 2008, 51, 6761-6772. El aldehído de partida se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron, 2009, 65, 101-108 por condensación de bromuro de geranilo y aldehído 3-nitro-salicílico. La condensación con la diamina **1b** se llevó a cabo de acuerdo con un procedimiento similar usado para la preparación de **1 + 1'** para producir una mezcla de los compuestos **20** y **20'**.

20 [MH⁺]: 635,40.

Ejemplo 21: compuestos **22** y **22'**

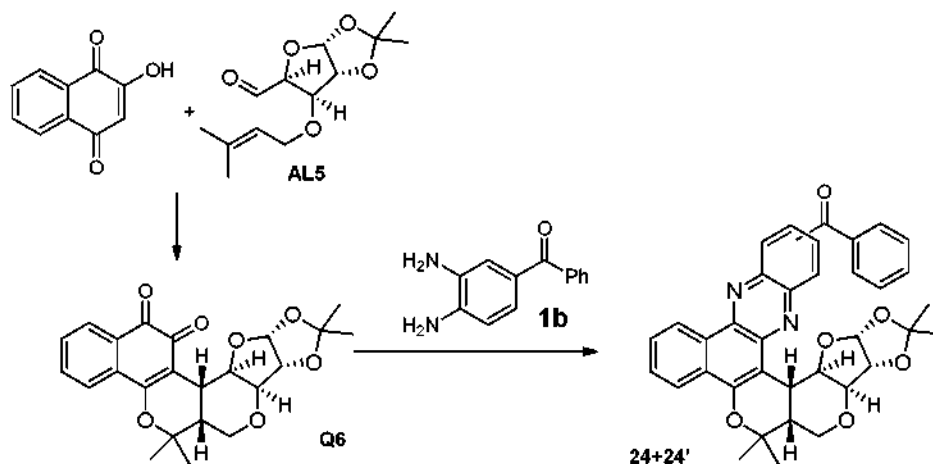
La quinona **Q4** se preparó por condensación de hidroxi-naftoquinona, y el aldehído **AL3** de acuerdo con el procedimiento general descrito en J. Med. Chem., 2008, 51, 6761-6772. El aldehído de partida se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron, 2009, 65, 101-108 por condensación de bromuro de metalilo y aldehído 3-nitro-salicílico. La condensación con la diamina **1b** se llevó a cabo de acuerdo con un procedimiento similar usado para la preparación de **1 + 1'** para producir una mezcla de los compuestos **22** y **22'**.

[MH⁺]: 568,05.

Ejemplo 22: compuestos **23** y **23'**

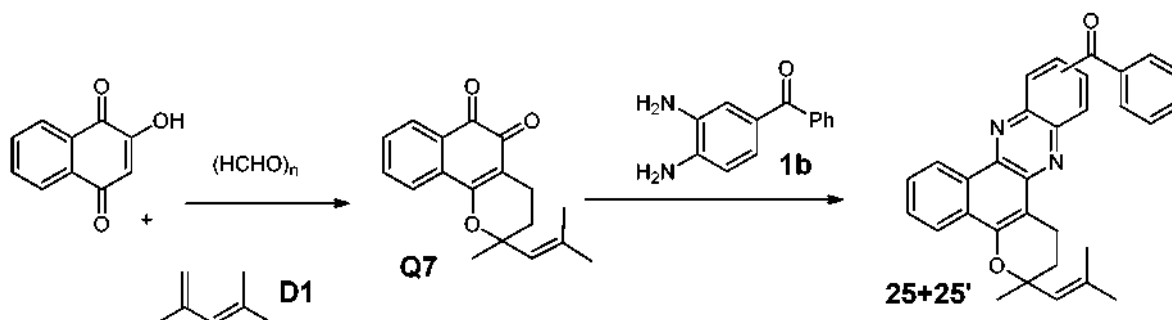
La quinona **Q5** se preparó por condensación de hidroxi-naftoquinona, y el aldehído **AL4** de acuerdo con el procedimiento general descrito en J. Med. Chem., 2008, 51, 6761-6772. El aldehído de partida se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en Tetrahedron, 2009, 65, 101-108 por condensación de bromuro de metalilo y aldehído 3-bromo-salicílico. La condensación con la diamina **1b** se llevó a cabo de acuerdo con un procedimiento similar usado para la preparación de **1 + 1'** para producir una mezcla de los compuestos **23** y **23'**.

[MH⁺]: 601,08.

Ejemplo 23: compuestos **24** y **24'**

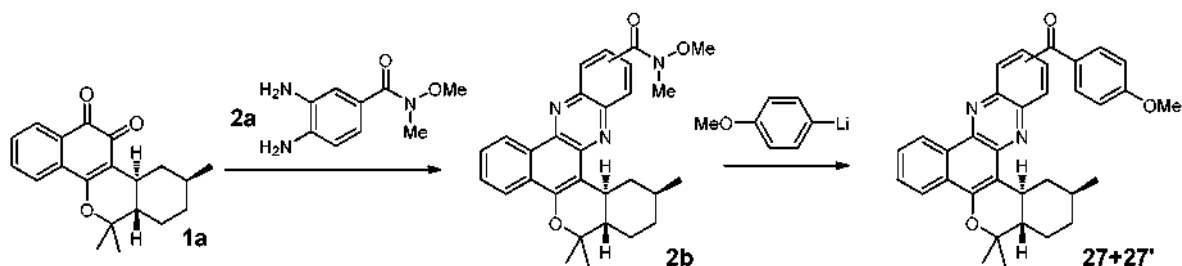
- 5 La quinona **Q6** se preparó por condensación de hidroxi-naftoquinona, y el aldehído **AL5** de acuerdo con un procedimiento similar descrito en Tetrahedron Lett., 2004, 45, 3493-3497. La condensación con la diamina **1b** se llevó a cabo de acuerdo con un procedimiento similar usado para la preparación de **1 + 1'** para producir una mezcla de los compuestos **24** y **24'**.

10 $[MH^+]$: 589,20.

Ejemplo 24: compuestos **25** y **25'**

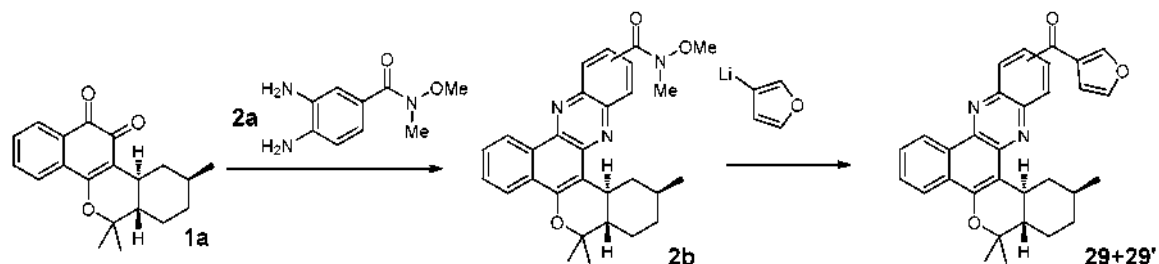
- 15 La quinona **Q7** se preparó por condensación de hidroxi-naftoquinona, paraformaldehído y el dieno **D1** de acuerdo con un procedimiento análogo descrito en Biorg. Med. Chem., 2008, 16, 1328-1336. La condensación con la diamina **1b** se llevó a cabo de acuerdo con un procedimiento similar usado para la preparación de **1 + 1'** para producir una mezcla de los compuestos **25** y **25'**.

20 $[MH^+]$: 459,06.

Ejemplo 25: compuestos **27** y **27'**

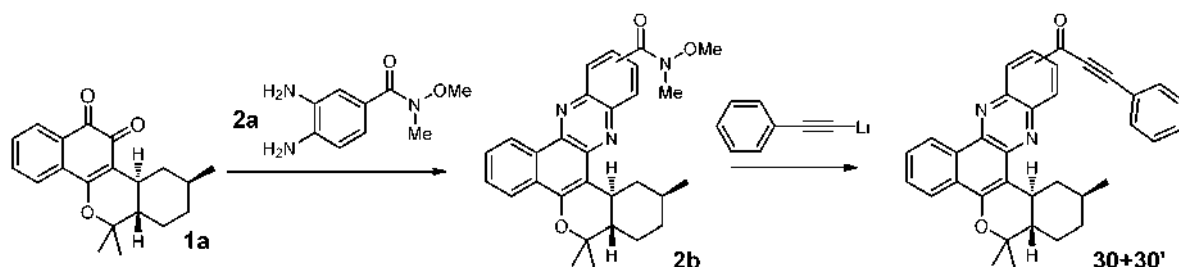
- 25 Se usó el procedimiento general usado para la preparación de **2 + 2'** para la preparación de **27 + 27'** partiendo de la amida de Weinreb **2b** y p-metoxi fenil litio (preparado por transmetalación del correspondiente bromuro con n-butil litio en THF).

30 $[MH^+]$: 517,27.

Ejemplo 26: compuestos **29** y **29'**

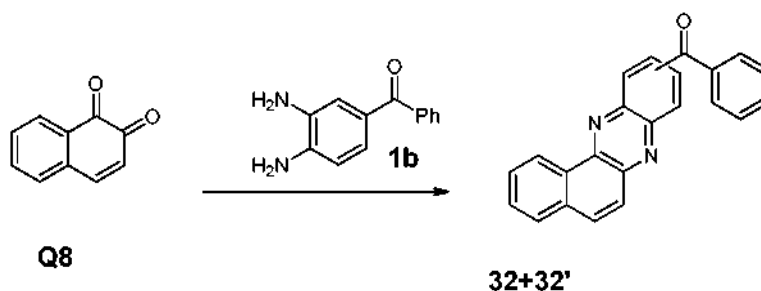
- 5 Se usó el procedimiento general usado para la preparación de **2 + 2'** para la preparación de **29 + 29'** partiendo de la amida de Weinreb **2b** y 3-furil litio (preparado por transmetalación del correspondiente bromuro con n-butil litio en THF).

[MH⁺]: 477,37.

Ejemplo 27: compuestos **30** y **30'**

- 15 Se usó el procedimiento general usado para la preparación de **2 + 2'** para la preparación de **30 + 30'** partiendo de la amida de Weinreb **2b** y fenil acetilida de litio (preparado por reacción de fenil acetileno y n-butil litio en THF).

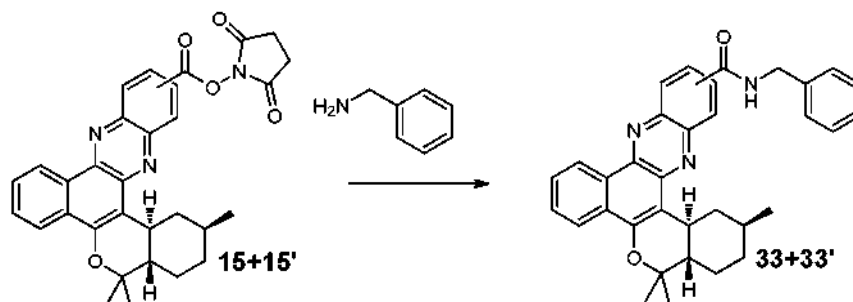
[MH⁺]: 511,19.

Ejemplo 28: compuestos **32** y **32'**

- 25 Se llevó a cabo la condensación de 1,2-naftoquinona **Q8** (TCI Europe) disponible en el mercado con diamina **1b** de acuerdo con un procedimiento similar usado para la preparación de **1 + 1'** para producir una mezcla de los compuestos **32** y **32'**.

[MH⁺]: 335,31.

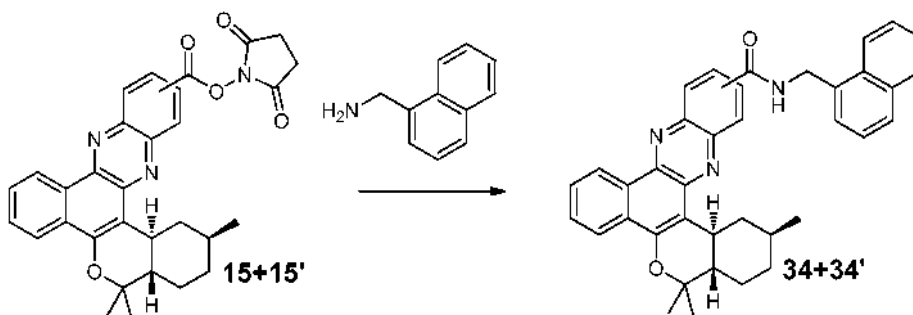
Ejemplo 29: compuestos **33** y **33'**



- 5 La mezcla de los regioisómeros **33** y **33'** se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para los compuestos **16** y **16'** partiendo de los ésteres de NHS **15** y **15'** y bencilamina.

[MH⁺]: 516,2.

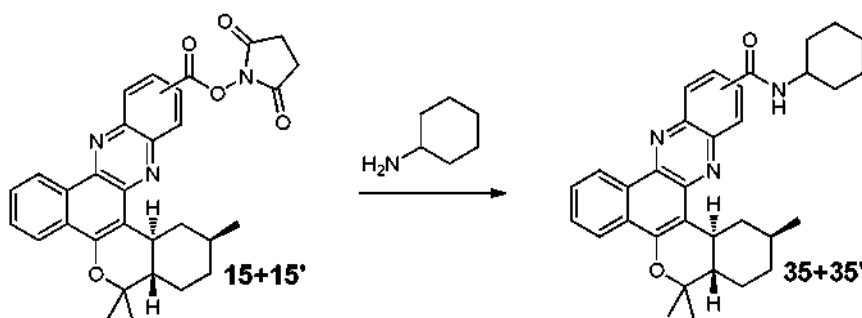
10 **Ejemplo 30:** compuestos **34** y **34'**



- 15 La mezcla de los regioisómeros **34** y **34'** se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para los compuestos **16** y **16'** partiendo de los ésteres de NHS **15** y **15'** y 2-naftilmetilamina.

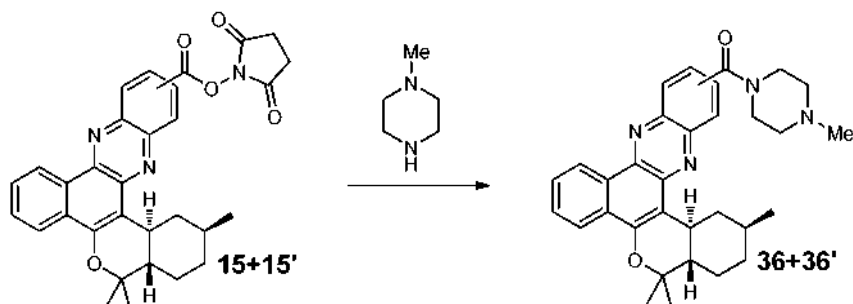
[MH⁺]: 565,7.

20 **Ejemplo 31:** compuestos **35** y **35'**



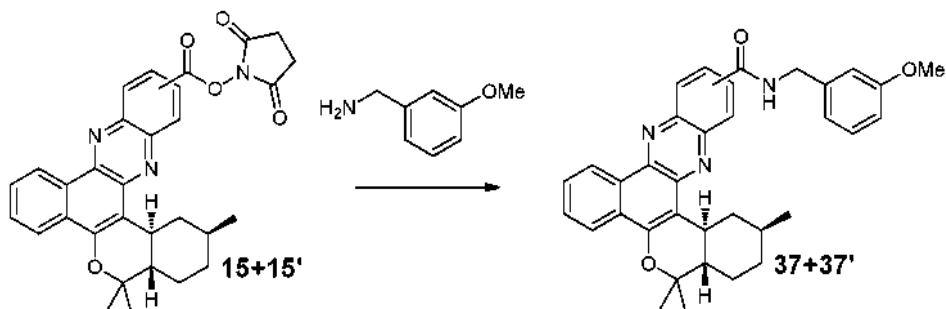
- 25 La mezcla de los regioisómeros **35** y **35'** se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para los compuestos **16** y **16'** partiendo de los ésteres de NHS **15** y **15'** y ciclohexilamina.

[MH⁺]: 507,04.

Ejemplo 32: compuestos **36** y **36'**

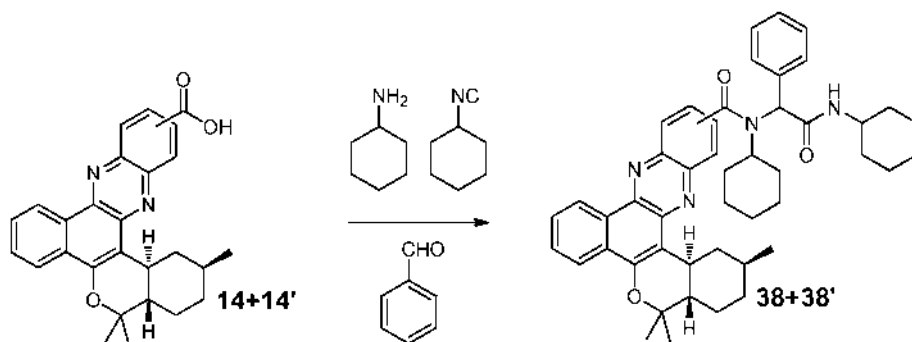
- 5 La mezcla de los regioisómeros **36** + **36'** se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para los compuestos **16** + **16** partiendo de los ésteres de NHS **15** + **15'** y N-metilpiperazina.

[MH⁺]: 509,34.

10 **Ejemplo 33:** compuestos **37** y **37'**

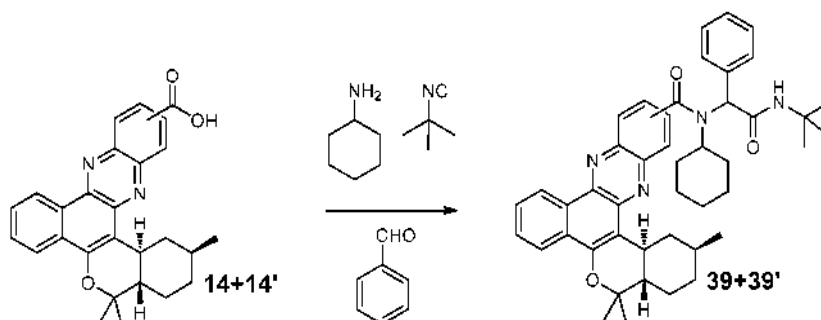
- 15 La mezcla de los regioisómeros **37** y **37'** se preparó de acuerdo con el procedimiento general descrito para los compuestos **16** + **16** partiendo de los ésteres de NHS **15** + **15'** y m-metoxibencilamina.

[MH⁺]: 546,25.

20 **Ejemplo 34:** compuestos **38** y **38'**

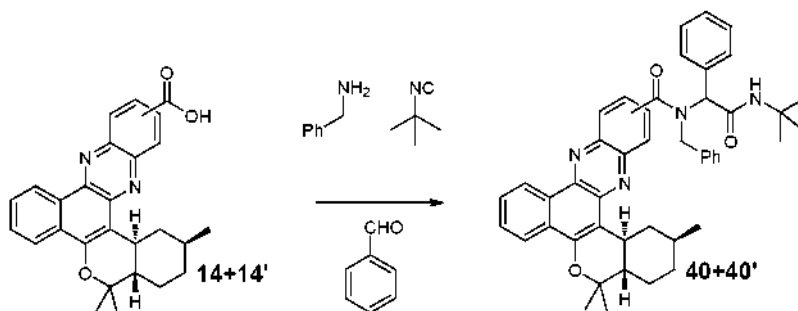
- 25 La mezcla de los regioisómeros **38** y **38'** se preparó a través de una reacción Ugi de 4 componentes partiendo de los ácidos **14** + **14'**. Se agitaron benzaldehído y ciclohexilamina (1 mmol cada uno) en 1 ml de metanol durante 30 min a temperatura ambiente. Se añadieron isocianuro de ciclohexilo (1 mmol) y los ácidos **14** + **14'** (1 mmol) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de concentración, la mezcla de reacción en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc : 8/2) para suministrar la mezcla de amidas **38** y **38'** en forma de un aceite de color amarillo.

30 [MH⁺]: 723,26.

Ejemplo 35: compuestos **39** y **39'**

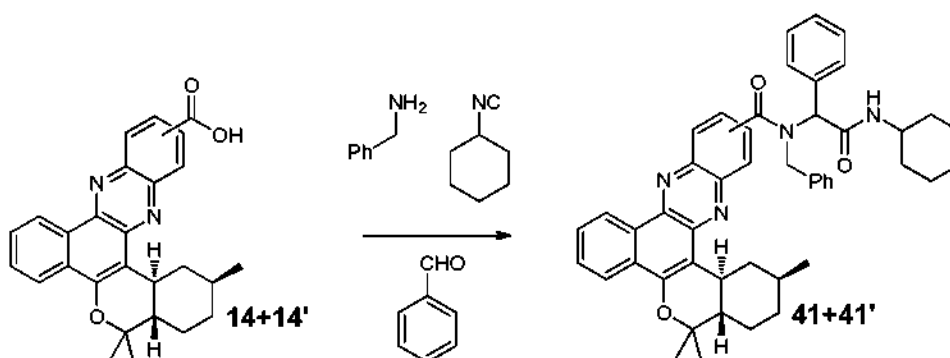
- 5 Se usó el procedimiento usado para la preparación de **38** y **38'** partiendo de la mezcla de los ácidos **14** + **14'**, ciclohexilamina, benzaldehído e isocianuro de terc-butilo para producir una mezcla de los compuestos **39** y **39'**.

[MH⁺]: 697,34.

10 **Ejemplo 35:** compuestos **40** y **40'**

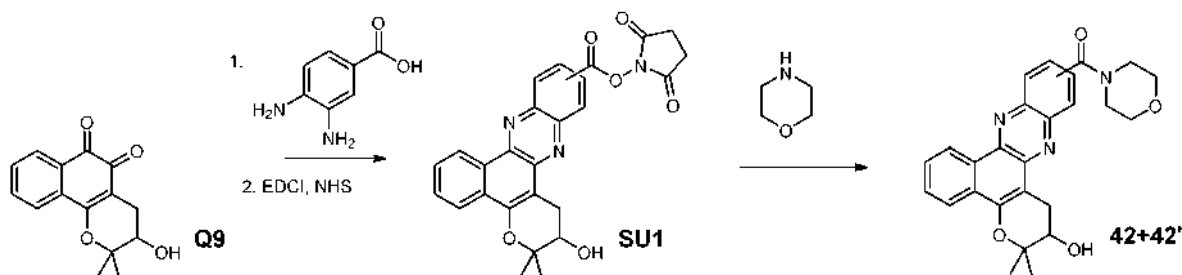
- 15 Se usó el procedimiento usado para la preparación de **38** y **38'** partiendo de la mezcla de los ácidos **14** + **14'**, bencilamina, benzaldehído e isocianuro de terc-butilo para producir una mezcla de los compuestos **40** y **40'**.

[MH⁺]: 705,12.

20 **Ejemplo 36:** compuestos **41** y **41'**

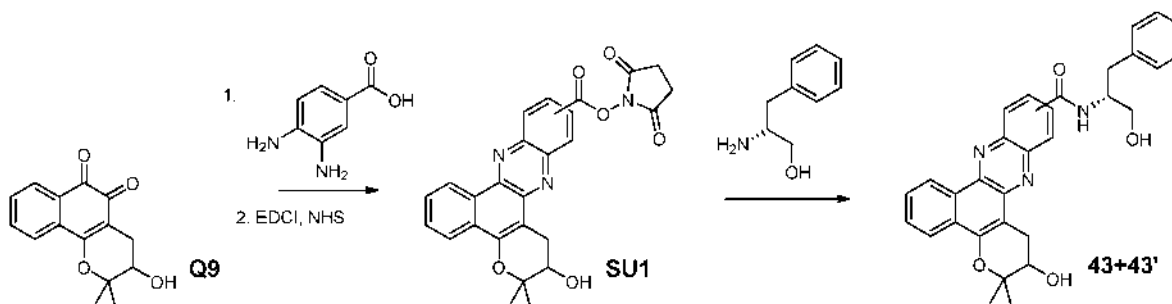
- 25 Se usó el procedimiento usado para la preparación de **38** y **38'** partiendo de la mezcla de los ácidos **14** + **14'**, bencilamina, benzaldehído e isocianuro de ciclohexilo para producir una mezcla de los compuestos **41** y **41'**.

[MH⁺]: 731,22.

Ejemplo 37: compuestos **42** y **42'**

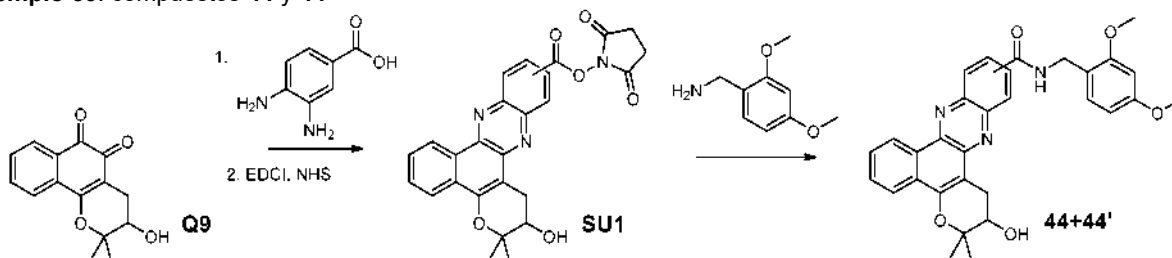
- 5 El procedimiento usado para la preparación de **42 + 42'** fue comenzar a partir de la hidroxilapachona **Q9** (preparada de acuerdo con: Tetrahedron Letters 39 (1998) 8221-8224) y seguir un procedimiento similar al usado para la preparación de **17 + 17'**.

[MH⁺]: 444,16.

Ejemplo 38: compuestos **43** y **43'**

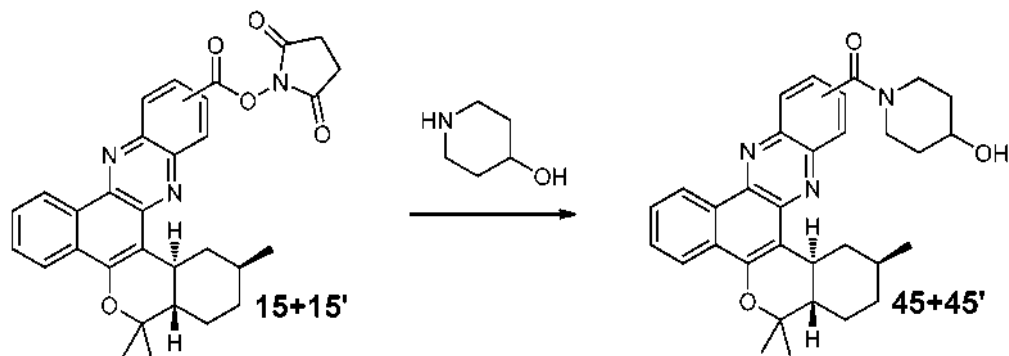
- 15 El procedimiento usado para la preparación de **43 + 43'** fue comenzar a partir de la hidroxilapachona **Q9** (preparada de acuerdo con: Tetrahedron Letters 39 (1998) 8221-8224) y seguir un procedimiento similar al usado para la preparación de **17 + 17'**.

[MH⁺]: 508,2.

Ejemplo 39: compuestos **44** y **44'**

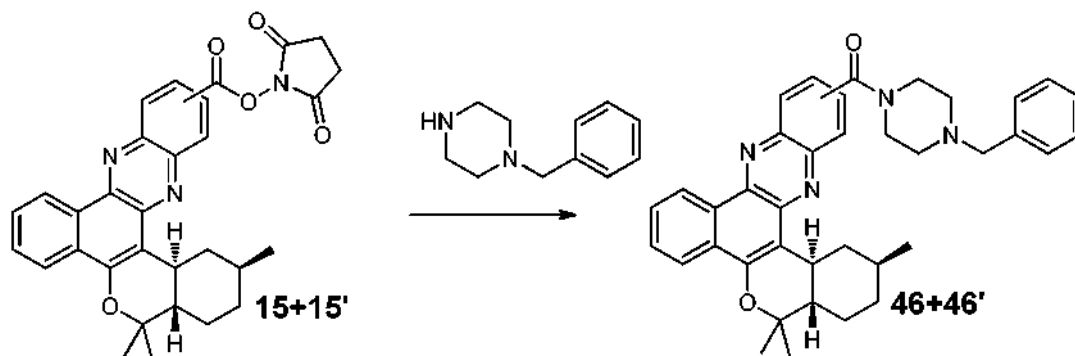
- 25 El procedimiento usado para la preparación de **44 + 44'** fue comenzar a partir de la hidroxilapachona **Q9** (preparada de acuerdo con: Tetrahedron Letters 39 (1998) 8221-8224) y seguir un procedimiento similar al usado para la preparación de **17 + 17'**.

[MH⁺]: 523,6.

Ejemplo 40: compuestos **45** y **45'**

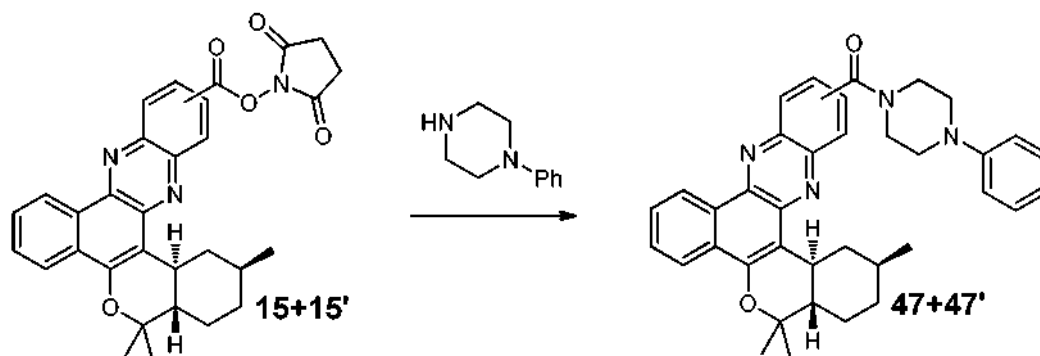
- 5 El procedimiento usado para la preparación de **45 + 45'** se realizó partiendo del derivado de NHS **15 + 15'** y se siguió un procedimiento similar al usado para la preparación de **17 + 17'**.

[MH⁺]: 510,42.

10 **Ejemplo 41:** compuestos **46** y **46'**

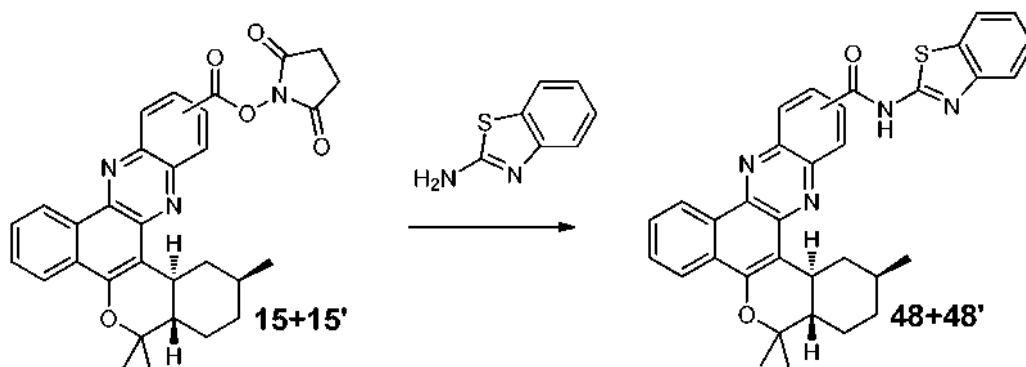
- 15 El procedimiento usado para la preparación de **46 + 46'** se realizó partiendo del derivado de NHS **15 + 15'** y se siguió un procedimiento similar al usado para la preparación de **17 + 17'**.

[MH⁺]: 584,32.

20 **Ejemplo 42:** compuestos **47** y **47'**

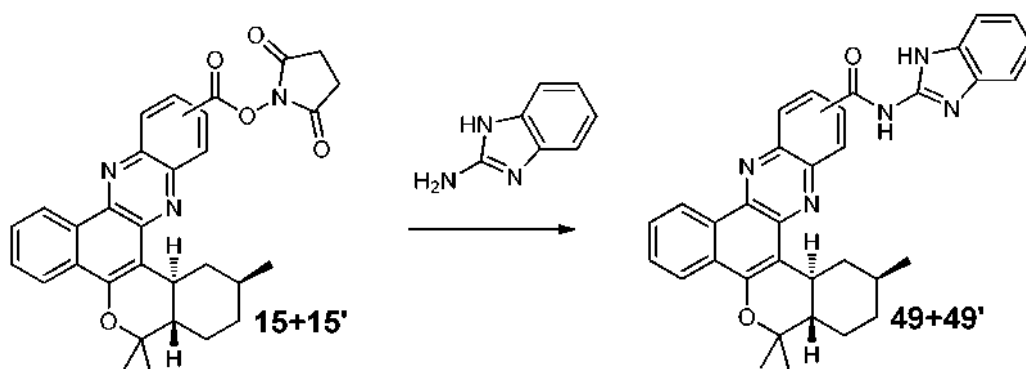
- 25 El procedimiento usado para la preparación de **47 + 47'** se realizó partiendo del derivado de NHS **15 + 15'** y se siguió un procedimiento similar al usado para la preparación de **17 + 17'**.

[MH⁺]: 571,37.

Ejemplo 42: compuestos **48** y **48'**

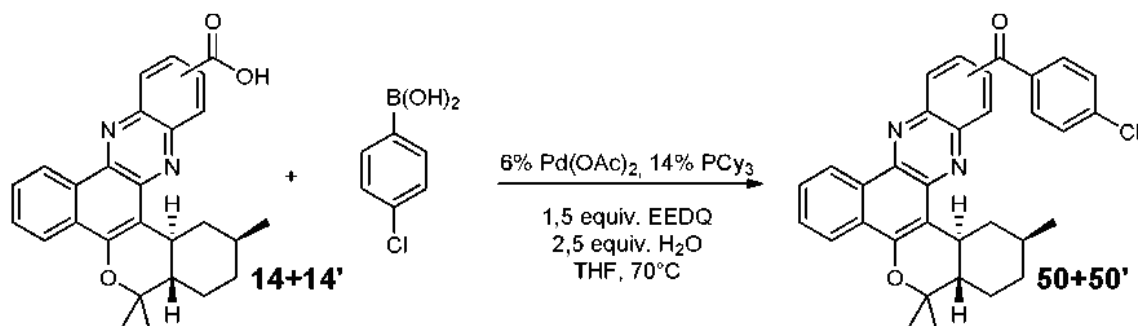
- 5 El procedimiento usado para la preparación de **48 + 48'** se realizó partiendo del derivado de NHS **15 + 15'** y se siguió un procedimiento similar al usado para la preparación de **17 + 17'**.

[MH⁺]: 559,15.

10 **Ejemplo 43:** compuestos **49** y **49'**

- 15 El procedimiento usado para la preparación de **49 + 49'** se realizó partiendo del derivado de NHS **15 + 15'** y se siguió un procedimiento similar al usado para la preparación de **17 + 17'**.

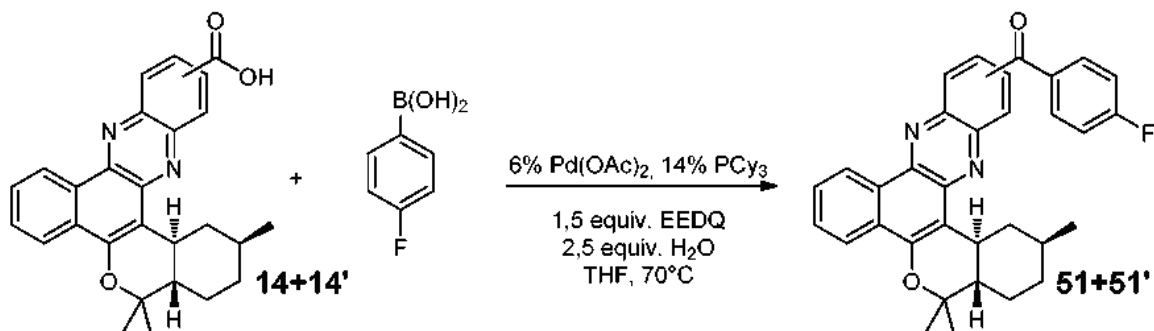
[MH⁺]: 541,64.

20 **Ejemplo 44:** compuestos **50** y **50'**

- 25 La mezcla de los ácidos **14** y **14'** (70 mg, 0,16 mmol), acetato de paladio (2,3 mg, 0,0096 mmol, 0,06 equiv.) y triciclohexilfosfina (6 mg, 0,023 mmol, 0,14 equiv.) se suspendieron en 5 ml de THF destilado recientemente en atmósfera de argón. Se añadieron agua (7 ml, 0,4 mmol, 2,5 equiv., 2,5 equiv.) y EEDQ (61 mg, 0,25 mmol, 1,5 equiv.) después de 5 min de agitación a temperatura ambiente. Después de un período adicional de 5 min de agitación, se añadió en una porción ácido p-clorofenil borónico (Aldrich) (0,25 mmol, 1,5 equiv.) con flujo de argón y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante una noche. Después de procesamiento convencional, las cetonas puras **50** y **50'** se aislaron por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (PE/EtOAc : 70/30) con un rendimiento
- 30 cuantitativo.

[M⁺]: 521,14.

Ejemplo 45: compuestos **51** y **51'**

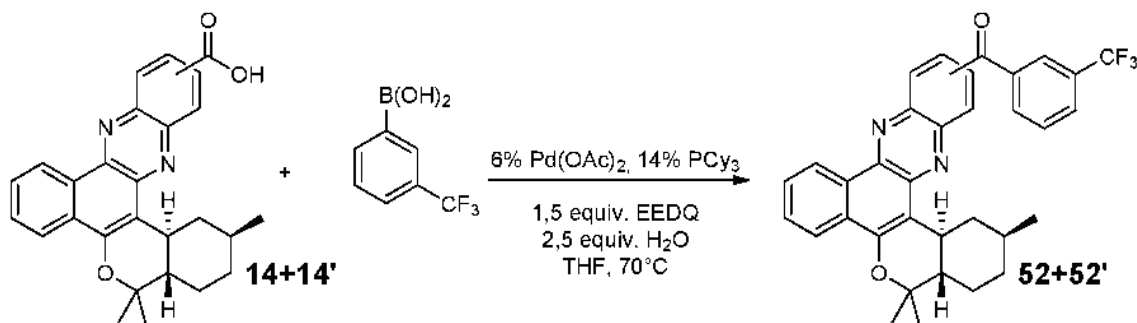


5

El procedimiento usado para la preparación de **51 + 51'** se realizó partiendo de los ácidos **14 + 14'** y ácido p-fluorofenilborónico (Aldrich) y siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **50 + 50'**.

10 [MH⁺]: 505,17.

Ejemplo 46: compuestos **52** y **52'**



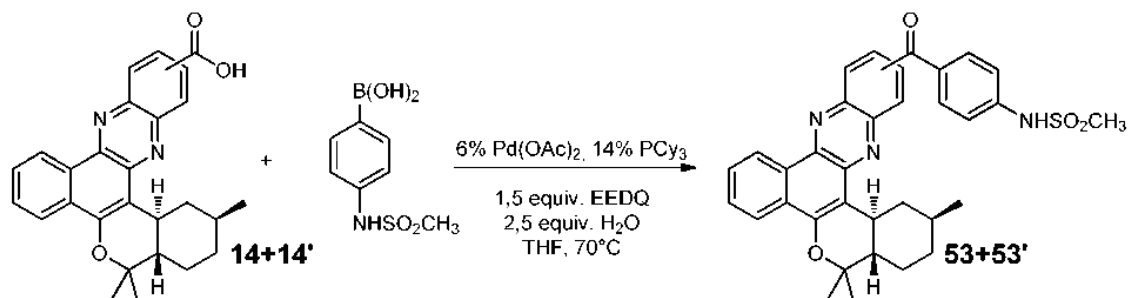
15

El procedimiento usado para la preparación de **52 + 52'** se realizó partiendo de los ácidos **14 + 14'** y m-trifluorometil-fenilo borónico ácido (Aldrich) y siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **50 + 50'**.

20 [MH⁺]: 555,13.

20

Ejemplo 47: compuestos **53** y **53'**

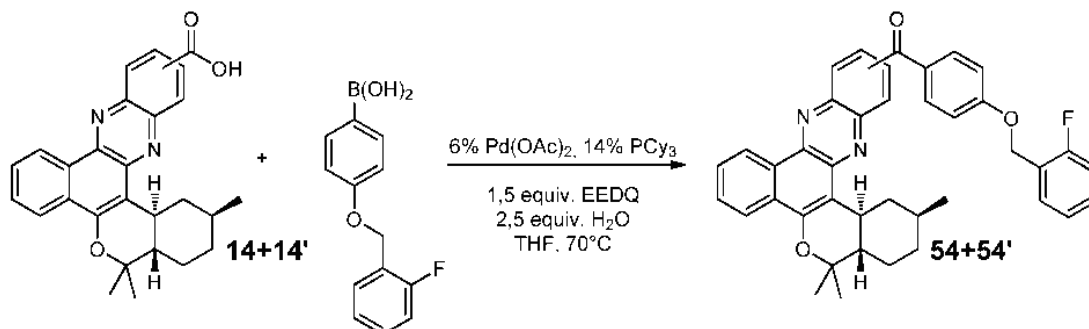


25 El procedimiento usado para la preparación de **53 + 53'** se realizó partiendo de los ácidos **14 + 14'** y ácido p-metanosulfonamidofenilborónico (Aldrich) y siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **50 + 50'**.

30 [MH⁺]: 580,30.

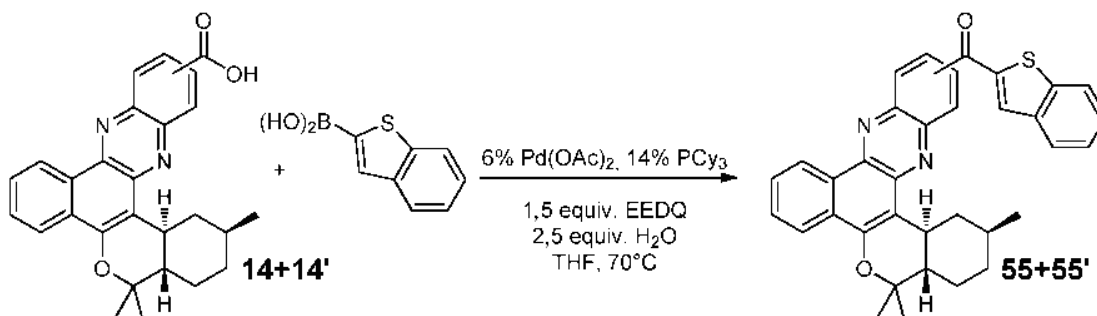
30

La síntesis también se llevó a cabo partiendo de los enantiómeros puros de citronelal (TCI). La mezcla de cetonas que surgió de (R)-(+)-citronelal se marcó como (R)-(53 + 53') y la mezcla de cetonas que surgió de (S)-(-)-citronelal se marcó como (S)-(53 + 53').

Ejemplo 48: compuestos **54** y **54'**

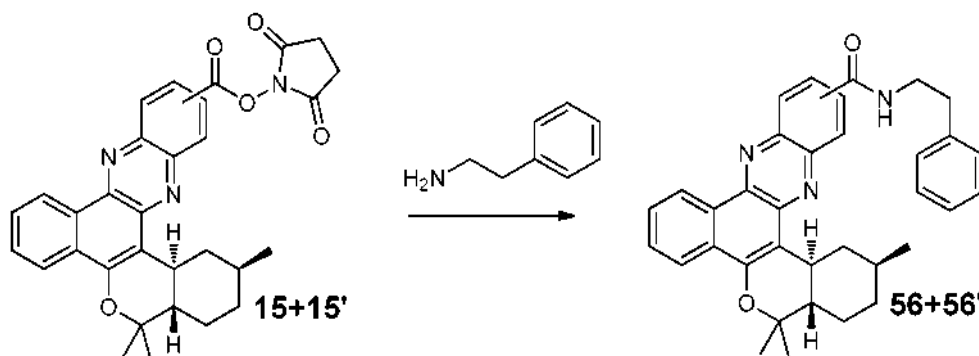
- 5 El procedimiento usado para la preparación de **54 + 54'** se realizó partiendo de los ácidos **14 + 14'** y ácido p-(o-fluorobenciloxi)-fenilborónico (Aldrich) y siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **50 + 50'**.

$[\text{MH}^+]$: 611,20.

10 **Ejemplo 49:** compuestos **55** y **55'**

- 15 El procedimiento usado para la preparación de **54 + 54'** se realizó partiendo de los ácidos **14 + 14'** y ácido 2-benzotiofenoborónico (Aldrich) y siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **50 + 50'**.

$[\text{MH}^+]$: 543,29.

20 **Ejemplo 50:** compuestos **56** y **56'**

- 25 El procedimiento usado para la preparación de **56 + 56'** se realizó partiendo del derivado de NHS **15 + 15'** y siguiendo un procedimiento similar al usado para la preparación de **17 + 17'**.

$[\text{MH}^+]$: 530,41.

La síntesis también se llevó a cabo partiendo de los enantiómeros puros de citronelal (TCI). La mezcla de éster que surgió de (R)-(+)-citronelal se marcó como (R)-(56 + 56') y la mezcla de éster que surgió de (S)-(-)-citronelal se marcó como (S)-(56 + 56').

Ejemplos biológicos

Caracterización *in vitro* de los efectos biológicos del compuesto de acuerdo con la invención

- Se llevaron a cabo ensayos de MTT con el fin de medir rápidamente, es decir en 3 días, el efecto de los compuestos de la presente invención en el crecimiento celular global. El ensayo midió el número de células vivas metabólicamente activas que eran capaces de transformar el producto de color amarillo bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil tetrazolio (denominado en el presente documento MTT) en el producto de color azul colorante de formazano mediante reducción mitocondrial. La cantidad de formazano obtenida al final del experimento, medida por medio de un espectrofotómetro (lector Plate Reader Victor X4 Microplate (Perkin Elmer)), es directamente proporcional al número de células vivas. De ese modo, la determinación de la densidad óptica permitió una medida cuantitativa del efecto de los compuestos investigados en condiciones de control (normoxia) en comparación con las condiciones hipóxicas (0,1 o 1 % de O₂) y/o las condiciones sin tratamiento.
- En los ensayos de MTT se usaron células endoteliales de vena umbilical humana (HUVEC) y seis líneas celulares de cáncer humano. Estas líneas celulares de cáncer cubren cinco tipos de cáncer histológico incluyendo cánceres de cuello uterino (SiHa), mama (MCF-7 y MDA-MB231), próstata (PC3), glioma (U373), y colorrectal (LoVo).
- Para llevar a cabo el ensayo, se dejaron crecer las células en microplacas de 96 pocillos de fondo plano seguido de la adición de una cantidad de 100 µl de suspensión celular por pocillo con 4500 células/pocillo. Cada línea celular se pipeteó en su medio de cultivo apropiado. Las células HUVEC se cultivaron en un medio de crecimiento de células endoteliales específico (ECACC, Sigma); las células SiHa en DMEM que contenía Glutamax con 4,5 g/l de glucosa (Invitrogen) complementado con un 10 % de suero bovino fetal (PAA) y una mezcla al 1 % de penicilina + estreptomicina (Invitrogen); las células MCF-7, MDA-MB-231, PC3, y LoVo en RPMI que contenía Glutamax complementado con un 10 % de suero bovino fetal (PAA) y una mezcla al 1 % de penicilina + estreptomicina (Invitrogen) y las células U373 en DMEM que contenía Glutamax (Invitrogen) con un 5 % de suero bovino fetal (PAA) y una mezcla al 1 % de penicilina + estreptomicina (Invitrogen).
- El procedimiento experimental detallado fue el siguiente: después de un período de 24 horas de incubación a 37 °C, el medio de cultivo se reemplazó con 100 µl del medio reciente en el que se había disuelto previamente el compuesto ensayado, con las siguientes concentraciones: 10⁻⁸ M, 5.10⁻⁸, 10⁻⁷, 5.10⁻⁷, 10⁻⁶, 5.10⁻⁶, 10⁻⁵, 5.10⁻⁵ y 10⁻⁴ µg/ml. Cada experimento se realizó por sextuplicado (6 veces).
- Las células se incubaron a continuación en normoxia en una incubadora Binder (al nivel de O₂ correspondiente a la concentración en el aire ambiente), o en una estación de trabajo de hipoxia Ruskin a un 0,1 % de O₂ (v/v) o un 1 % de O₂ (v/v). En ambas condiciones, la atmósfera se humidificó y la concentración de CO₂ se fijó a un 5 % en volumen.
- Después de 72 horas de incubación a 37 °C en condiciones normóxicas o hipóxicas, con o sin el compuesto a ensayar, el medio se reemplazó con 100 µl de HBSS (sin rojo fenol) que contenía MTT a una concentración de 0,5 o 1 mg/ml. Los micropocillos se incubaron posteriormente durante 3 horas y media a 37 °C y se centrifugaron a 1300 rpm durante 10 minutos. Se retiró del medio y los cristales de formazano formados se disolvieron en 100 µl de DMSO. Los micropocillos se agitaron durante 5 minutos y se leyeron en un espectrofotómetro a una longitud de onda de 570 nm (máxima absorbancia del formazano).
- Para cada condición experimental, se calculó la densidad óptica media, que permite la determinación del porcentaje de células vivas en comparación con el control.
- La Tabla 2 muestra el valor de CI₅₀ (que representa el intervalo de concentración del compuesto ensayado que dio como resultado un 50 % de inhibición del crecimiento celular global) para cada compuesto en células endoteliales en condiciones normóxicas o hipóxicas.

Tabla 2

Compuesto nº	CI ₅₀ (µM) Normoxia	CI ₅₀ (µM) Hipoxia 1 %	Selectividad ^a	CI ₅₀ (µM) Normoxia	CI ₅₀ (µM) Hipoxia 0,1 %	Selectividad ^a
1 + 1'	95,97	9,86	10	67,82	1,64	40
3 + 3'	83,88	0,55	151	75,88	1,23	61
5 + 5'	0,87	0,12	8	0,74	0,09	8
7 + 7'	9,81	0,16	61	6,39	0,91	7
11	149,14	10,90	14	u.t.d.	65,83	> 3,4^b
11'	175,70	11,80	15	224,73	13,62	16,5

Compuesto nº	Cl ₅₀ (µM) Normoxia	Cl ₅₀ (µM) Hipoxia 1 %	Selectividad ^a	Cl ₅₀ (µM) Normoxia	Cl ₅₀ (µM) Hipoxia 0,1 %	Selectividad ^a
12	5,65	0,40	14	8,27	0,14	58
12'	4,14	0,14	29	4,24	0,04	105
(R)-(12 + 12')	7,14	0,59	12	-	-	-
(S)-(12 + 12')	2,66	0,18	15	-	-	-
16 + 16'	119,51	5,91	20	22,15	0,09	255
(R)-(16 + 16')	173,7	0,76	227	-	-	-
(S)-(16 + 16')	173,7	0,83	208	-	-	-
17 + 17'	5,54	0,27	21	5,54	0,01	515
16	42,59	14,37	3	128,7	0,09	1480
16'	119,68	7,96	15	16,68	0,21	80
17	5,18	0,63	8	6,25	0,05	134
17'	5,72	0,36	16	16,97	0,07	230
18 + 18'	82,25	10,03	8,6	/	/	/
19 + 19'	49,09	4,23	11,06	/	/	/
20 + 20'	44,8	3,15	14,25	/	/	/
22 + 22'	52,86	0,62	85,7	/	/	/
23 + 23'	38,2	58,19	0,66	/	/	/
24 + 24'	38,3	1,02	37,5	/	/	/
25 + 25'	62,42	6,54	10	/	/	/
27 + 27'	114,2	7,36	15,5	/	/	/
29 + 29'	57,7	3,5	18	/	/	/
30 + 30'	127,29	84,21	1,5	/	/	/
32 + 32'	12,26	4,79	2,5	/	/	/
33 + 33'	129	0,72	181	/	/	/
34 + 34'	4,07	4,68	0,9	/	/	/
35 + 35'	86	8,8	9,8	/	/	/
36 + 36'	5,11	0,59	8,7	/	/	/
37 + 37'	33	0,73	45	/	/	/
38 + 38'	53,25	6,22	9	/	/	/
39 + 39'	u.t.d.	5,88	>24	/	/	/
40 + 40'	36,18	4,26	8,5	/	/	/
41 + 41'	62,9	16,4	3,8	/	/	/
42 + 42'	6,57	0,61	10,7	/	/	/
43 + 43'	1,93	0,06	31,6	/	/	/
44 + 44'	47,75	0,05	893	/	/	/
45 + 45'	3,92	0,1	38,5	/	/	/
46 + 46'	23,9	1,88	12,7	/	/	/
47 + 47'	99,2	64,8	1,53	/	/	/
48 + 48'	164,7	42,9	3,8	/	/	/

Compuesto nº	Cl ₅₀ (µM) Normoxia	Cl ₅₀ (µM) Hipoxia 1 %	Selectividad ^a	Cl ₅₀ (µM) Normoxia	Cl ₅₀ (µM) Hipoxia 0,1 %	Selectividad ^a
49 + 49'	64,6	18,5	3,5	/	/	/
50 + 50'	n.a.	4,61	> 41	/	/	/
51 + 51'	n.a.	1,98	> 100	/	/	/
52 + 52'	n.a.	28,85	> 6	/	/	/
53 + 53'	6,73	0,03	260			
(R)-(53 + 53')	5,95	0,11	54	/	/	/
(S)-(53 + 53')	7,59	0,07	107	/	/	/
54 + 54'	81,22	37,17	2	/	/	/
55 + 55'	n.a.	14,93	> 12	/	/	/
56 + 56'	125,93	0,17	741			
(R)-(56 + 56')	188,8	0,51	370	/	/	/
(S)-(56 + 56')	188,8	0,57	333	/	/	/
^a Selectividad = Cl ₅₀ (normoxia)/Cl ₅₀ (hipoxia) ^b Cuando no se pudo determinar el valor de Cl ₅₀ en condiciones normóxicas o hipóxicas debido a la limitada actividad inhibidora (u.t.d. = incapaz de determinarse), la selectividad se determinó según la relación de la actividad a 100 µM [es decir, actividad a 100 µM (normoxia) /actividad a 100 µM (hipoxia)]						

La Tabla 3 muestra el valor de Cl₅₀ (que representa el intervalo de concentración del compuesto ensayado que dio como resultado un 50 % de inhibición del crecimiento celular global) para cada compuesto en cada línea celular tumoral investigada en condiciones normóxicas o hipóxicas.

Tabla 3

Compuesto	MDA-MB-231			MCF-7			PC3		
	Cl ₅₀ (μM) Normoxia	Cl ₅₀ (μM) Hipoxia 1 % de O ₂	Selectividad ³	Cl ₅₀ (μM) Normoxia	Cl ₅₀ (μM) Hipoxia 1 % de O ₂	Selectividad ³	Cl ₅₀ (μM) Normoxia	Cl ₅₀ (μM) Hipoxia 1 % de O ₂	Selectividad ³
1 + 1'	147,97	190,09	0,78	17,47	ut.d.	<0,09 ^b	ut.d.	ut.d.	/
3 + 3'	45,12	54,35	0,83	117,93	109,72	1,07	157,92	15,59	10,13
5 + 5'	1,50	1,04	1,44	1,93	0,46	4,20	8,29	1,70	4,86
7 + 7'	13,23	6,84	1,93	13,91	1,55	8,97	19,38	9,12	2,13
11	ut.d.	157,76	> 1,44^b	ut.d.	ut.d.	/	ut.d.	ut.d.	/
11'	ut.d.	136,20	> 1,67^b	ut.d.	149,82	> 1,52^b	ut.d.	161,17	> 1,41^b
12	30,27	1,27	23,81	8,07	1,45	5,56	14,73	1,31	11,23
12'	44,39	1,31	33,85	11,30	1,45	7,78	15,33	1,41	10,86
16 + 16'	ut.d.	137,22	> 1,27^b	137,22	67,74	2,03	ut.d.	ut.d.	/
17 + 17'	17,69	9,83	1,80	12,15	6,43	1,89	13,40	10,54	1,27
16	ut.d.	230,24	> 1,16^b	ut.d.	163,69	> 1,63^b	ut.d.	ut.d.	/
16'	ut.d.	125,93	> 1,38^b	ut.d.	91,19	> 1,91^b	ut.d.	ut.d.	/
17	13,40	11,43	1,17	12,15	11,08	1,10	10,36	11,08	0,94
17'	59,85	11,08	5,40	17,15	12,51	1,37	15,19	11,61	1,31
50 + 50'	ut.d.	ut.d.	/	ut.d.	ut.d.	/	/	/	/
51 + 51'	ut.d.	ut.d.	/	ut.d.	75,51	1,32	/	/	/
52 + 52'	ut.d.	ut.d.	/	ut.d.	ut.d.	/	/	/	/
53 + 53'	15,18	1,45	10,47	44,51	1,16	38,37	/	/	/
54 + 54'	ut.d.	ut.d.	/	ut.d.	ut.d.	/	/	/	/
55 + 55'	ut.d.	ut.d.	/	ut.d.	ut.d.	/	/	/	/
56 + 56'	38,33	10,57	3,63	56,64	6,42	8,82	/	/	/

Compuesto	LoVo			siHa			U373		
	Cl ₅₀ (μM) Normoxia	Cl ₅₀ (μM) Hipoxia 1 % de O ₂	Selectividad ³	Cl ₅₀ (μM) Normoxia	Cl ₅₀ (μM) Hipoxia 1 % de O ₂	Selectividad ³	Cl ₅₀ (μM) Normoxia	Cl ₅₀ (μM) Hipoxia 1 % de O ₂	Selectividad ³
1 + 1'	129,47	160,30	0,81	177,76	79,12	2,25	117,14	76,04	1,54
3 + 3'	90,24	17,43	5,18	ut.d.	8,61	>23,81^b	180,48	6,15	29,33
5 + 5'	1,38	1,24	1,11	10,36	1,20	8,65	1,24	0,15	8,31
7 + 7'	16,19	11,40	1,42	22,12	10,95	2,02	7,98	1,37	5,83
11	215,65	152,09	1,42	ut.d.	133,93	> 1,69^b	ut.d.	140,74	> 1,61^b
11'	220,19	154,36	1,43	ut.d.	131,66	> 1,72^b	ut.d.	74,91	> 3,03^b
12	9,69	1,31	7,38	19,77	1,13	17,50	10,59	0,14	75,00
12'	10,59	1,21	8,75	72,64	1,17	62,07	9,08	0,61	15,00
16 + 16'	139,83	124,20	1,13	ut.d.	ut.d.	/	ut.d.	94,67	> 1,83^b
17 + 17'	13,94	8,04	1,73	105,41	11,26	9,37	9,38	4,11	2,28
16	210,27	ut.d.	<0,79^b	ut.d.	138,41	> 1,92^b	ut.d.	233,70	> 1,14^b
16'	116,38	153,73	0,76	ut.d.	92,06	> 1,89^b	ut.d.	112,91	> 1,54^b
17	9,83	9,47	1,04	75,04	10,54	7,12	6,97	1,23	5,65
17'	18,76	11,43	1,64	101,84	10,72	9,50	11,61	1,34	8,67

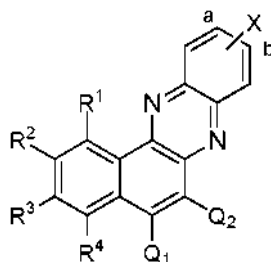
Validación in vivo de los efectos biológicos de compuestos representativos de acuerdo con la invención

5 Se inyectaron a ratones desnudos RMNi nu/nu de 8 semanas de edad 3 millones de células WiDr colorrectales humanas en solución salina fisiológica (NaCl 9 g/l). Tres semanas más tarde, se inyectaron por vía intraperitoneal los compuestos **12'** y **17 + 17'** solubilizados en DMSO (6,25 mg/kg) cada día durante 7 días (5 ratones por grupo). Antes de cada inyección, se midió el volumen tumoral usando un calibrador electrónico.

10 Los efectos de los compuestos 12' y 17 + 17' en el crecimiento tumoral de WiDr colorrectal humano (frente al vehículo = DMSO) se representan en la Figura 1. Los datos se expresan como % del volumen tumoral determinado a tiempo 0 y corresponden a los valores medios (por grupo de ratones) determinado en los días 1, 2, 4 y 7.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



(I)

5 y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en la que

R¹ y **R²** son cada uno, independientemente, H, halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alcoxi C1-C6, alcoxycarbonilo C1-C6, amino, alquilamino, dialquilamino, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, nitro, ciano, carboxi, o amida; o **R¹** y **R²** se toman conjuntamente para formar junto con los átomos de carbono a los que están unidos un cicloalquilo de 5 o 6 miembros, heterociclilo de 5 o 6 miembros, 5 o 6 miembros arilo, o heteroarilo de 5 o 6 miembros, en los que dicho cicloalquilo, heterociclilo, arilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos alquilo C1-C4;

R³ y **R⁴** son cada uno, independientemente, H, halógeno, hidroxilo, alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alcoxi C1-C6, alcoxycarbonilo C1-C6, amino, alquilamino, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heterociclilo, nitro, ciano, carboxi, o amida;

X se une en la posición a o en la posición b y se selecciona entre el grupo que consiste en -COOR⁵, -CONHR⁶, -CONR⁶R⁷, -C(O)R⁸, y -C(=NOH)R⁹;

R⁵ es alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4 y halógeno;

R⁶ es alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, halógeno e hidroxil(alquilo C1-C4);

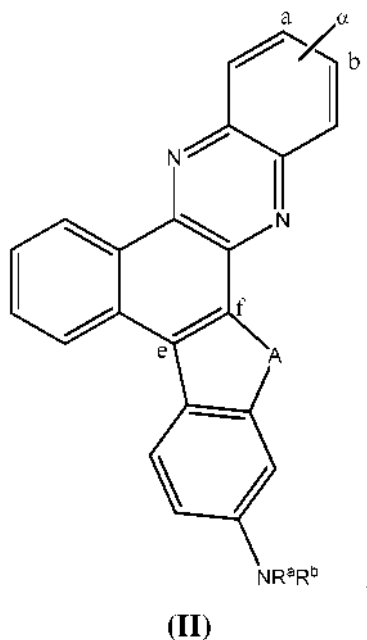
R⁷ es alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, alquino C2-C6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, aralquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C4, alcoxi C1-C4, hidroxilo, halógeno y arilo; o **R⁷** es alcoxi C1-C6; o **R⁷** es -CHR¹⁰R¹¹, en el que **R¹⁰** es arilo o heteroarilo y **R¹¹** es -C(O)NHR¹², en el que **R¹²** es alquilo C1-C6 o cicloalquilo; o **R⁷** y **R⁶** se toman conjuntamente para formar junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos un anillo de cicloalquilo de 5 o 6 miembros o heterociclilo de 5 o 6 miembros, estando los últimos anillos de cicloalquilo o heterociclilo opcionalmente sustituidos con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en alquilo C1-C4, hidroxilo, arilo y aralquilo;

R⁸ es alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo, en el que cada uno de dichos grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en halógeno, haloalquilo C1-C6, alcoxi C1-C6, aril-alcoxi C1-C2 opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre halógeno, y alquilsulfonilamino C1-C4;

R⁹ es alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo, en el que cada uno de los grupos cicloalquilo, heterociclilo, arilo, arilalquilo o heteroarilo está opcionalmente sustituido con uno o más grupos seleccionados entre el grupo que consiste en haloalquilo C1-C6 y alcoxi C1-C6;

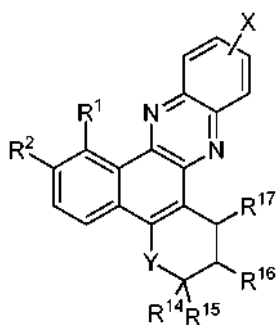
Q¹ y **Q²** se toman conjuntamente para formar un heterociclilo insaturado de 5, 6 o 7 miembros junto con los átomos de carbono a los que están unidos, estando dicho heterociclilo sin sustituir o sustituido con uno o más **Z¹**; seleccionándose cada **Z¹** independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, carboxi, o amida, o dos **Z¹** se toman conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 5, 6 o 7 miembros junto con el átomo o átomos a los que están unidos, estando dichos anillos saturados o insaturados de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituidos con uno o más **Z²**, seleccionándose cada **Z²** independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C1-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, carboxi, o amida, o dos **Z²** se toman conjuntamente para formar un anillo saturado o insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros junto con los átomos a los que están unidos; estando dicho anillo saturado o insaturado de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes adicionales seleccionados entre alquilo, halo, nitro, o dos de estos sustituyentes adicionales forman un grupo metilendioxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo; o **Q¹** es alquilo, alqueno, arilo, heteroarilo, arilalquilo, alcoxi, o amino, y **Q²** es H; o **Q¹** y **Q²** son ambos H;

con la condición de que el compuesto de fórmula general I no es un compuesto de fórmula II



- 5 en la que
 α es $-\text{COOR}^d$, en el que R^d es alquilo, y se une en la posición **a** o en la posición **b**;
A es O, S o NR^e , en el que R^e es H o alquilo C1-C10; y
 R^a y R^b se seleccionan independientemente entre H y alquilo C1-C10.

- 10 2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en el que R^1 , R^2 , R^3 , y R^4 son cada uno H.
3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula la

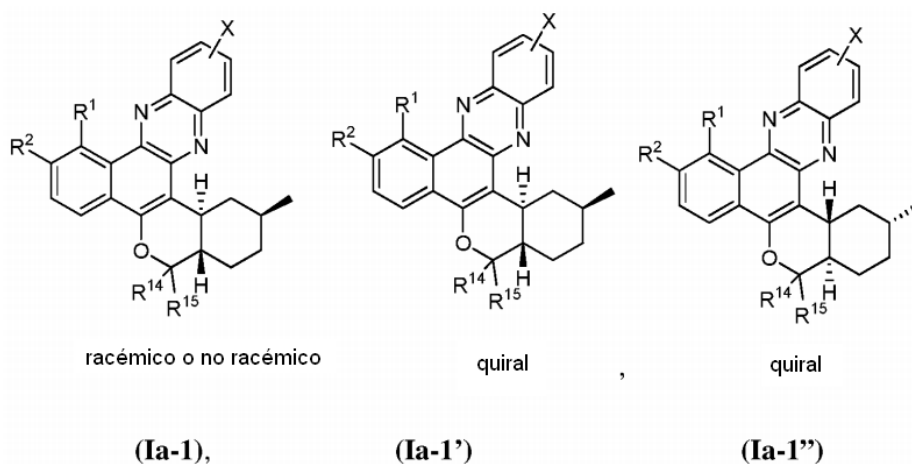


- 15 y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en la que

- 20 X , R^1 y R^2 son como se definen en la reivindicación 1;
Y es S u O;
 R^{14} y R^{15} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C4, alquenilo C2-C6, hidroxilo, halo, alcoxi, amino, alquilamino, nitro, ciano, carboxi, amida o R^{14} y R^{15} se toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros junto con el átomo de carbono al que están unidos, estando dicho anillo de cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros sin sustituir o sustituido con uno o más Z^2 , seleccionándose cada Z^2 independientemente entre alquilo C1-C6, alquenilo C1-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, nitro, ciano, carboxi, o amida, o dos Z^2 se toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros junto con los átomos a los que están unidos, estando dicho anillo de cicloalquilo de 4, 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C2;
25 R^{16} y R^{17} se seleccionan independientemente entre H, alquilo C1-C4, alquenilo C2-C6, hidroxilo o R^{16} y R^{17} se

toman conjuntamente para formar un anillo de cicloalquilo de 5, 6 o 7 miembros o heterociclilo de 5, 6 o 7 miembros que contiene O u O y S junto con el átomo de carbono al que están unidos, estando dicho cicloalquilo o heterociclo sin sustituir o sustituido con uno o más Z^2 , seleccionándose cada Z^2 independientemente entre alquilo C1-C6, alqueno C2-C6, hidroxilo, halógeno, alcoxi, amino, alquilamino, dialquilamino, nitro, ciano, carboxi, o amida, o dos Z^2 se toman conjuntamente para formar anillo de 5, 6 o 7 miembros o heterociclo de 5, 6 o 7 miembros que contiene O u O y S junto con los átomos de carbono a los que están unidos, estando dicho anillo o heterociclo opcional y adicionalmente sustituido con uno o dos grupos alquilo C1-C2, bromo, nitro o dos de estos sustituyentes adicionales se toman conjuntamente para formar un grupo metilendioxi opcionalmente sustituido con uno o dos grupos metilo.

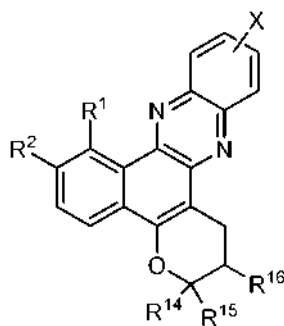
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que tiene la fórmula Ia-1, Ia-1' o Ia-1''



y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en la que

X , R^1 , R^2 , R^{14} y R^{15} son como se han definido anteriormente con respecto a la reivindicación 3.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 que tienen la fórmula Ia-2

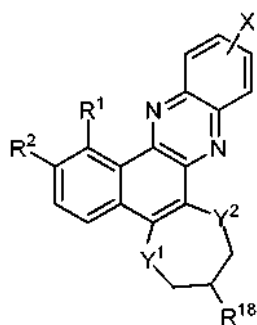


(Ia-2),

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en la que

X , R^1 , R^2 , R^{14} , R^{15} y R^{16} son como se definen en la reivindicación 3.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ib



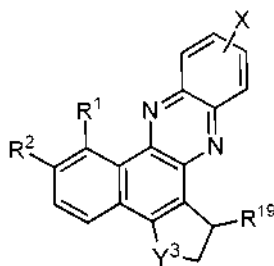
(Ib),

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en la que

- 5 **X**, **R¹** y **R²** son como se han definido anteriormente con respecto a la reivindicación 1;
Y¹ e **Y²** son independientemente S u O;
R¹⁸ se selecciona entre H, alquilo C1-C4 u OH.

7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula Ic

10



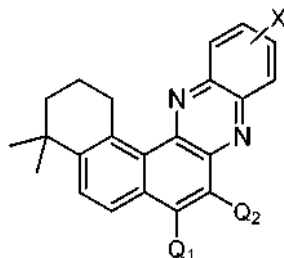
(Ic),

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en la que

- 15 **X**, **R¹** y **R²** son como se definen en la reivindicación 1;
Y³ es O o S;
R¹⁹ se selecciona entre H, alquilo C1-C4, alquenilo C2-C6, y OH.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula Id

20

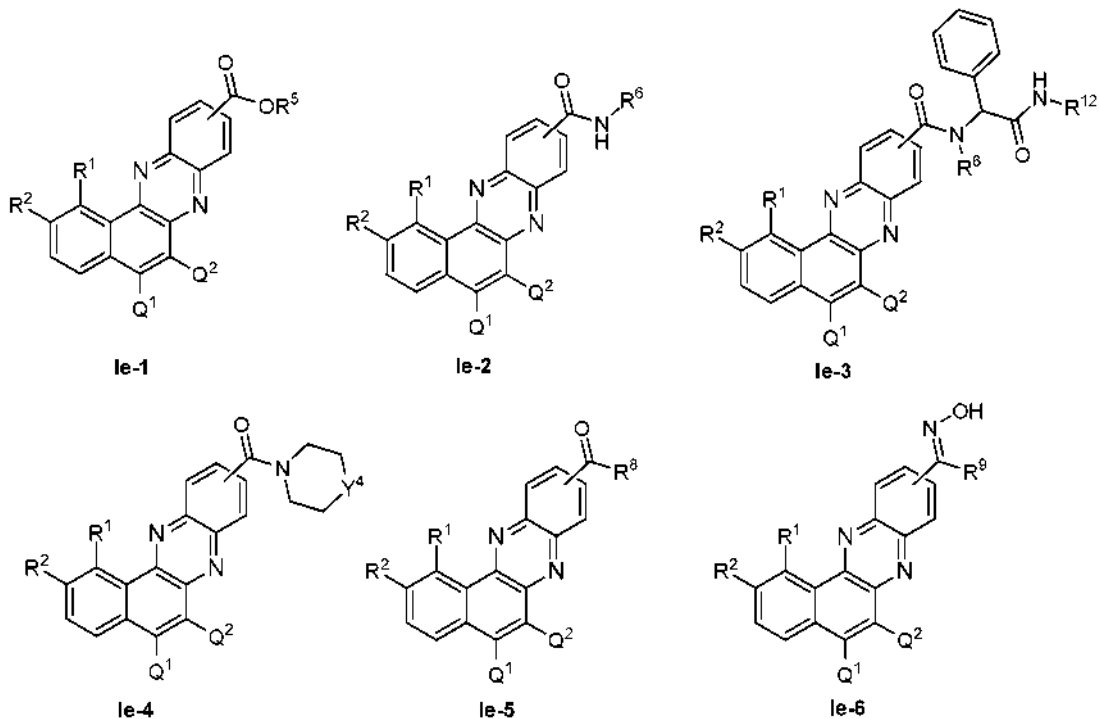


(Id),

y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en la que

- 25 **Q¹**, **Q²** y **X** se definen en la reivindicación 1.

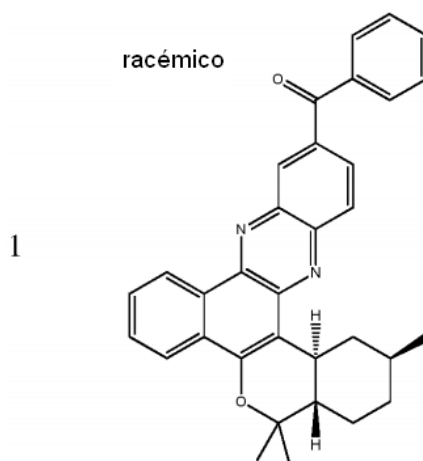
9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene las fórmulas le-1, le-2, le-3, le-4, le-5 y le-6

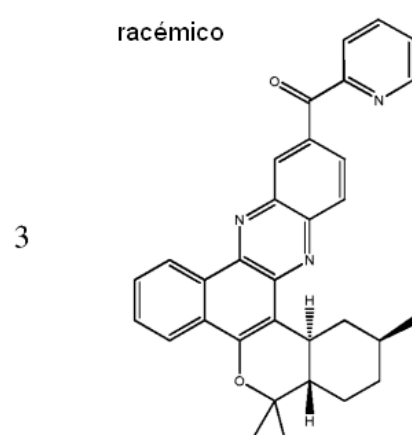
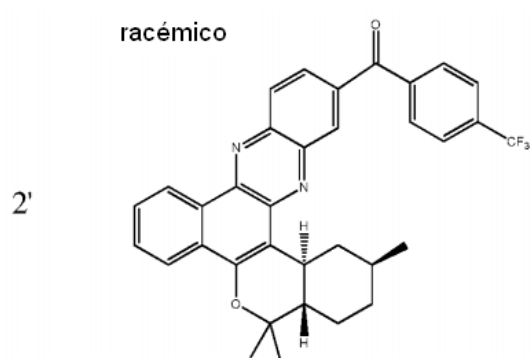
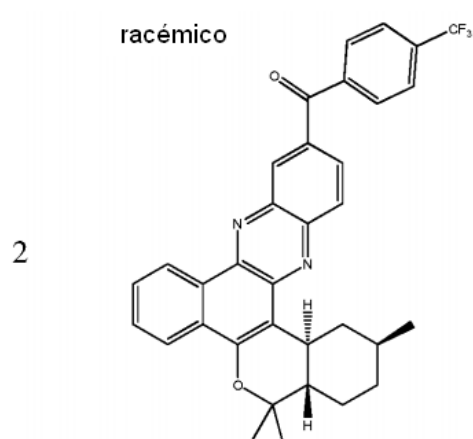
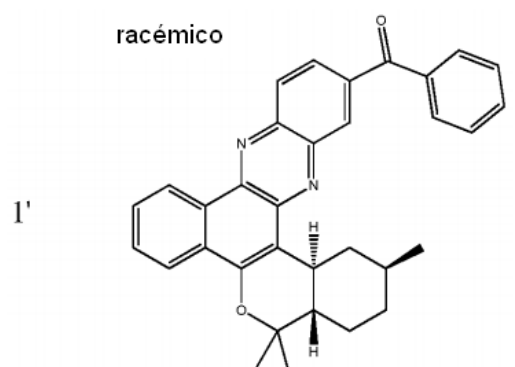


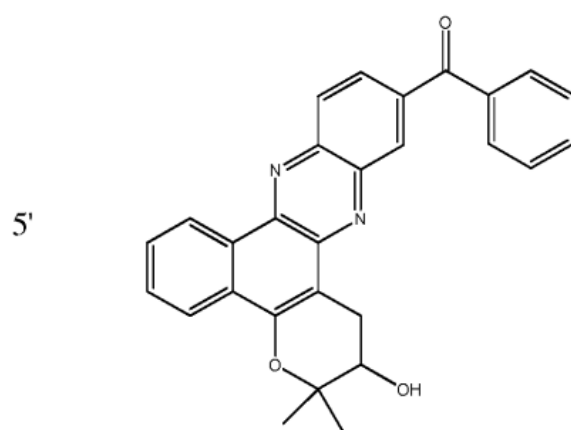
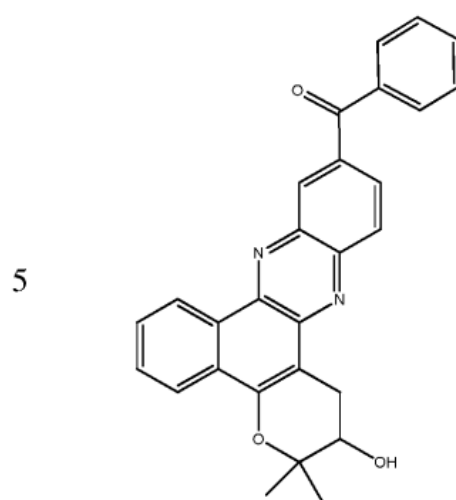
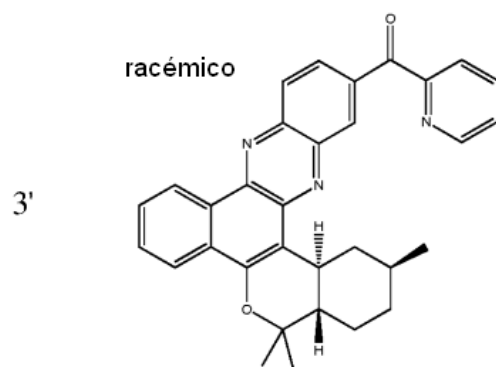
5 y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo, en las que

Q¹, Q¹, R¹, R², R⁵, R⁶, R⁸, R⁹, R¹¹, y R¹² se definen en la reivindicación 1;
Y⁴ es O, S, -CHOH o N-R²⁰ en el que **R²⁰** es alquilo C1-C6, arilo de 6 miembros, aralquilo de 6 miembros.

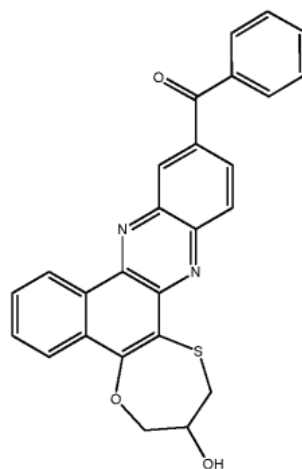
10 10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en:



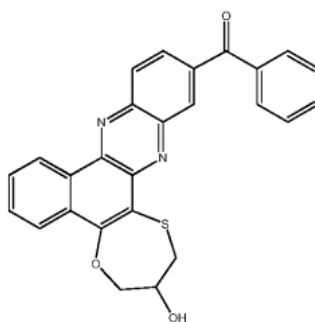




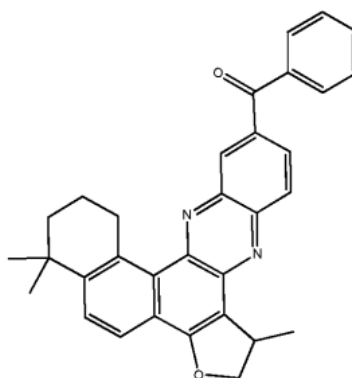
7



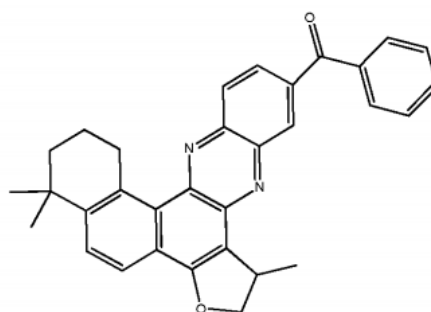
7'

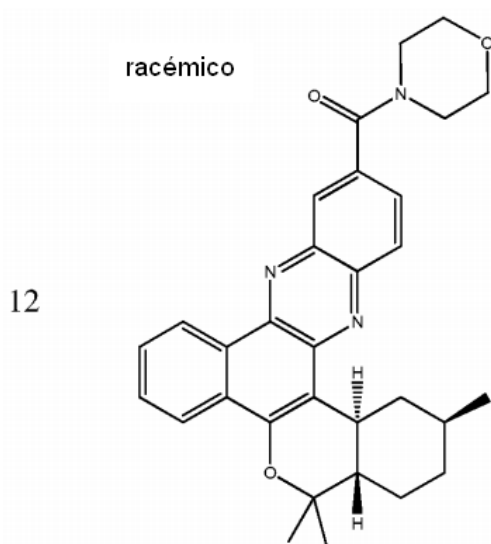
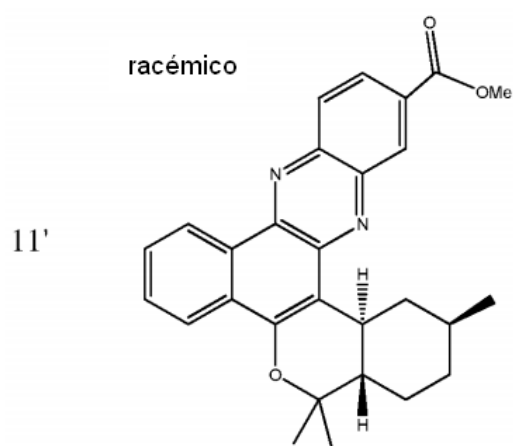
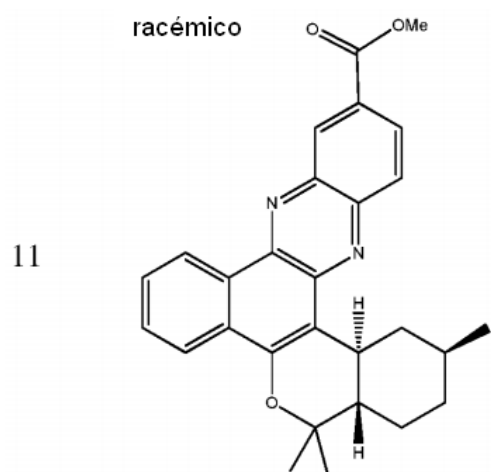


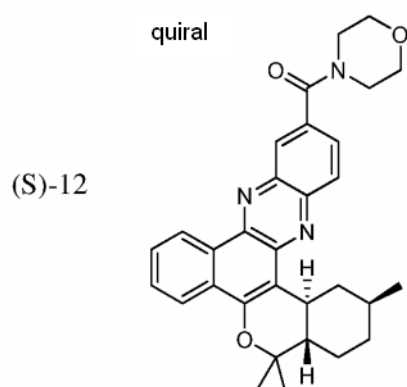
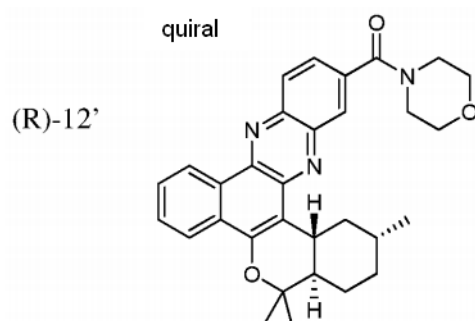
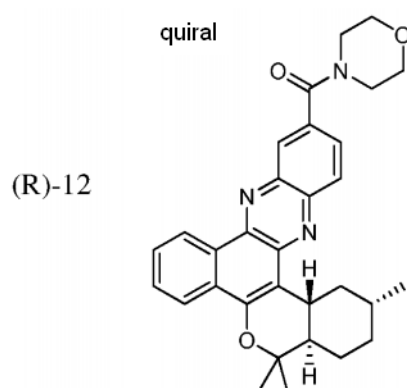
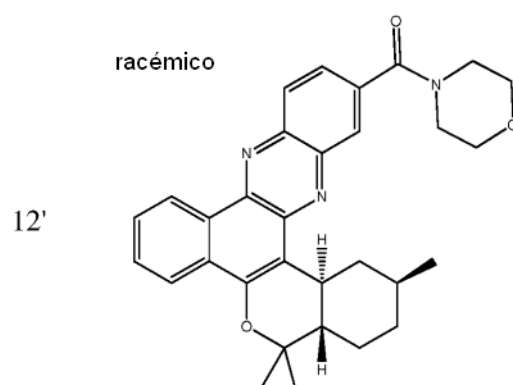
9

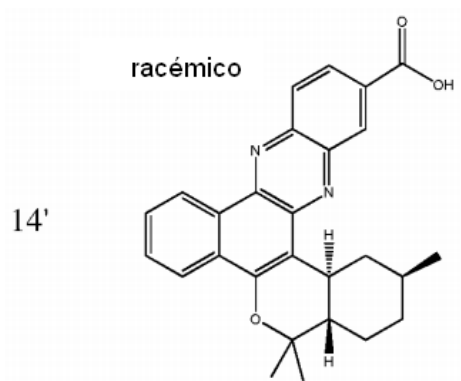
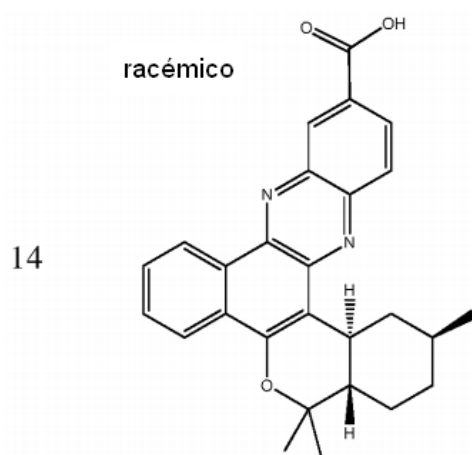
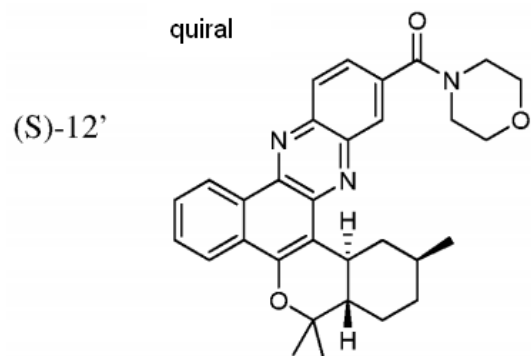


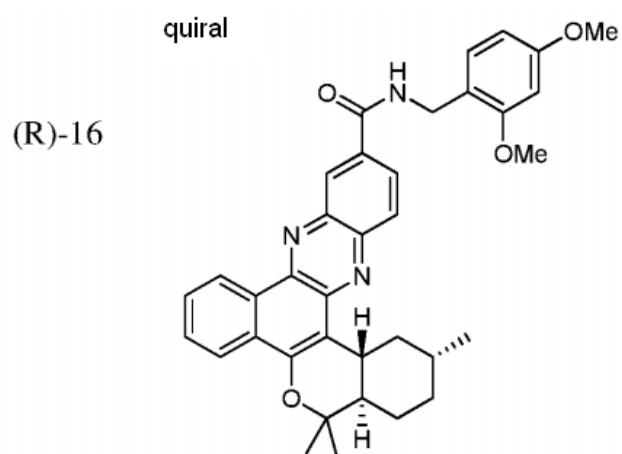
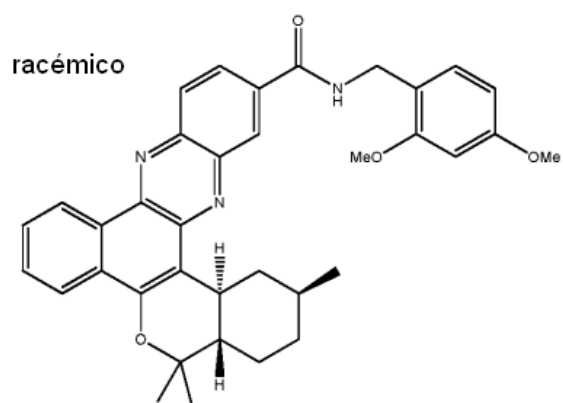
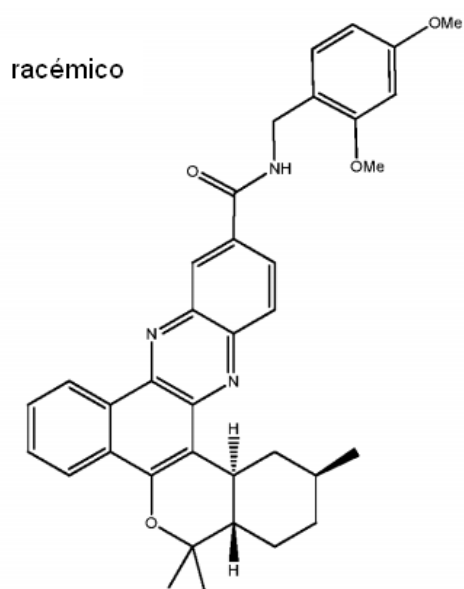
9'

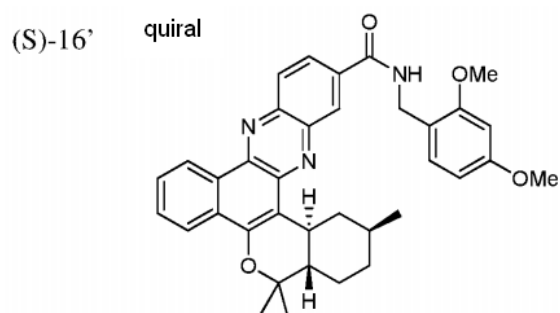
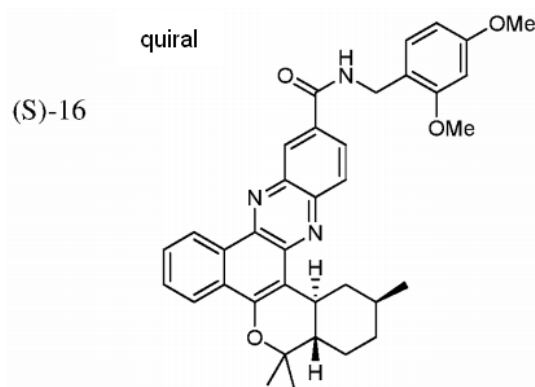
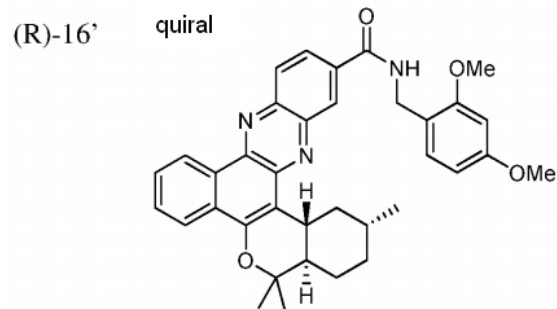




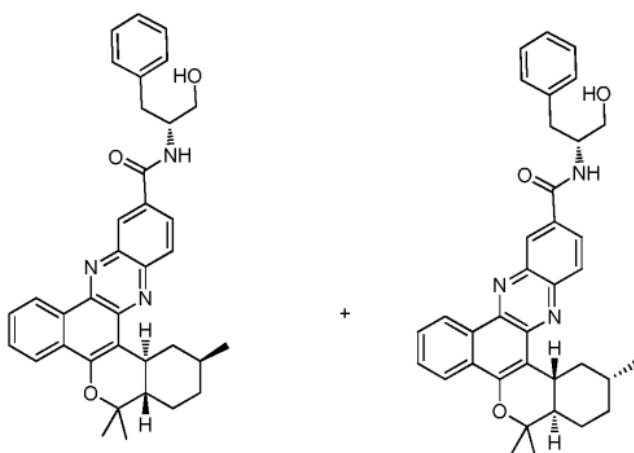




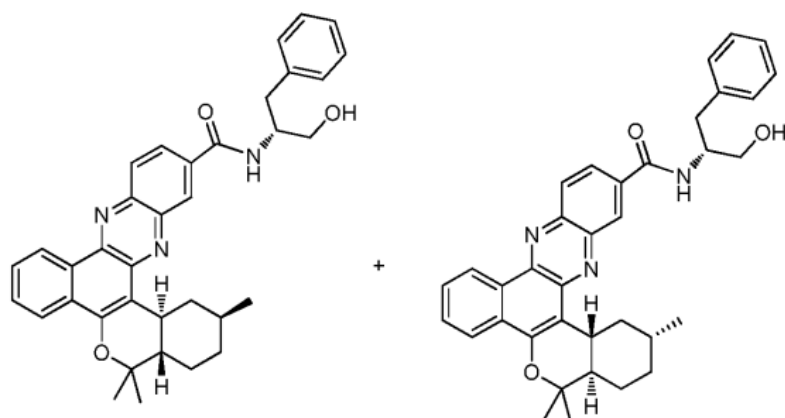




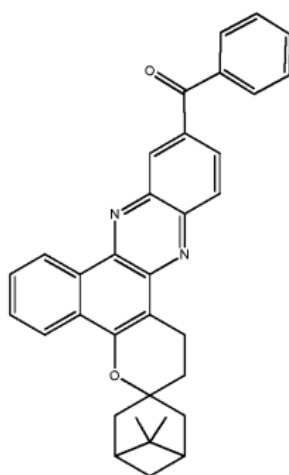
17



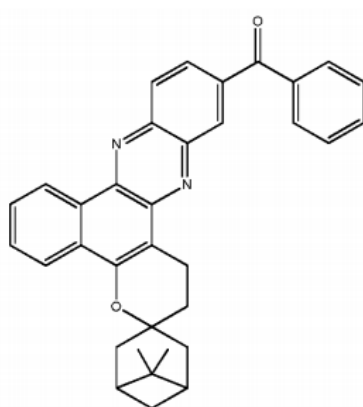
17'

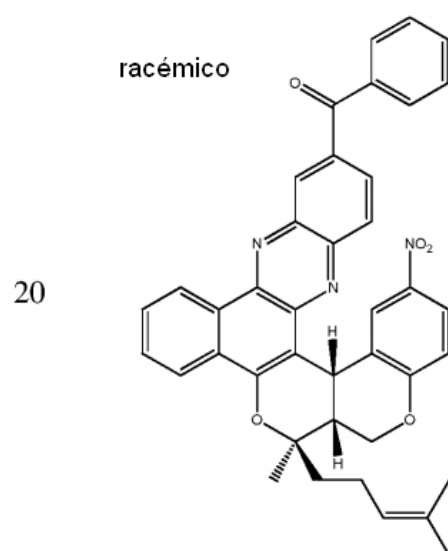
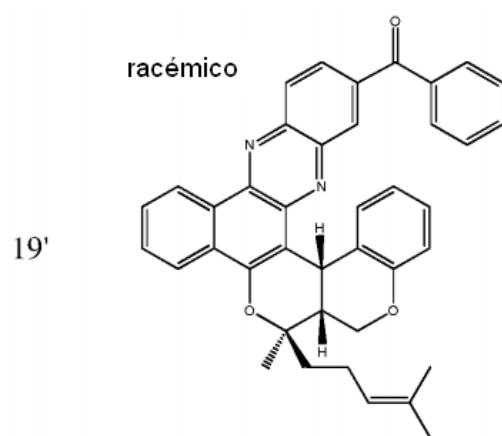
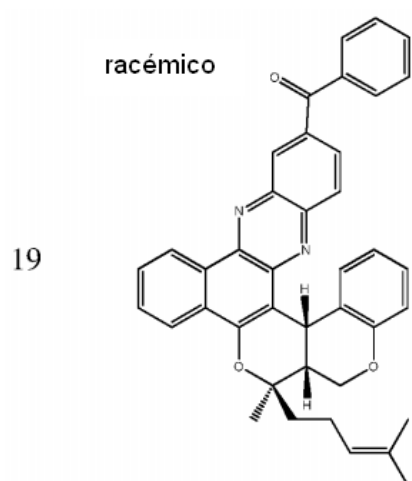


18



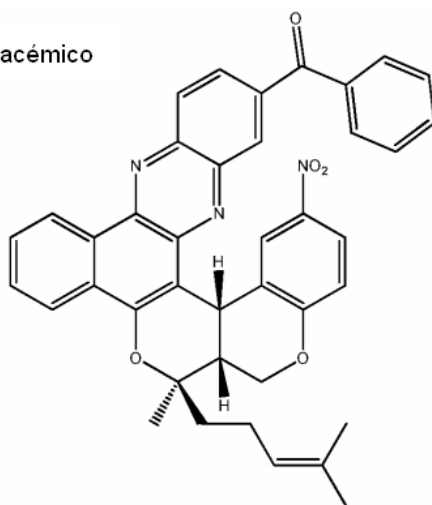
18'





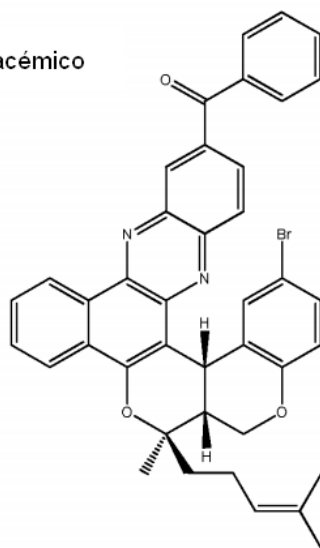
20'

racémico



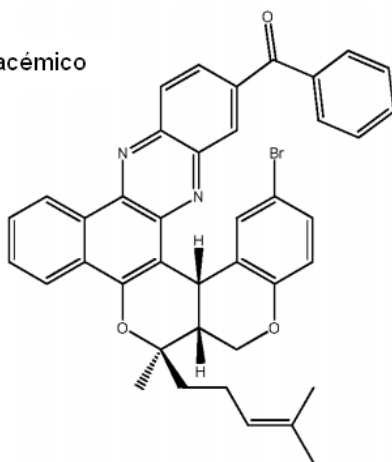
21

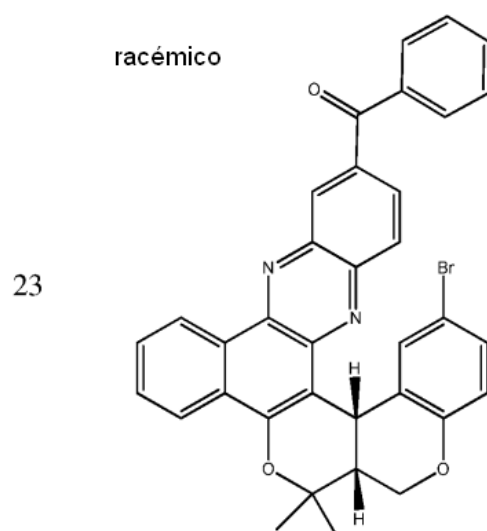
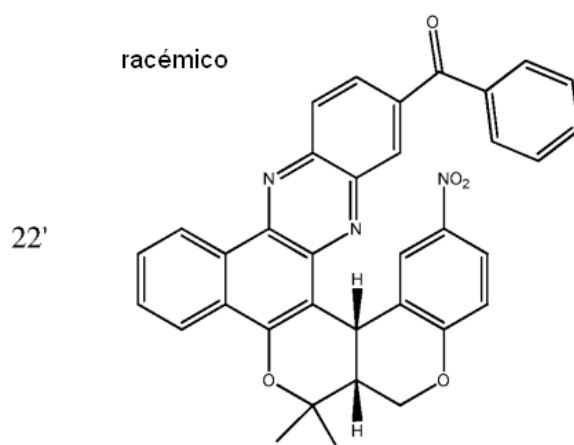
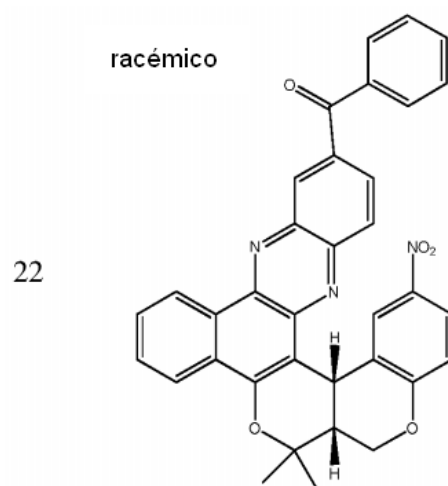
racémico

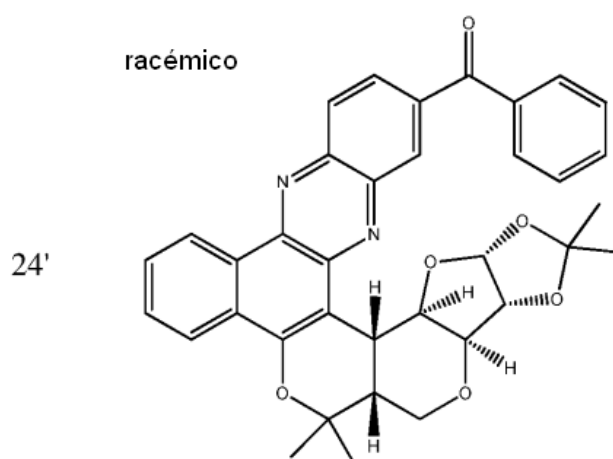
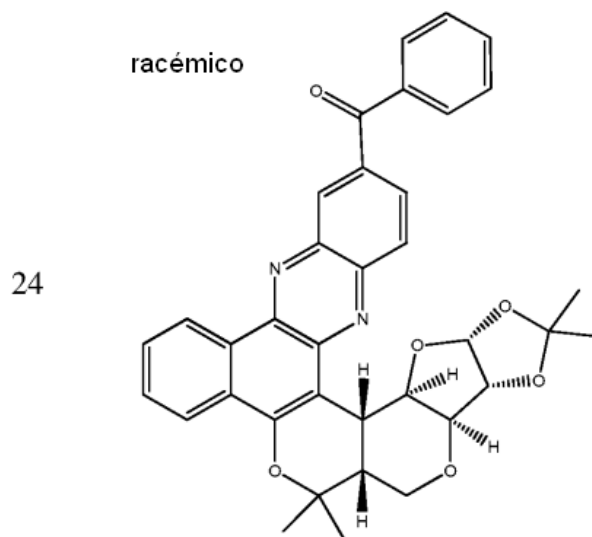
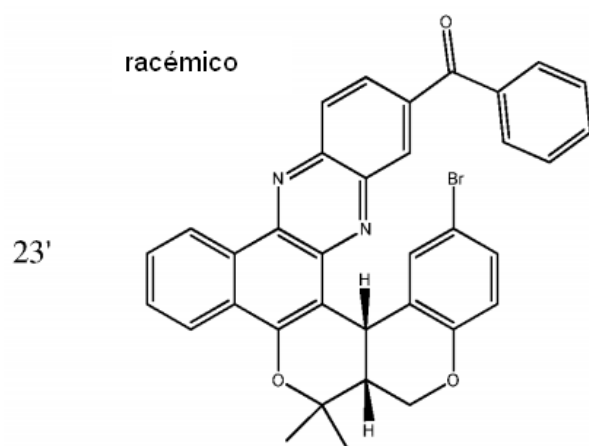


21'

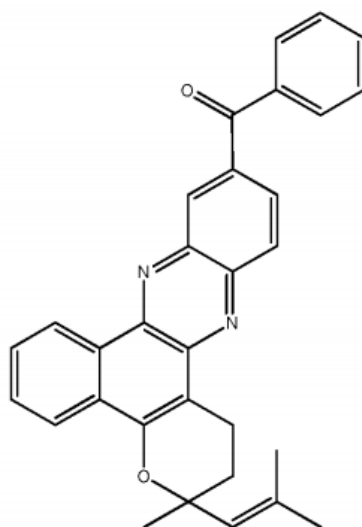
racémico



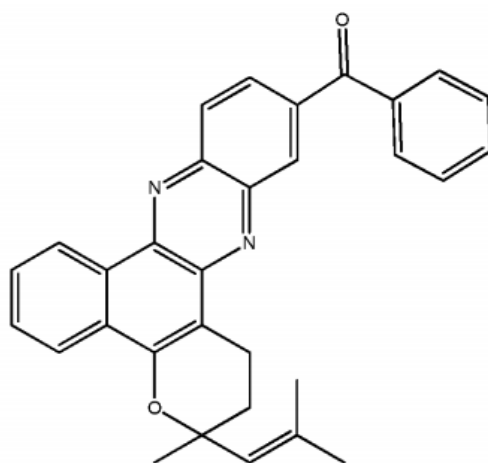




25

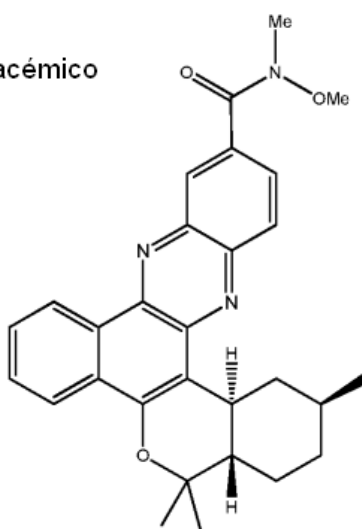


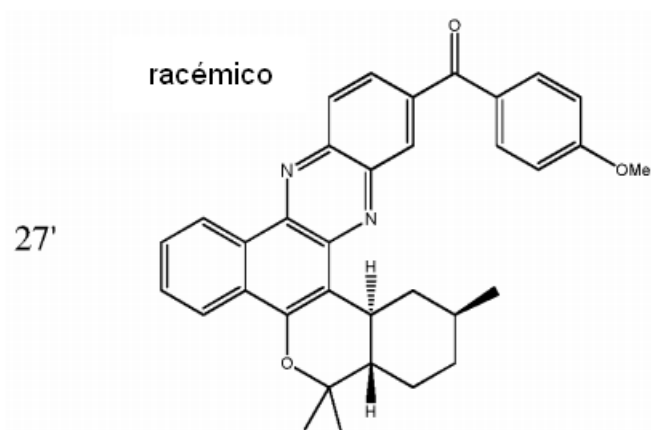
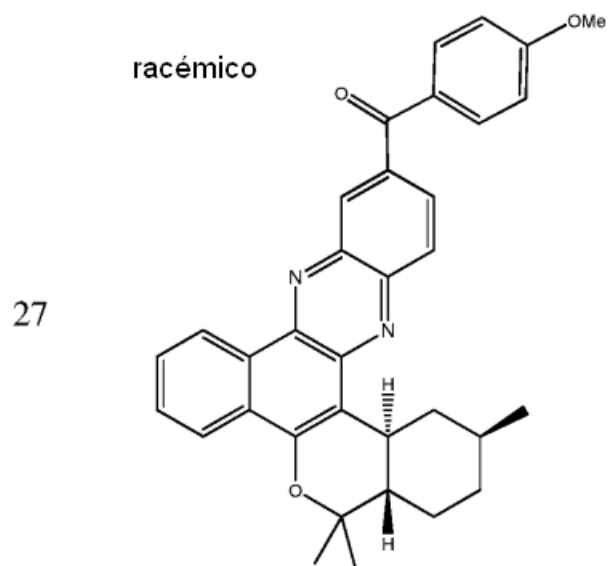
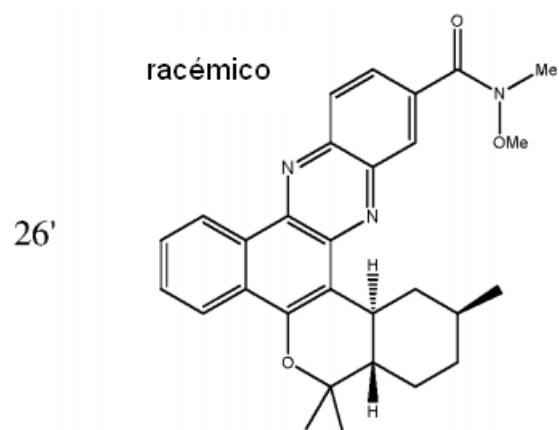
25'

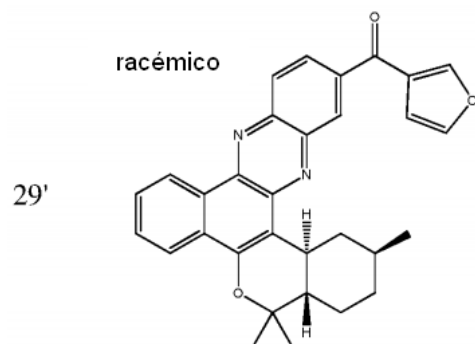
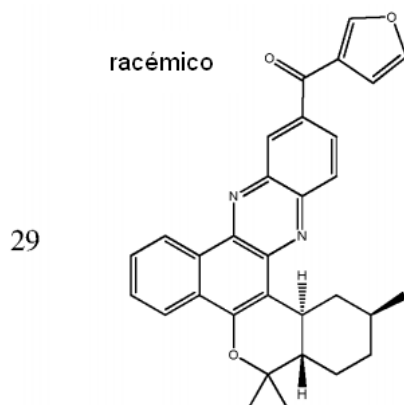
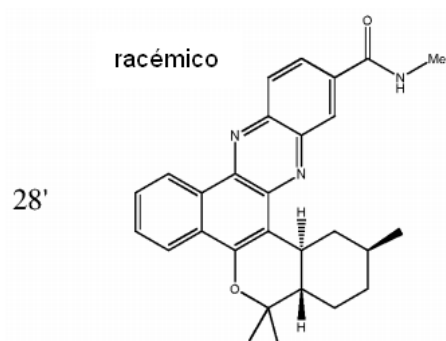
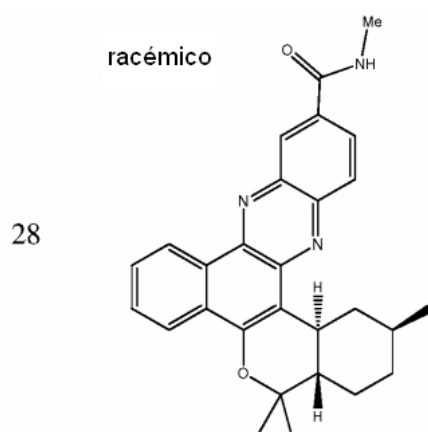


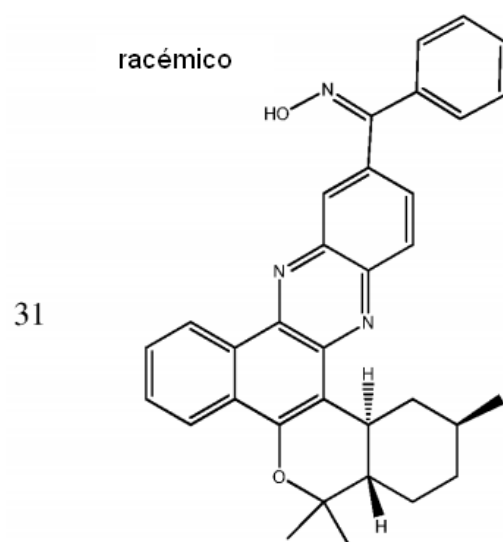
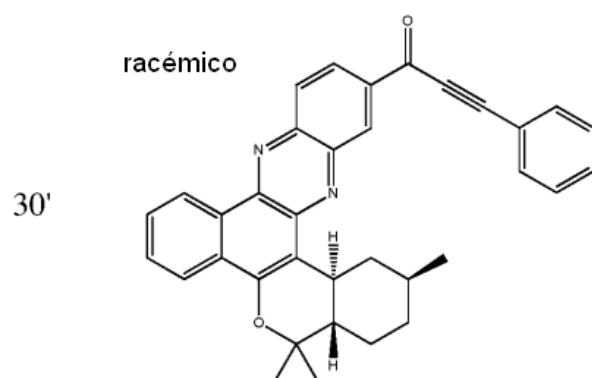
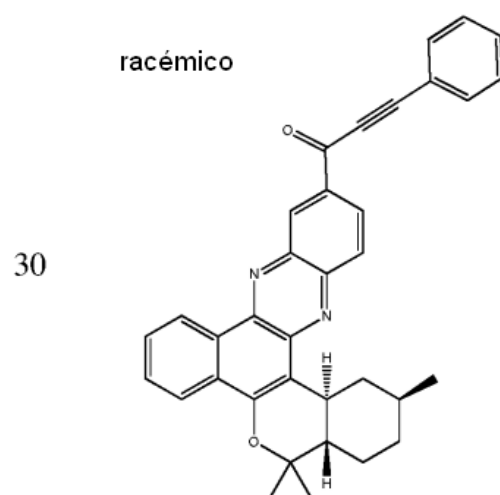
racémico

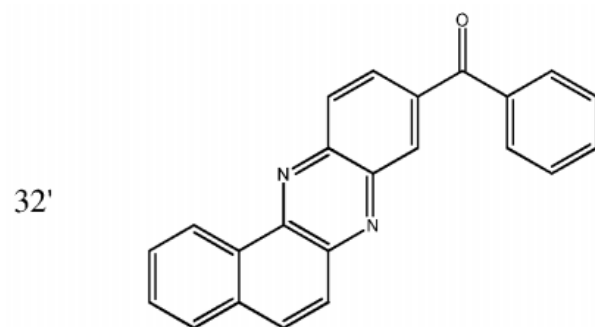
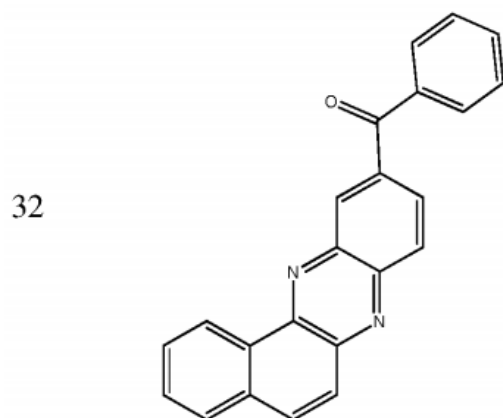
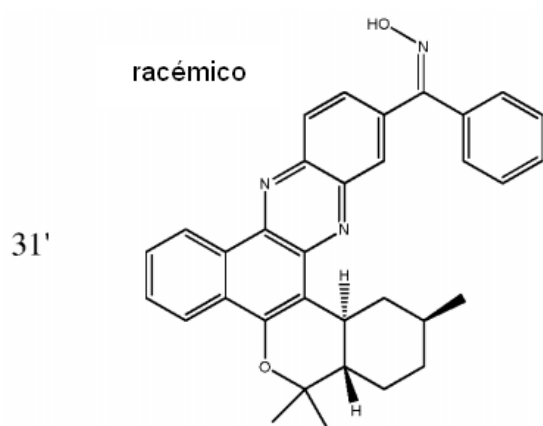
26

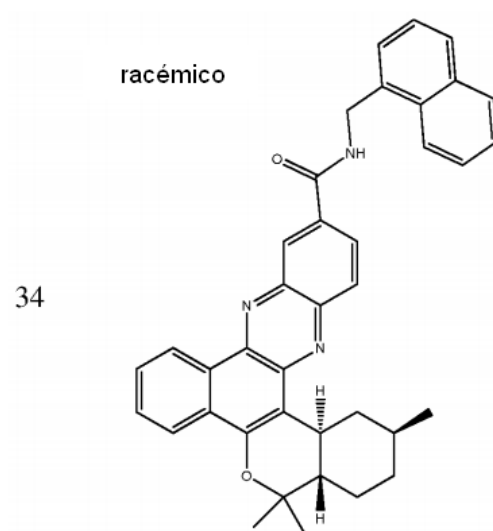
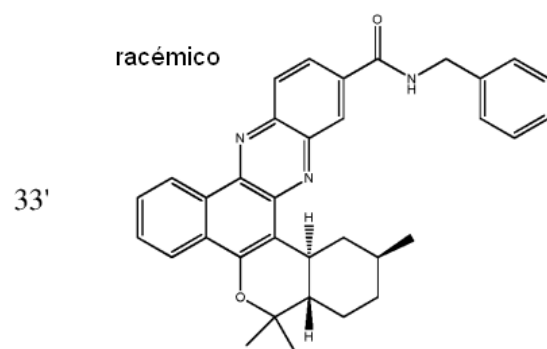
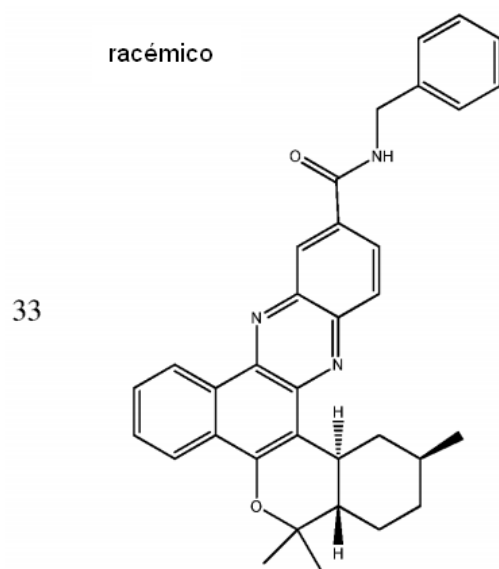


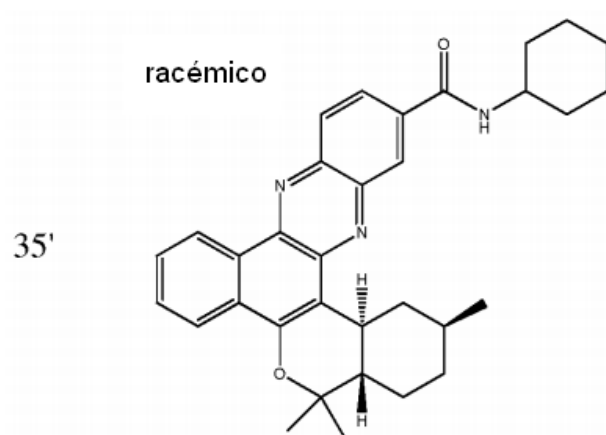
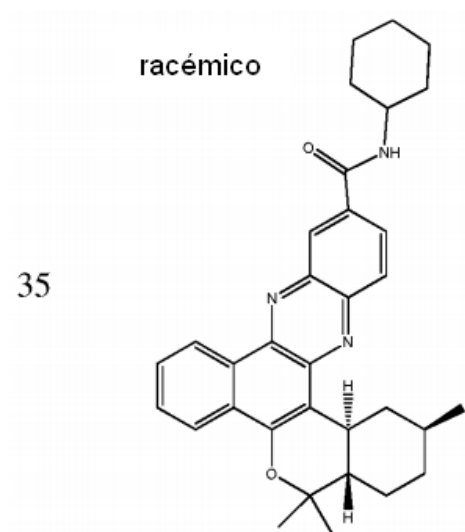
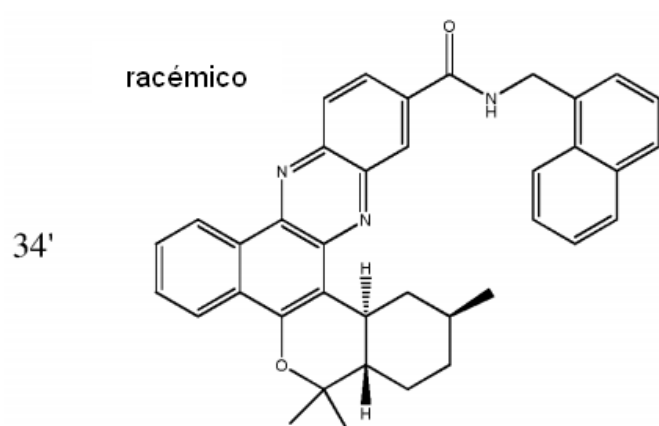


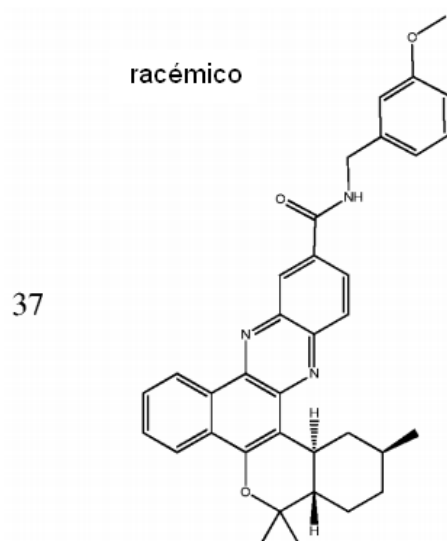
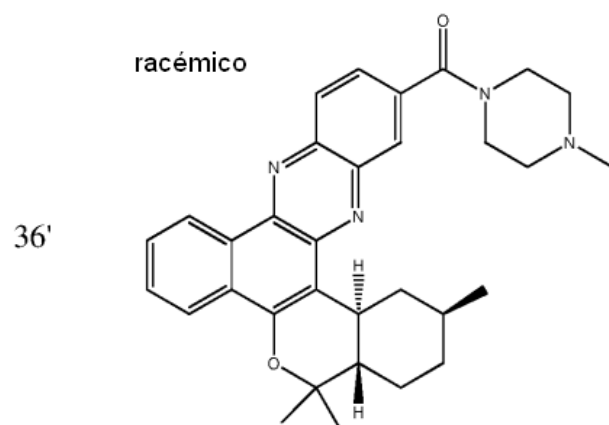
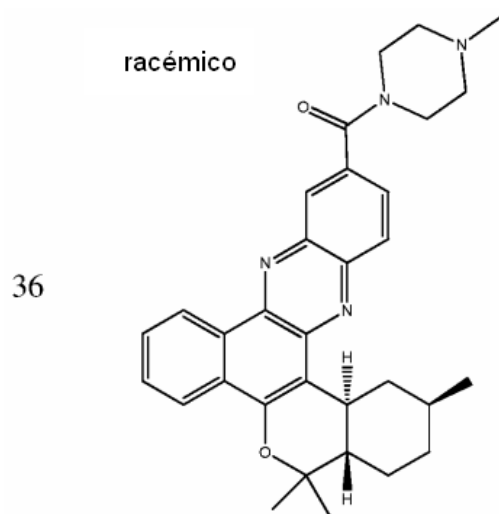


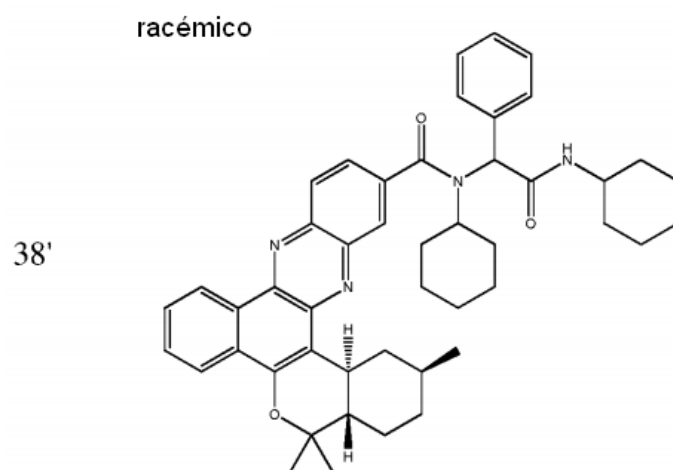
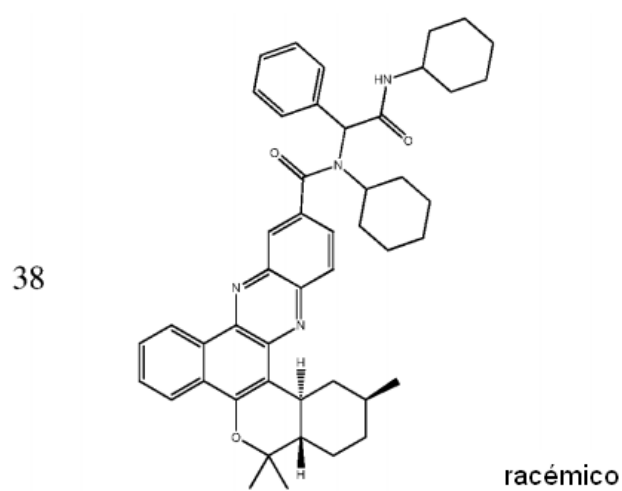
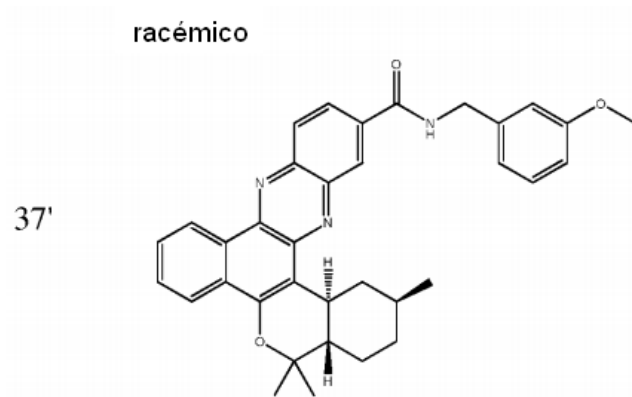


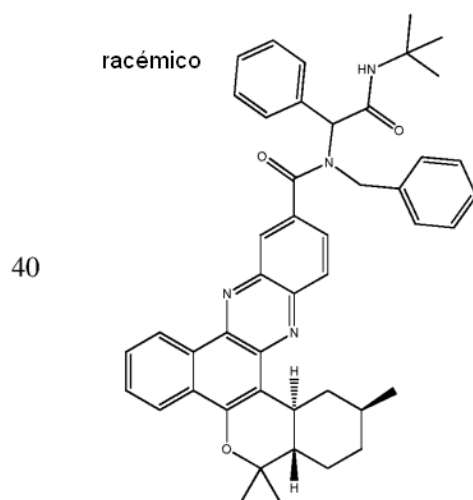
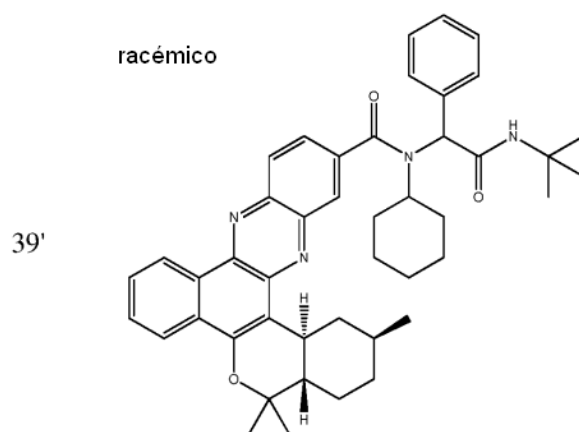
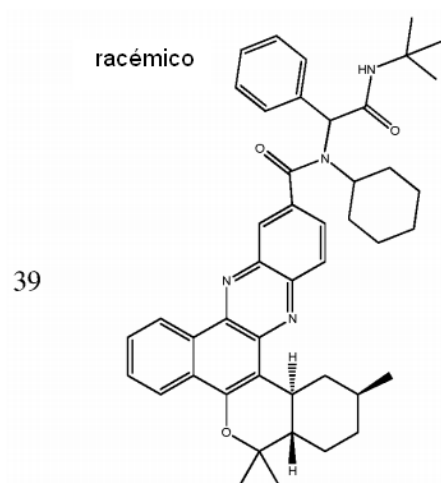


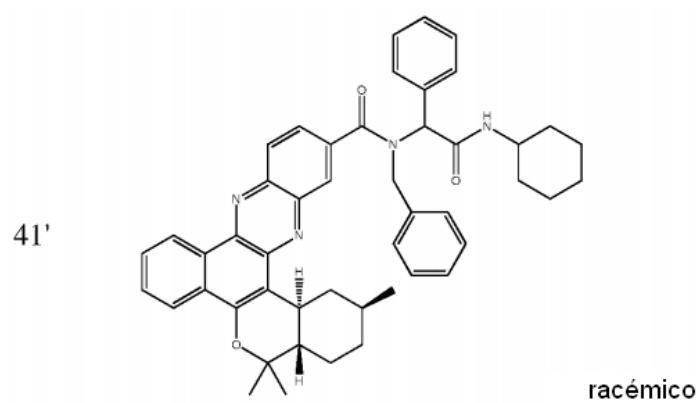
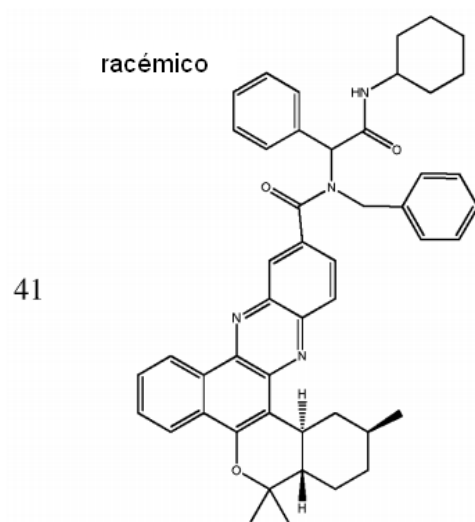
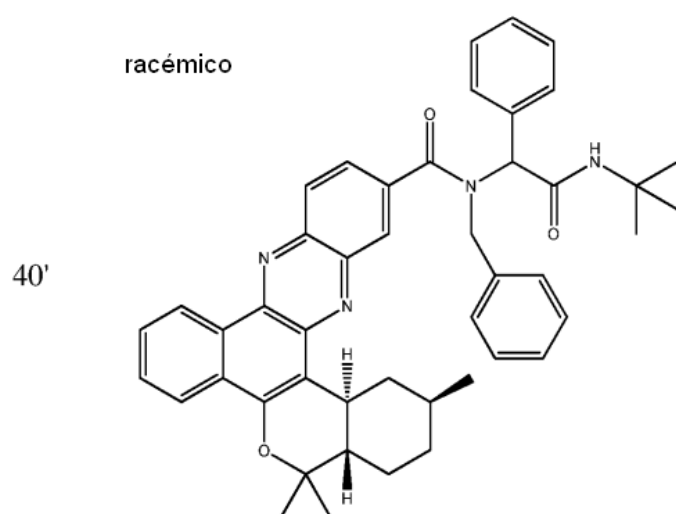




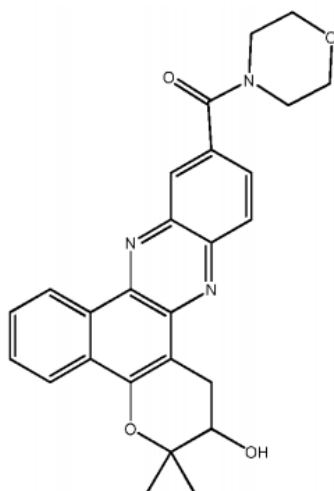




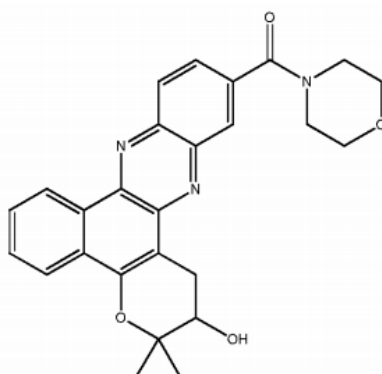




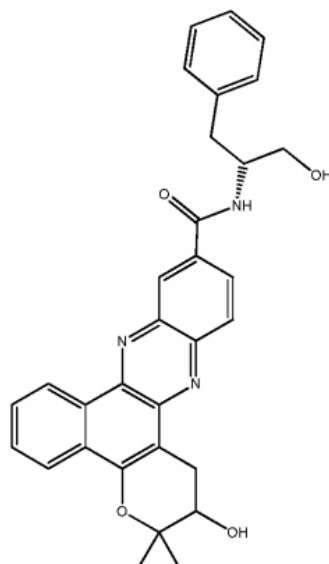
42



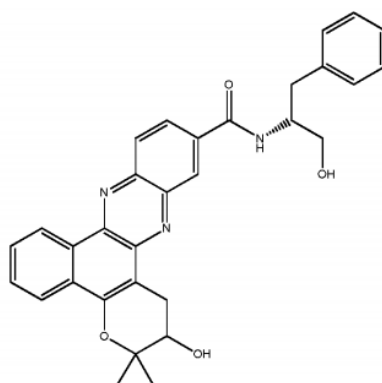
42'



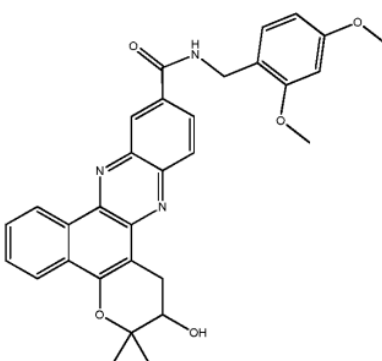
43



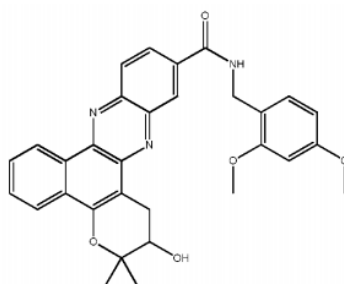
43'



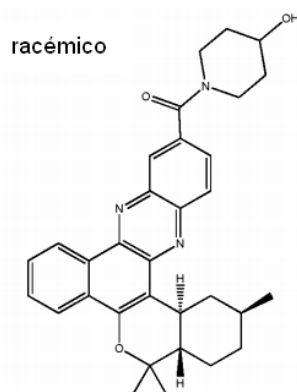
44

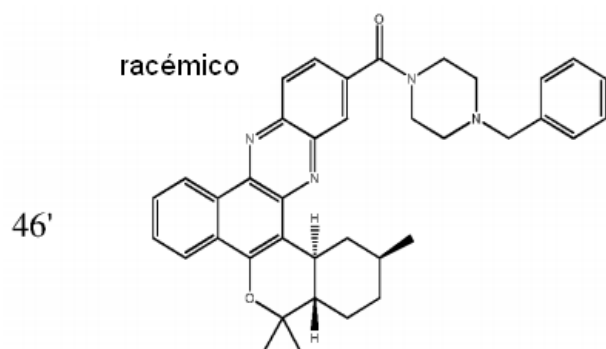
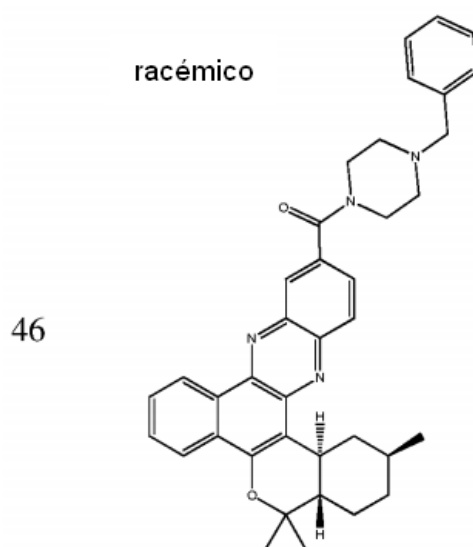
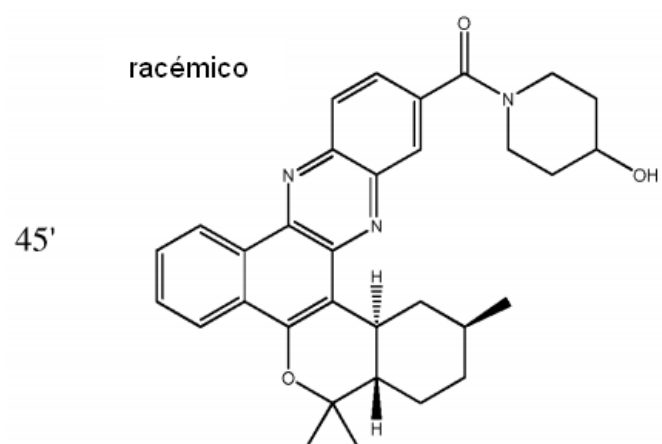


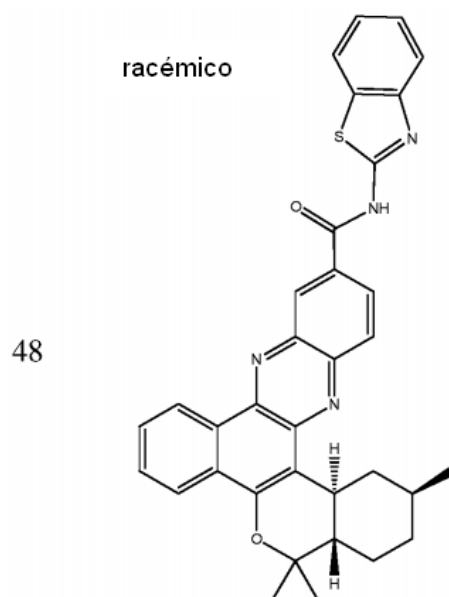
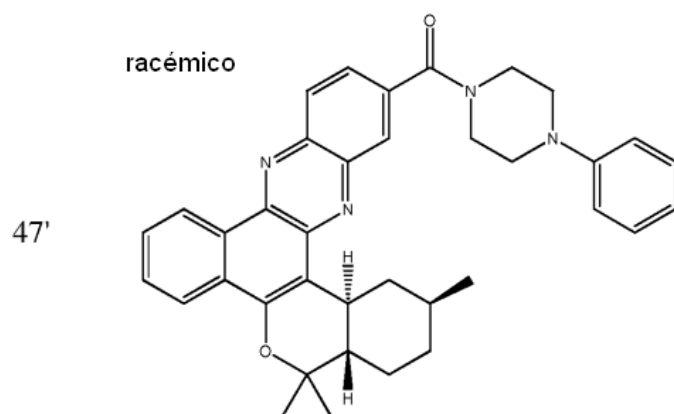
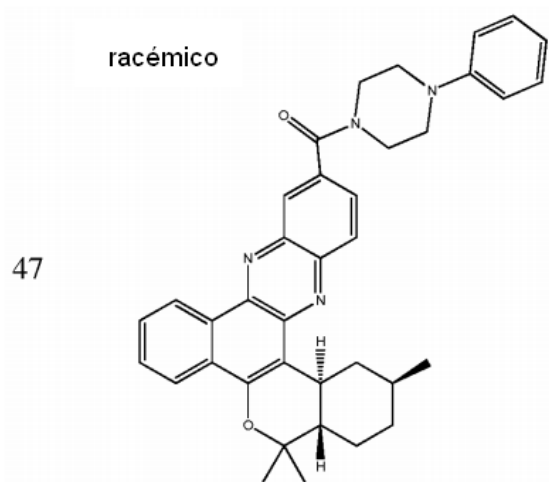
44'

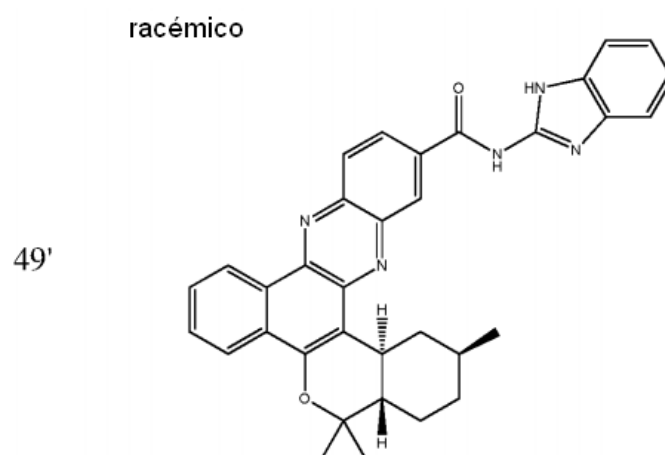
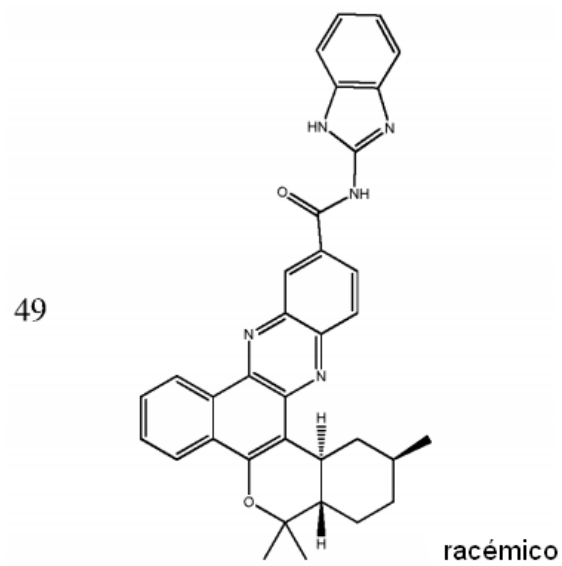
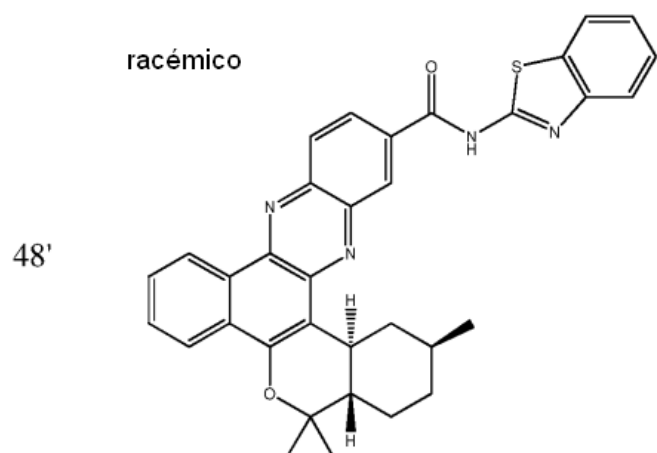


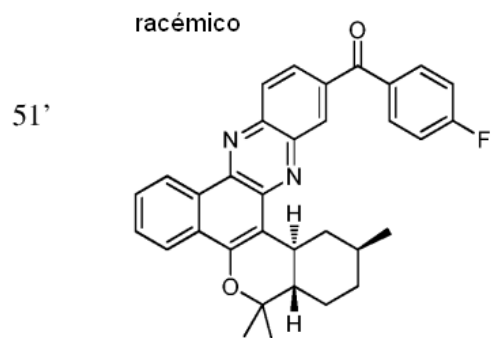
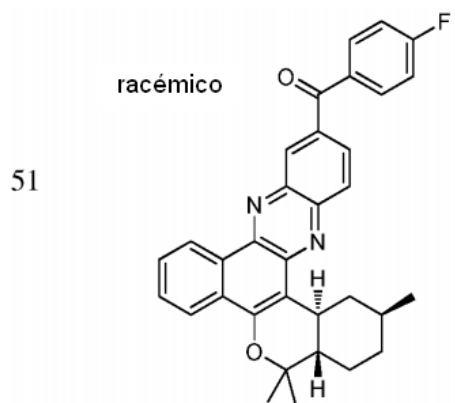
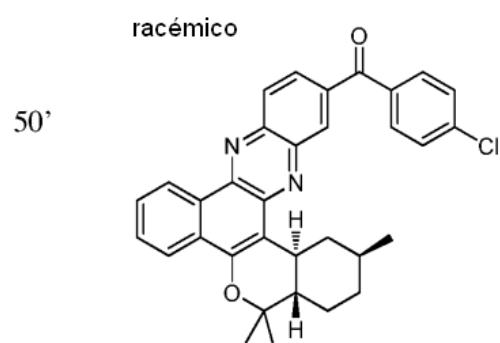
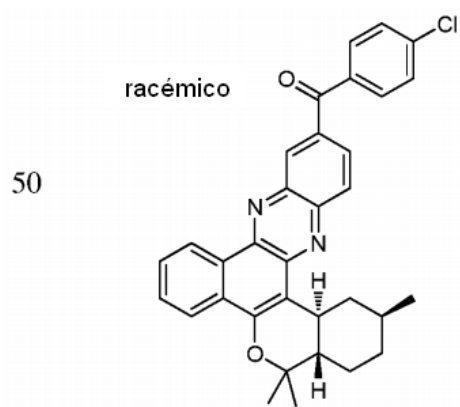
45

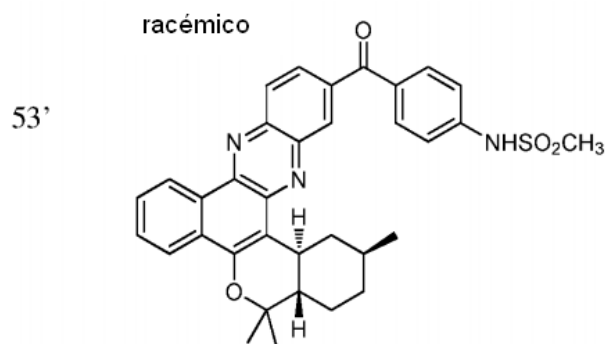
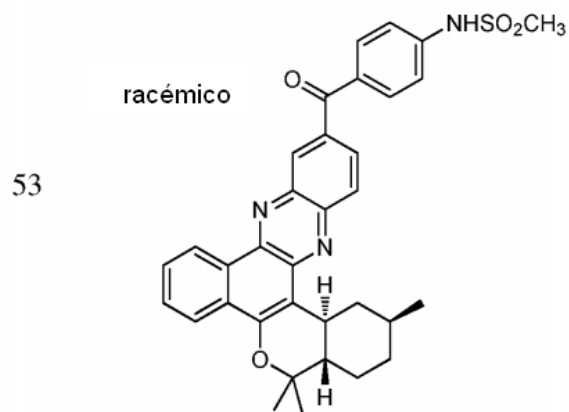
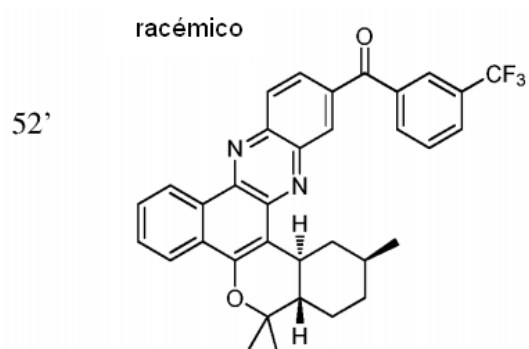
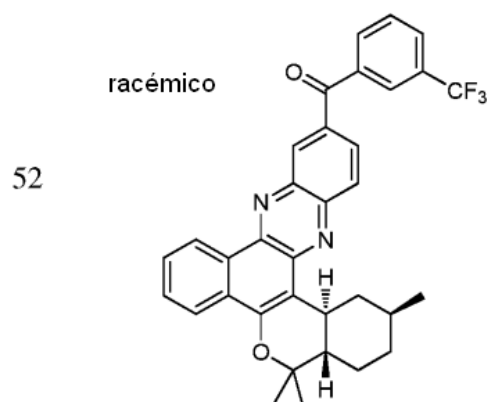




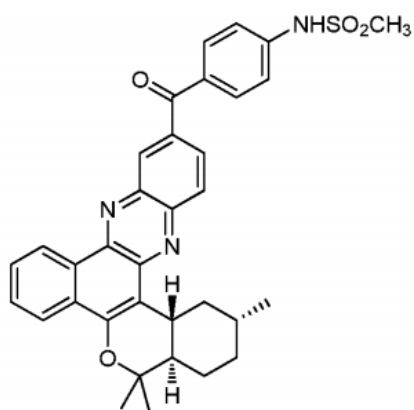




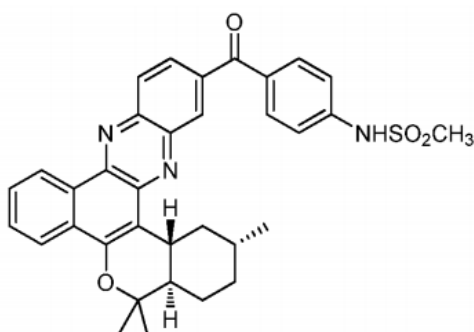




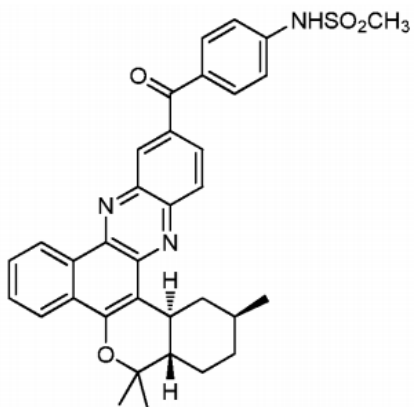
(R)-53



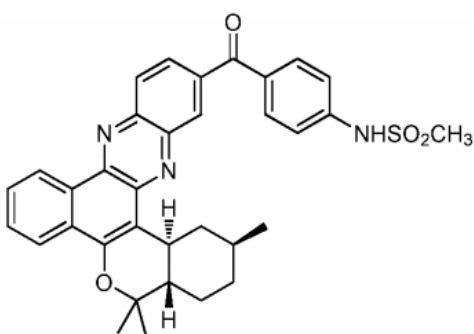
(R)-53'

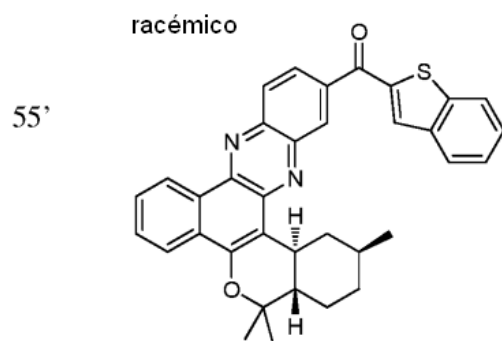
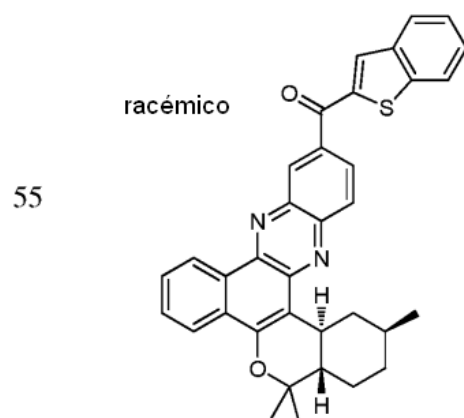
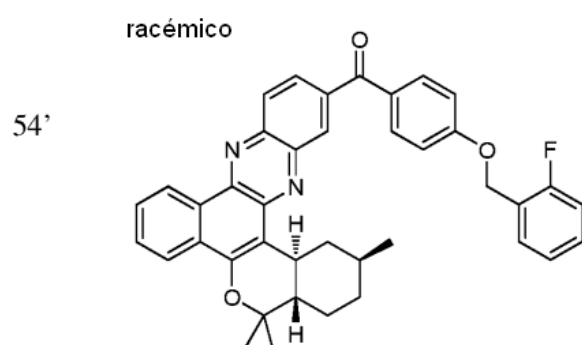
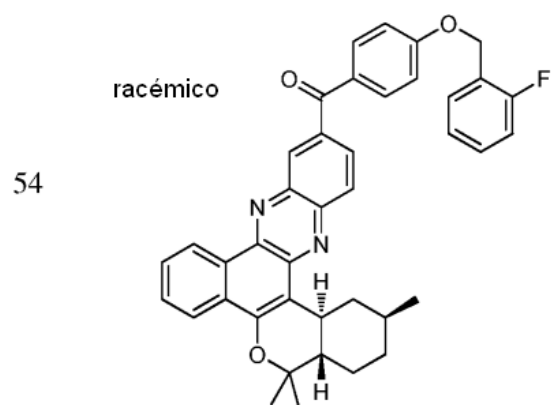


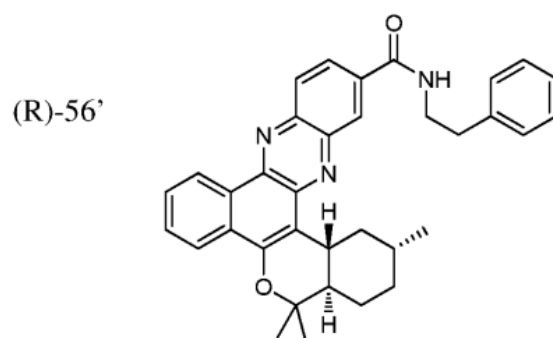
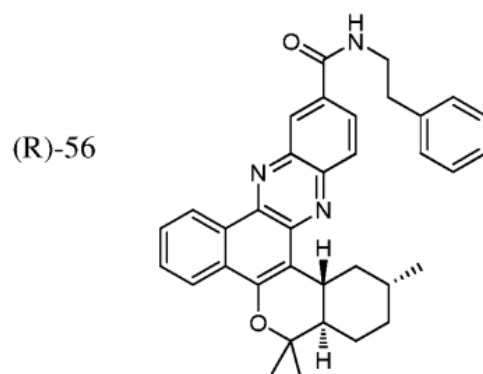
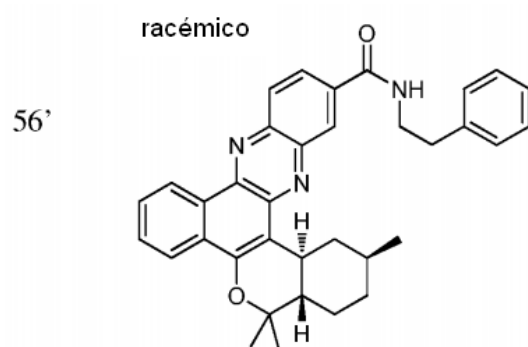
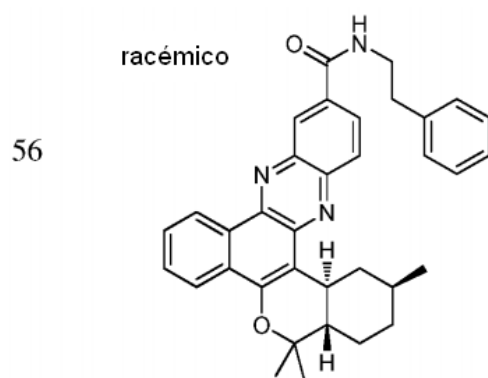
(S)-53

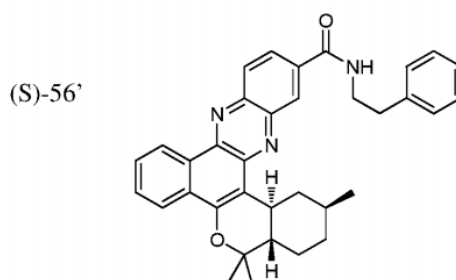
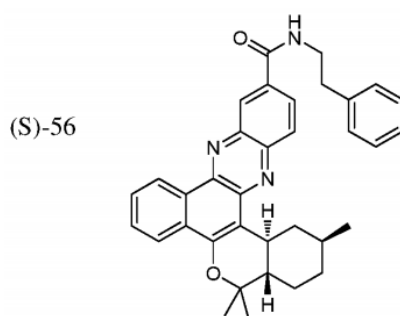


(S)-53'









y sales farmacéuticamente aceptables y solvatos del mismo.

- 5 11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo y al menos un vehículo, diluyente, excipiente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.
- 10 12. Medicamento que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso en el tratamiento de cáncer en un paciente.
- 15 14. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso en el tratamiento de un trastorno angiogénico en un paciente.
- 20 15. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso en el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, inmune o infecciosa en un paciente.
16. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo para su uso en el control de natalidad en un paciente.

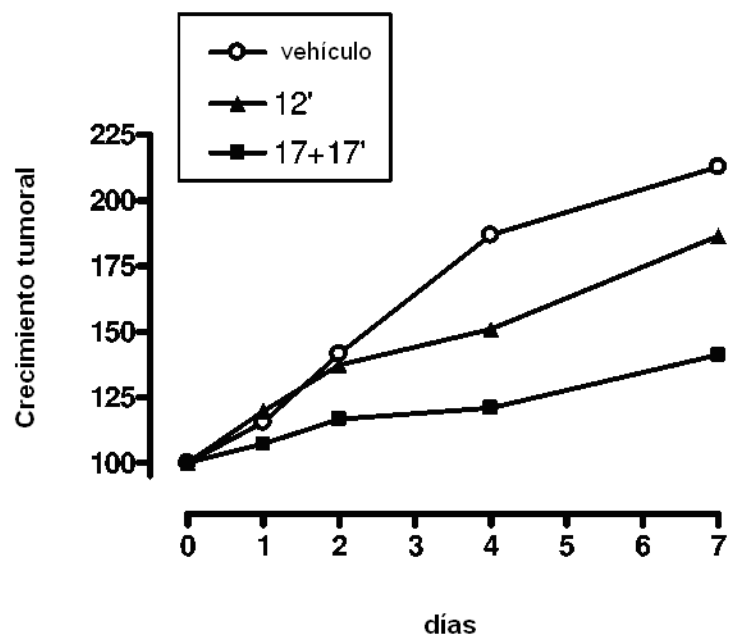


Figura 1