

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 572 777**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 213/75 (2006.01)

A61K 31/444 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.12.2005 E 05820855 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 1838696**

54 Título: **Compuestos novedosos de cianoguanidina**

30 Prioridad:

22.12.2004 US 637757 P

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

02.06.2016

73 Titular/es:

**LEO PHARMA A/S (100.0%)
INDUSTRI-PARKEN 55
2750 BALLERUP, DK**

72 Inventor/es:

**DANNACHER, HEINZ, WILHELM y
BJØRKLING, FREDRIK**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 572 777 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

Compuestos novedosos de cianoguanidina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a compuestos novedosos de piridilcianoguanidina y su inclusión en composiciones farmacéuticas, así como su uso en la fabricación de medicamentos.

10 **Antecedentes de la invención**

Se descubrió originalmente que las piridilcianoguanidinas, tal como pinacidil (N-1,2,2-trimetilpropil-N'-ciano-N''-(4-piridil)guanidina), eran abridores de los canales de potasio y se desarrollaron consecuentemente como agentes antihipertensivos. La sustitución de la cadena lateral de pinacidilo por cadenas laterales más largas que contenían arilo provocó una pérdida de la actividad antihipertensiva, pero, por otra parte, se descubrió que tales compuestos mostraban actividad antitumoral en administración oral en un modelo de rata que tenía tumores de ascites Yoshida.

Se desvelan diferentes clases de piridilcianoguanidinas con actividad antiproliferativa en, por ejemplo, los documentos EP 660 823, WO 98/54141, WO 98/54143, WO 98/54144, WO 98/54145, WO 00/61559 y WO 00/61561. Las relaciones estructura-actividad (SAR) de dichos compuestos se analizan en C. Schou y col., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters 7(24), 1997, págs. 3095-3100, en el que el efecto antiproliferativo de varias piridilcianoguanidinas se ensayó *in vitro* en diferentes líneas celulares de cáncer de pecho y pulmón humano, así como en fibroblastos humanos normales.

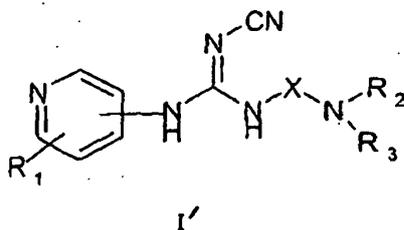
La solicitud internacional WO 02/094813 desvela varios derivados de guanidina usados para tratar enfermedades proliferativas.

P-J V Hjarnaa y col., Cancer Res. 59, 1999, págs. 5751-5757, publican los resultados de ensayos adicionales de un compuesto de cianoguanidina específico, es decir N-(6-(4-clorofenoxi)hexil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)guanidina en ensayos *in vitro* e *in vivo*. El compuesto mostraba una potencia *in vitro* que era comparable a la de los agentes citostáticos de referencia daunorrubicina y paclitaxel, mostrando considerablemente menos actividad antiproliferativa en células endoteliales humanas normales. En ensayos *in vivo* usando ratones sin pelo transplantados con células tumorales humanas, el compuesto mostró actividad antitumoral sustancial, también contra células tumorales que eran resistentes a fármacos anticancerosos convencionales tales como paclitaxel.

Un fármaco exitoso requiere un sutil equilibrio entre factores tales como actividad, biodisponibilidad, toxicidad, nivel de efectos secundarios, solubilidad, etc. que permita fármacos basados en cianoguanidina mejorados.

40 **Resumen de la invención**

Los presentes inventores han descubierto que los compuestos novedosos de piridilcianoguanidina que comprenden un radical heterocíclico sustituido con un grupo ceto en un átomo de carbono muestran una actividad antiproliferativa sorprendentemente alta. Por consiguiente, la invención se refiere a compuestos de fórmula I'



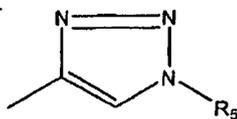
45 en la que

50 R₁ es uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o un radical hidrocarburo C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, sulfo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxisulfonilo, dihidroxifosfinoiloxi o fosfono;

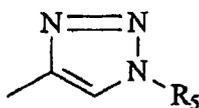
55 X es un dirradical hidrocarburo C₁₋₁₂ lineal, saturado o insaturado o un dirradical hidrocarburo C₆₋₁₂ ramificado saturado o insaturado que está opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, sulfo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxisulfonilo, dihidroxifosfinoiloxi o fosfono; y

R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema anular mono o bicíclico de 5-12

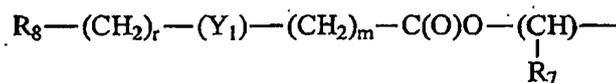
miembros que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno, estando dicho sistema anular sustituido con un grupo =O en un átomo de carbono del mismo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, aminoalquilo, un radical hidrocarburo C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, formilo o aminoalquilo, o -C(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)R₅; -NHC(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)OR₅, -OC(=O)R₅ o



en la que R₅ y R₆ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, -NHC(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)OR₅ o



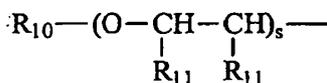
con la condición de que R, no esté unido al átomo de nitrógeno del anillo piridilo; o un profármaco hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula general I', en la que al átomo de nitrógeno del anillo piridina se une un grupo de fórmula VI



VI

en la que R₇ es hidrógeno o alquilo lineal, ramificado o cíclico, o un radical hidrocarburo aromático; Y₁ es O, OC(O), C(O)O o NR₉, en la que R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄; cada uno de m y r son 0 o un número entero de 1 a 4; y

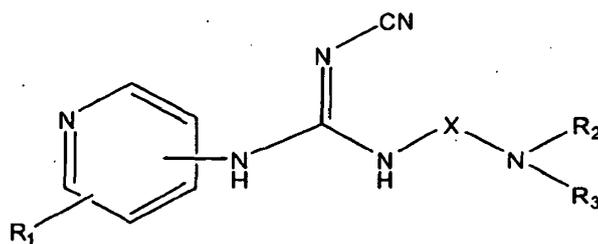
R₈ es hidrógeno; un radical hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico, opcionalmente sustituido con uno o más amino, hidroxilo, carboxilo, halógeno, nitro, ciano, alcoxi, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C₁₋₄, alcoxycarbonilamino C₁₋₄, sulfo, hidroxisulfonilo, dihidroxifosfinilo, fosfona, sulfamino, aminosulfonilo, aminoacilamino o dialcoxifosfinilo; heteroarilo o un radical hidrocarburo heterocíclico no aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más radical hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico, amino, hidroxilo, carboxilo, halógeno, nitro, ciano, alcoxi, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C₁₋₄, alcoxycarbonilamino C₁₋₄, sulfo, hidroxisulfonilo, dihidroxifosfinilo, fosfona, sulfamino, aminosulfonilo, aminoacilamino o dialcoxifosfinilo o un grupo



en la que s es un número entero de 1 a 200; R₁₀ es hidrógeno o un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido no aromático; y R₁₁ es independientemente hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o N-óxido del mismo.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula I' para su uso en terapia y a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de acuerdo con la fórmula I' junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

La invención también se refiere al uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas o neoplásicas, teniendo dicho compuesto la fórmula general I



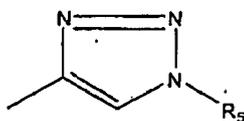
I

en la que

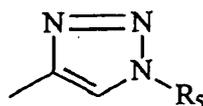
5 R_1 es uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o un radical hidrocarburo C_{1-6} lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, sulfo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilsulfonilo, dihidroxifosfinoilo, o fosfona;

10 X es un dirradical hidrocarburo C_{1-2} lineal o ramificado saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, alcoxycarbonilamino, sulfo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilsulfonilo, dihidroxifosfinoilo, o fosfona; y

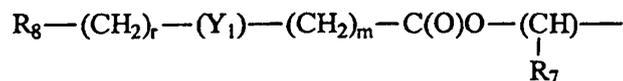
15 R_2 y R_3 junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema anular mono o bicíclico de 5-12 miembros que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno, estando dicho sistema anular sustituido con un grupo =O en un átomo de carbono del mismo; y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, aminoalquilo, un radical hidrocarburo C_{1-6} lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, formilo o aminoalquilo, o $-C(=O)NR_5R_6$, $-NHC(=O)R_5$, $-NHC(=O)NR_5R_6$, $-NHC(=O)OR_5$, $-OC(=O)R_5$ o



25 en la que R_5 y R_6 son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, $-NHC(=O)NR_5R_6$, $-NHC(=O)OR_5$ o



30 con la condición de que R_1 no esté unido al átomo de nitrógeno del anillo piridilo; o que es un profármaco hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula general I, en la que al átomo de nitrógeno del anillo piridina se unen un grupo de fórmula VI



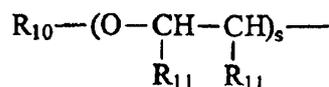
VI

35 en la que R_7 es hidrógeno o alquilo lineal, ramificado o cíclico, o un radical hidrocarburo aromático; Y, es O, OC(O), C(O)O o NR_9 , en la que R_9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

cada uno de m y r son 0 o un número entero de 1 a 4; y

40 R_8 es hidrógeno; un radical hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico, opcionalmente sustituido con uno o más amino, hidroxilo, carboxi, halógeno, nitro, ciano, alcoxi, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C_{1-4} , alcoxycarbonilamino C_{1-4} , sulfo, hidroxilsulfonilo, dihidroxifosfinoilo, fosfona, sulfamino, aminosulfonilo, aminoacilamino o dialcoxifosfinoilo; heteroarilo o un radical hidrocarburo heterocíclico no aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más radical hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico, amino, hidroxilo, carboxi, halógeno, nitro, ciano, alcoxi, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C_{1-4} , alcoxycarbonilamino C_{1-4} , sulfo, hidroxilsulfonilo, dihidroxifosfinoilo, fosfona, sulfamino, aminosulfonilo, aminoacilamino o dialcoxifosfinoilo o un

grupo



- 5 en la que s es un número entero de 1 a 200; R_{10} es hidrógeno o un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido no aromático; y R_{11} es independientemente hidrógeno o metilo; o que es una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o N-óxido del mismo.

Preferiblemente en dicho uso, la fórmula general I corresponde a la fórmula general I'.

- 10 Aun adicionalmente, la presente invención proporciona un compuesto como se define en el uso anterior, para su uso en un método para tratar enfermedades hiperproliferativas o neoplásicas, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad efectiva de dicho compuesto.

Descripción detallada de la invención

- 15 En el presente contexto, la expresión "radical hidrocarburo" pretende indicar un resto que comprende hidrógeno y carbono únicamente, preferiblemente que comprende 1-18, por ejemplo 1-12, por ejemplo 1-6 átomos de carbono. Los ejemplos de dicho radical hidrocarburo incluyen metilo, etilo, etenilo, etinilo, butilo, butenilo, butinilo, iso-butilo, terc-butilo, hexilo, 1,3-di-metil-hexilo, octilo, octenilo, nonilo, dodecilo, dodecenilo, etc. El radical o di-radical se obtiene eliminando uno o dos, respectivamente, átomos de hidrógeno del hidrocarburo.

El término "halógeno" pretende indicar flúor, cloro, bromo y yodo.

- 25 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" pretende indicar sales preparadas haciendo reaccionar compuestos de fórmula I que comprenden grupos ácido o básicos con bases o ácidos adecuados, respectivamente. Los ejemplos de dichos ácidos son ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, acético, fosfórico, láctico, maleico, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, tartárico, toluenoulfónico, sulfámico y fumárico. Los ejemplos de dichas bases son hidróxido potásico, hidróxido sódico, amoniaco y aminas.

- 30 El término "solvato" pretende indicar una especie formada por la interacción entre un compuesto, *in casu* un compuesto de fórmula I, y un disolvente, por ejemplo alcohol, glicerol o agua, en el que dicha especie está en forma sólida. Cuando el agua es el disolvente, el solvato se denomina un hidrato.

- 35 El término "N-óxido" pretende indicar por ejemplo derivados de piridil N-óxido de los compuestos de la invención. Dichos compuestos pueden prepararse por oxidación del piridil N mediante un agente de oxidación adecuado, por ejemplo ácido 3-cloro-perbenzoico en un disolvente inerte, por ejemplo diclorometano.

- 40 El término "alquilo" pretende indicar mono-radicales obtenidos a partir de alcanos, preferiblemente que comprenden 1-8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, terc-butilo, pentilo, hexilo y ciclohexilo.

El término "alcoxi" pretende indicar un radical de la fórmula -OR, en la que R es alquilo como se ha indicado anteriormente.

- 45 El término "alcoxicarbonilo" pretende indicar un radical de la fórmula -C(O)-OR, en la que R es alquilo como se ha indicado anteriormente.

El término "alquilcarbonilo" pretende indicar un radical de la fórmula -C(O)-R, en la que R es alquilo como se ha indicado anteriormente.

- 50 El término "aminoalquilo" pretende indicar un radical de la fórmula -R-NR'₂, en la que R es alquilo como se ha indicado anteriormente, y cada R' representa independientemente alquilo como se ha indicado anteriormente o hidrógeno.

- 55 El término "aminocarbonilo" pretende indicar un radical de la fórmula -C(O)-NR'₂, en la que cada R' representa independientemente alquilo como se ha indicado anteriormente o hidrógeno.

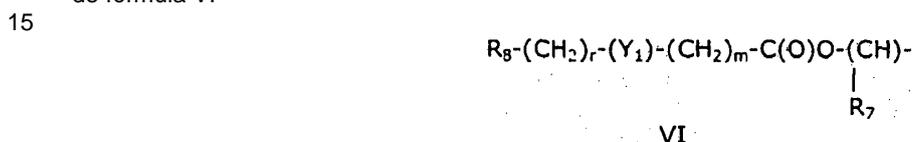
El término "alquilcarbonilamino" pretende indicar un radical de la fórmula -N(R')-C(O)-R, en la que R y R' representan independientemente alquilo como se ha definido anteriormente o hidrógeno.

- 60 El término "aminosulfonilo" pretende indicar un radical de la fórmula -S(O)₂-NR'₂, en la que cada R' representa independientemente alquilo como se ha indicado anteriormente o hidrógeno.

El término "alquilsulfonilamino" pretende indicar un radical de la fórmula $-N(R')-S(O)_2-R$, en la que R es alquilo como se ha indicado anteriormente, y cada R' representa independientemente alquilo como se ha indicado anteriormente o hidrógeno.

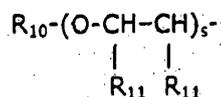
- 5 El término "amino" pretende indicar un radical de la fórmula $-NR'_2$, en la que cada R' representa independientemente alquilo como se ha indicado anteriormente o hidrógeno.

10 El término "profármaco" pretende indicar un derivado de un compuesto activo que no muestra, o no necesariamente, la actividad fisiológica del compuesto activo, pero que puede estar biológicamente activado, por ejemplo, sometido a escisión enzimática, tal como hidrólisis *in vivo* para liberar el compuesto activo en la administración del profármaco. La preparación de profármacos de compuestos de cianoguanidina similares a los compuestos de la presente invención se desvela en la Publicación de Solicitud de Patente N° WO 02/43365. Por lo tanto, se puede contemplar la preparación de profármacos del compuesto de fórmula I uniendo al átomo de nitrógeno del anillo piridina un grupo de fórmula VI



en la que

- 20 R_7 es hidrógeno o alquilo lineal, ramificado o cíclico, o un radical hidrocarburo aromático; Y_1 es O, OC(O), C(O)O o NR_9 , en la que R_9 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ; cada uno de m y r son 0 o un número entero de 1 a 4; y R_8 es hidrógeno; un radical hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico, opcionalmente sustituido con uno o más amino, hidroxilo, carboxilo, halógeno, nitro, ciano, alcoxi, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C_{1-4} , alcoxycarbonilamino C_{1-4} , sulfo, hidroxisulfonilo, dihidroxifosfinoilo, fosfona, sulfamino, aminosulfonilo, aminoacilamino o dialcoxifosfinoilo; heteroarilo o un radical hidrocarburo heterocíclico no aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más radical hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico, amino, hidroxilo, carboxilo, halógeno, nitro, ciano, alcoxi, aminocarbonilo, alcoxycarbonilo C_{1-4} , alcoxycarbonilamino C_{1-4} , sulfo, hidroxisulfonilo, dihidroxifosfinoilo, fosfona, sulfamino, aminosulfonilo, aminoacilamino o dialcoxifosfinoilo o un grupo
- 25
- 30



- 35 en la que s es un número entero de 1 a 200; R_{10} es hidrógeno o un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido no aromático; y R_{11} es independientemente hidrógeno o metilo; por un procedimiento sustancialmente como se desvela en el documento WO 02/43365.

40 El término "resistencia" pretende indicar una sensibilidad reducida a un tratamiento determinado. Sensibilidad puede definirse en cuanto a CI_{50} , que indica la cantidad o concentración de un tratamiento determinado o radiación ionizante, que es letal en el 50 % de las células. Un aumento en la CI_{50} significa una sensibilidad reducida a un tratamiento determinado, y las células se denominan "resistentes" si CI_{50} aumenta en un factor de 10 o más, por ejemplo, en un factor de 20-50. Esta definición es de relevancia particular para estudios *in vitro*, pero de menos relevancia para estudios *in vivo*, sin mencionar el tratamiento de seres humanos. Para estudios *in vivo* y en terapia en humanos puede expresarse una definición más factible de resistencia como el fallo general del tratamiento, definido como enfermedades neoplásicas progresivas en un paciente que respondió previamente al tratamiento. Las enfermedades neoplásicas progresivas pueden definirse como un aumento de $\geq 25\%$ del tamaño de una o más lesiones, o la aparición de nuevas lesiones [WHO Handbook for reporting results of cancer treatment, Publicación N° 48, Geneva, WHO, 1979].

45

- 50 El término "modular", cuando se usa en relación con niveles de NF κ B activado significa que el nivel de NF κ B activado se aumenta o se disminuye en comparación con el nivel presente en ausencia de un compuesto de la fórmula general I. El nivel de NF κ B activado disminuye preferiblemente por el compuesto de fórmula I.

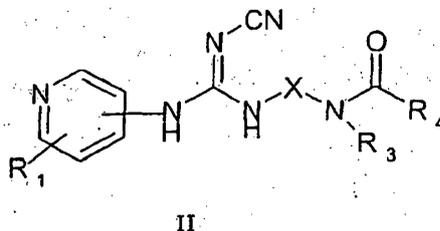
55 El término "apoptosis" pretende indicar un programa de muerte celular genéticamente codificado caracterizado por una "decisión activa" por parte de la célula en base a información de su entorno, su propio metabolismo interno, su historial de desarrollo, etc. de morir. A diferencia de las células que experimentan necrosis, las células estimuladas para entrar en apoptosis a menudo son capaces de sobrevivir, pero optan por morir por el bien de todo el organismo. Apoptosis también es diferente de la necrosis en que la necrosis a menudo está asociada con tejido traumatizado y estallidos celulares, mientras que las células se condensan en el transcurso de la apoptosis, y se degradan intracelularmente de manera controlada [Tran, Science and Medicine, 6, 18-27, 1999; Williams, Trends Cell Biol., 2,

60

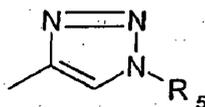
263-267, 1992].

Realizaciones preferidas de la invención

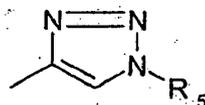
5 En una realización preferida, la invención se refiere a un compuesto de fórmula general II



10 en la que R₁ y X son como se ha indicado anteriormente, y N-C(=O)-R₄ junto con el grupo R₃ en la fórmula II forman un sistema anular mono o bicíclico de 5-12 miembros que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno, estando dicho sistema anular opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, aminoalquilo, un radical hidrocarburo C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilcarbonilo, formilo o aminoalquilo, o -C(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)R₅, -NHC(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)OR₅, -OC(=O)R₅ o

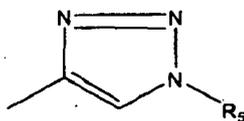


20 en la que R₅ y R₆ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, -NHC(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)OR₅ o

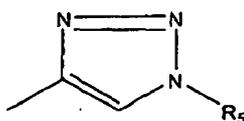


25 R₁ en la fórmula I o II representa preferiblemente hidrógeno, halógeno o uno o más radicales hidrocarburo C₁₋₆ lineales o ramificados, saturados o insaturados; y X representa un dirradical hidrocarburo C₁₋₂, más preferiblemente C₄₋₁₀, lineal, saturado o insaturado. R₁ es preferiblemente hidrógeno.

30 En una realización particularmente preferida del compuesto de fórmula I, R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema anular aromático o no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema anular aromático o no aromático bicíclico de 9 o 10 miembros sustituido con el grupo =O en un átomo de carbono del mismo, y opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxycarbonilo, -C(O)NR₅R₆, -NHC(=O)NR₅R₆, NHC(=O)R₅ o



40 en la que R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo, -NHC(=O)NR₅R₆ o



45 En una realización particularmente preferida del compuesto de fórmula II, -N-C(=O)-R₄ junto con el grupo R₃ en la fórmula II, forman un sistema anular aromático o no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema anular aromático o no aromático bicíclico de 9 o 10 miembros, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi,

alcoxicarbonilo, $-C(=O)NR_5R_6$ o $NHC(=O)R_5$, en la que R_5 y R_6 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} opcionalmente sustituido con hidroxilo.

El sistema anular monocíclico es preferiblemente piridinona, piperidinona o pirrolona.

El sistema anular bicíclico es preferiblemente quinolona o indolona.

Dicho sistema anular puede estar sustituido con hidrógeno, halógeno, $-C(=O)NR_5R_6$ o $-NHC(=O)NR_5R_6$, en la que R_5 es hidrógeno y R_6 es alquilo C_{1-4} opcionalmente sustituido con hidroxilo o $NHC(=O)NR_5R_6$.

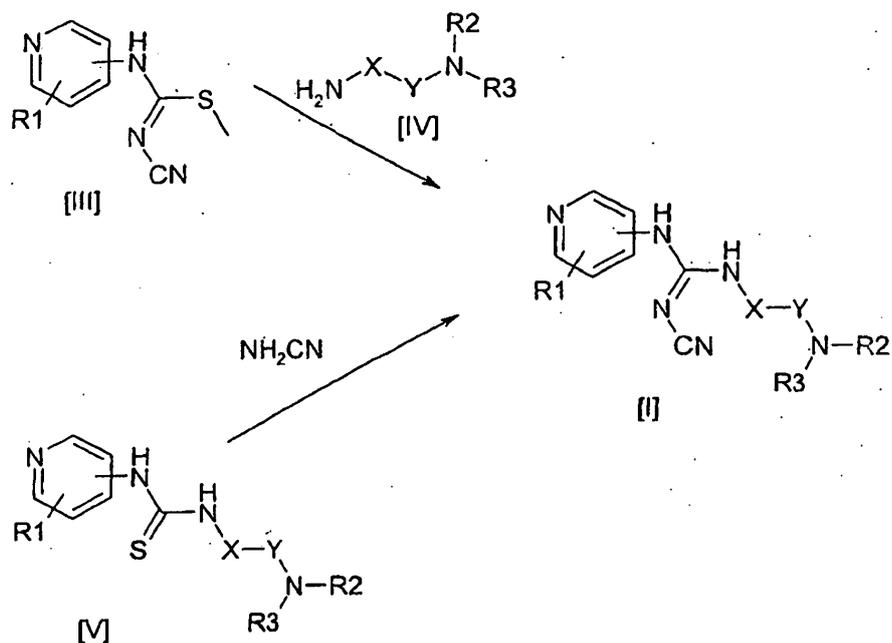
Los ejemplos de compuestos específicos de la invención se seleccionan entre el grupo que consiste en N-[6-(2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 101), N-[6-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 102), N-[6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 103), N-[6-(2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 104), N-[6-(4-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 105), N-[6-(5-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 106), N-[6-(6-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 107), y N-[6-(6-(3-(N,N-dimetilamino)-1-propilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 108).

Métodos generales de preparación

Los compuestos de fórmula I pueden prepararse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III, en la que R_1 es como se indica para los compuestos de fórmula I, con un compuesto de fórmula IV, en la que X, R_2 y R_3 son como se indican para los compuestos de fórmula I, véase el esquema de reacción que se muestra a continuación.

La reacción puede realizarse en un disolvente adecuado, tal como piridina, opcionalmente en presencia de una amina terciaria, tal como trietilamina, y un catalizador, tal como 4-(N,N-dimetilamino)-piridina y a temperaturas entre temperatura ambiente y 100 °C. Durante la reacción R_1 , X, R_2 y R_3 pueden contener temporalmente grupos de protección adecuados. Los compuestos de fórmulas III y IV se conocen a partir de la bibliografía o pueden prepararse por métodos ya conocidos por expertos en la técnica.

En otra realización, una tiourea de la fórmula V en la que los sustituyentes son como se han definido anteriormente en (I), y si es necesario están temporalmente protegidas, se hace con uno o más equivalentes de N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCCD) y de cianamida en un disolvente inerte, tal como acetonitrilo, a o por encima de la temperatura ambiente, produciendo un compuesto de fórmula I, véase el esquema. Los compuestos de fórmula V pueden prepararse por métodos ya conocidos por los expertos en la técnica.



Formulaciones farmacéuticas

5 El compuesto de fórmula I puede estar comprendido en una composición farmacéutica. La composición, tanto para uso médico veterinario como humano, comprende adicionalmente uno o más excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente uno o más ingredientes terapéuticos diferentes. Los excipientes deben ser "aceptables" en el sentido de ser compatibles con los demás ingredientes de las formulaciones, y no perjudiciales para el receptor de los mismos.

10 Convenientemente, el compuesto de fórmula I comprende el 0,1-100 % en peso de la composición. Convenientemente, una dosis unitaria de la composición contiene entre 0,07 mg y 1 g de un compuesto de fórmula I.

15 Por la expresión "dosis unitaria" se refiere a unitario, es decir, una única dosis que puede administrarse a un paciente, y que puede manipularse y envasarse fácilmente, quedando como una unidad física y químicamente estable que comprende el compuesto de fórmula I en mezcla con diluyentes o excipientes farmacéuticos sólidos o líquidos.

20 Para el presente fin, la composición puede estar de una forma adecuada para su administración oral (incluyendo liberación sostenida o retardada), rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular e intravenosa), transdérmica, oftálmica, tópica, nasal o bucal.

25 La composición puede prepararse convenientemente por cualquiera de los métodos ya conocidos en la técnica farmacéutica, por ejemplo, como se desvela en Remington, The Science and Practice of Pharmacy, 20^a ed., 2000. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el compuesto de fórmula I junto con el vehículo, que comprende uno o más excipientes. En general, la composición se prepara poniendo el compuesto de fórmula I uniformemente y estrechamente junto con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos, y después, si es necesario, conformar el producto en la formulación deseada.

30 Las composiciones adecuadas para administración oral pueden estar en forma de unidades discretas, tales como cápsulas, sobrecitos, comprimidos o grageas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del principio activo; en forma de un polvo o gránulos; en forma de una solución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, tal como etanol o glicerol; o en forma de una emulsión de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. Dichos aceites pueden ser aceites comestibles, tales como, por ejemplo, aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los agentes de dispersión o de suspensión adecuados para suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales, tales como tragacanto, alginato, goma arábiga, dextrano, carboximetilcelulosa sódica, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómeros y polivinilpirrolidona. La composición también puede administrarse en forma de un bolo, electuario o pasta.

40 Un comprimido puede prepararse comprimiendo o moldeando el compuesto de fórmula I en mezcla con uno o más excipientes. Los comprimidos prensados pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el principio o principios activos en una forma libre, tal como polvo o gránulos, mezclados opcionalmente por un aglutinante, tal como, por ejemplo, lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma acacia, goma de tragacanto, alginato sódico, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares; un lubricante, tal como, por ejemplo, oleato sódico, estearato sódico, estearato de magnesio, benzoato sódico, acetato sódico, cloruro sódico o similar; un agente disgregante, tal como, por ejemplo, almidón, metilcelulosa, goma de agar, bentonita, croscarmelosa sódica, glicolato de almidón sódico, crospovidona o similares, o un agente de dispersión, tal como, polisorbato 80. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del principio activo en polvo y un vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

50 Las composiciones para administración rectal pueden estar en forma de supositorios en los que el compuesto de fórmula I se mezcla con sólidos solubles o insolubles de bajo punto de fusión, tal como manteca de cacao, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol o ésteres de ácidos grasos de polietilenglicoles, aunque pueden prepararse elixires usando palmitato de miristilo.

55 Las composiciones adecuadas para su administración parenteral comprenden convenientemente una preparación oleosa o acuosa estéril de los principios activos, que es preferiblemente isotónica con la sangre del recipiente, por ejemplo, solución salina isotónica, solución de glucosa isotónica o solución tampón. La composición puede esterilizarse convenientemente, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, adición de agente esterilizante a la composición, irradiación de la composición o calentamiento de la composición. Las composiciones liposomales como se desvelan en, por ejemplo, Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 9, 60 1994, también pueden ser adecuadas para su administración parenteral.

65 Como alternativa, el compuesto de fórmula I puede presentarse como una preparación estéril, sólida, por ejemplo, un polvo liofilizado, que se disuelve fácilmente en un disolvente estéril inmediatamente antes de su uso.

Las formulaciones transdérmicas pueden estar en forma de una escayola o un parche.

Las composiciones adecuadas para su administración oftálmica pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril de los principios activos, que pueden estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión microcristalina acuosa. Las formulaciones liposomales o sistemas poliméricos biodegradables, por ejemplo, como se desvela en Enciclopedia of Pharmaceutical Technology, vol. 2, 1989, también pueden usarse para presentar el principio activo para su administración oftálmica.

Las composiciones adecuadas para su administración tópica u oftálmica incluyen preparaciones líquidas o semi-líquidas, tales como, linimentos, lociones, geles, aplicaciones, emulsiones de aceite en agua o agua en aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; o soluciones o suspensiones tales como gotas.

Las composiciones adecuadas para su administración nasal o bucal incluyen formulaciones en polvo, de autopropulsión y pulverización, tales como aerosoles y atomizadores.

Además de los ingredientes que se han mencionado anteriormente, las composiciones que comprenden un compuesto de fórmula I pueden incluir uno o más ingredientes adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes saboríferos, colorantes, agentes tensioactivos, espesantes, conservantes, por ejemplo hidroxibenzoato de metilo (incluyendo antioxidantes), agentes emulsionantes y similares.

Para un tratamiento sistémico usando un compuesto de fórmula I se administran dosis diarias de 0,001-500 mg por kilogramo de peso corporal, preferiblemente de 0,002-100 mg/kg de peso corporal del mamífero, por ejemplo 0,003-20 mg/kg o de 0,003 a 5 mg/kg de un compuesto de fórmula I, típicamente correspondiente a una dosis diaria para un humano adulto de 0,01 a 37000 mg. Sin embargo, la presente invención también se refiere a compuestos y composiciones destinadas a la administración con mayores intervalos, por ejemplo una vez a la semana, una vez cada tres semanas o una vez al mes. Para el tratamiento tópico de trastornos dermatológicos se usan pomadas, cremas o lociones que contienen 0,1-750 mg/g, y preferiblemente 0,1-500 mg/g, por ejemplo 0,1-200 mg/g de un compuesto de fórmula I. Para el uso tópico de pomadas oftálmicas, se administran gotas o geles que contienen 0,1-750 mg/g, y preferiblemente 0,1-500 mg/g, por ejemplo 0,1-200 mg/g de un compuesto de fórmula I. Las composiciones orales se formulan, preferiblemente, como comprimidos, cápsulas o gotas, que contienen 0,07-1000 mg, preferiblemente de 0,1-500 mg, de un compuesto de fórmula I por dosis unitaria.

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula I son capaces de modular la actividad de I κ B cinasa (abreviada IKK a continuación). Modulando la actividad de la IKK en las células es posible controlar el nivel de NF κ B activado en las células. Dichos compuestos se consideran, por lo tanto, útiles en el tratamiento de enfermedades proliferativas y otras afecciones que se cree que están afectados por el nivel de NF κ B activado, por ejemplo, la inflamación

NF κ B es un miembro de la familia Rel de factores de transcripción, que son ubicuos en células animales. Las proteínas Rel pueden formar dímeros, los más comunes de los cuales se denominan NF κ B. El NF κ B es un heterodímero p50/p65 que puede activar la transcripción de genes que contienen el apropiado sitio de unión κ B. En células no estimuladas, el NF κ B se mantiene en el citoplasma por una interacción con las proteínas que inhiben NF κ B, las I κ Bs. En respuesta a la estimulación celular, por ejemplo, por fármacos antiproliferativos o radiación ionizante, un complejo I κ B cinasa (IKK) se activa rápidamente y fosforila dos restos serina en el dominio de unión de NF κ B de I κ B. Después, la I κ B fosforilada se degrada a continuación por medio de un proteosoma 26S mientras que NF κ B se libra de la degradación y se transloca en el núcleo [Wang, Science, 274, 784-787, 1996, Cusak, Cancer Research, 60, 2323-2330, 2000; Karin, Immunology, 12, 2000, 85-98]. NF κ B está de este modo siempre presente en la célula, pero en una forma inactivada en células no estimuladas. Después de la translocación al núcleo el NF κ B induce entre otros los genes anti-apoptóticos c-IAP1, c-IAP2, TRAF1, TRAF2, Bfl-1/A1, Bcl-X_L y Mn-SOD [Patel, Oncogene, 19, 2000, 4159-4169], que provocan la resistencia en las células a la apoptosis. Este efecto se denomina el efecto antiapoptótico del NF κ B. Los fármacos antiproliferativos y la radiación ionizante inducen de este modo resistencia en las células a los tratamientos, que los convierten en inefectivos. Por consiguiente, el NF κ B activado es un factor clave en la resistencia inducida en, por ejemplo, células cancerosas a fármacos antiproliferativos y/o a radiación ionizante. Esto está respaldado adicionalmente por el hecho de que se encuentra NF κ B constitutivamente activado en tumores cancerígenos resistentes [Patel, Oncogene, 19, 4159-4169, 2000]. Independientemente de la resistencia reducida a cualquier tratamiento, una reducción del nivel de NF κ B activado en la célula, por ejemplo, controlando la actividad de la IKK, reducirá los niveles de expresión de genes que codifican los factores anti-apoptóticos que inducen la apoptosis en las células [Schwartz, Surgical Oncology, 8, 1999, 143-153].

El papel del NF κ B activado no está restringido a prevenir la apoptosis. El NF κ B es también un activador crítico de los genes implicados en la inflamación y la inmunidad. El NF κ B activado induce el gen que codifica la ciclooxigenasa 2 (COX2), que cataliza la síntesis de prostaglandinas pro-inflamatorias. Además, en las últimas etapas en un episodio inflamatorio, la COX2 cataliza la síntesis de ciclopentenona prostaglandinas antiinflamatorias. Se sabe también que la COX2 tiene efectos antivirales, lo que sugiere que el NF κ B puede ser también un objetivo en la terapia de

enfermedades inflamatorias y virales [Rossi, Nature, 403, 2000, 103-108]. El NF κ B es también responsable de la regulación transcripcional de genes importantes para muchos otros procedimientos celulares vitales. El NF κ B, por ejemplo, regula los genes que codifican citocinas y factores de crecimiento, moléculas de adhesión, reactantes de fase aguda, receptores y quimioattractores [Schwartz, Surgical Oncology, 8, 1999, 143-153]. Esto es respaldado
 5 adicionalmente por Rossi en Nature, 403, 103-108, 2000 en el que se describe que otro tipo de compuesto, a saber ciclopentenona prostaglandinas inhibe la I κ B cinasa, y que esto hace a las ciclopentenona prostaglandinas potencialmente valiosas en el tratamiento de cánceres, inflamación e infecciones virales.

La I κ B está unida no covalentemente al NF κ B y enmascara su señal de localización nuclear, previniendo por ello la
 10 translocación al núcleo. Se han identificado varias I κ B y, por ejemplo, I κ B α y I κ B β se expresan en la mayoría de las células donde se unen a las proteínas p65 Rel, es decir, NF κ B. Diferentes I κ B son fosforiladas por diferentes factores permitiendo la activación de NF κ B en respuesta a diferentes estímulos.

El complejo I κ B cinasa consiste en tres subunidades, concretamente, I κ B α , I κ B β e IKK γ , con un peso molecular
 15 combinado de 900 kDa. Tanto I κ B α como I κ B β exhiben actividad de I κ B cinasa y fosforilan I κ B, mientras que I κ B γ es una subunidad reguladora. La IKK α es una proteína de 85 kDa y la I κ B β es una proteína de 87 kDa, y las dos subunidades muestran un gran grado de homología. Mientras que tanto I κ B α como I κ B β son catalíticamente activas, se ha mostrado sorprendentemente que solo I κ B β es esencial para la IKK fosforilación de I κ B.

Como se ha indicado anteriormente, controlar el nivel de NF κ B activado controlando la actividad de la IKK puede ser
 20 útil como intervención terapéutica en el tratamiento de enfermedades proliferativas, por ejemplo, cánceres y en particular formas de cáncer resistentes (para una explicación adicional, véase el documento WO 02/094322). Controlar la actividad de la IKK puede ser también útil en el tratamiento de enfermedades inflamatorias y virales. Controlar la actividad de la IKK puede ser una terapia de un único agente o puede ser parte de un tratamiento de
 25 combinación con otros tratamientos.

Se prefiere que las composiciones farmacéuticas comprendan un compuesto de fórmula I junto con uno o más
 30 compuestos farmacológicamente activos diferentes usados en el tratamiento de enfermedades proliferativas. Los ejemplos de compuestos usados en el tratamiento de enfermedades proliferativas que se pueden usar conjuntamente con los compuestos de la presente invención incluyen derivados de S-triazina tales como altretamina; enzimas tales como asparaginasa; agentes antibióticos tales como bleomicina, dactinomicina, daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina, mitomicina, epirubicina y plicamicina; agentes de alquilación tales como busulfán, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, lomustina, mecloretamina, melfalán, procarbazona y tiotepa; antimetabolitos tales como cladribina, citarabina, floxuridina,
 35 fludarabina, fluoracilo, hidroxiaurea, mercaptopurina, metotrexato, gemcitabina, pentostatina y tioguanidina; agentes antimetabólicos tales como etopósido, paclitaxel, tenipósido, vinblastina, vinorelbina y vincristina; agentes hormonales, por ejemplo, inhibidores de aromatasa tales como aminoglutetimida, corticosteroides, tales como dexametasona y prednisona, y hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH); antiestrógenos tales como tamoxifeno, formestano y letrozol; antiandrógenos tales como flutamida; e inhibidores de la angiogénesis. Finalmente, se
 40 depende mucho de la radiación ionizante, aunque no fácilmente definible como compuesto, en el tratamiento de enfermedades neoplásicas, y se puede combinar con los compuestos de fórmula I. Debido a los graves efectos secundarios experimentados a menudo por los pacientes que reciben tratamiento anti-neoplásico es a menudo deseable administrar también compuestos terapéuticos que no son ellos mismos anti-neoplásicos, sino que ayudan a aliviar los efectos secundarios. Dichos compuestos incluyen amifostina, leucovorina y mesna.

En particular, los compuestos anti-proliferativos, tales como paclitaxel, fluorouracilo, etopósido, ciclofosfamida,
 45 cisplatino, carboplatino, vincristina, gemcitabina, vinorelbina, clorambucilo, doxorubicina y melfalán parecen beneficiosos en las composiciones de combinación de la presente invención.

Se prevé que la composición de combinación de la presente invención se puede proporcionar como mezclas de los
 50 compuestos o como compuestos individuales concebidas para la administración simultánea o secuencial. Está dentro de la capacidad de un médico o veterinario experto decidir los intervalos de tiempo en un régimen de administración secuencial.

En particular, las enfermedades o afecciones proliferativas tratables por el presente método incluyen una diversidad
 55 de cánceres y enfermedades o afecciones neoplásicas incluyendo leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, mielodisplasia, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin o linfoma no Hodgkin, carcinoma de pulmón de células pequeñas o células no pequeñas, cáncer gástrico, intestinal o colorrectal, cáncer de próstata, de ovario o de mama, cáncer de cabeza, cerebro o cuello, cáncer en el tracto urinario, cáncer de
 60 riñón o de vejiga, melanoma maligno, cáncer de hígado, cáncer de útero o de páncreas.

La invención también se refiere al uso de compuestos de fórmula I, opcionalmente junto con otros compuestos
 antineoplásicos, como se ha indicado anteriormente, en la fabricación de medicamentos. En particular, dicho medicamento está destinado a usarse para el tratamiento de enfermedades proliferativas, por ejemplo, cánceres
 65 como se ha mencionado anteriormente.

La invención se describe adicionalmente en los siguientes ejemplos que no pretenden de ningún modo limitar el alcance de la invención como se reivindica.

MÉTODOS DE PREPARACIÓN

5 Para los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) del ^1H (300 MHz) y para RMN del ^{13}C (75,6 MHz) los valores de desplazamiento químico están dados con relación a los estándares internos de tetrametilsilano ($\delta = 0,00$) o cloroformo ($\delta = 7,25$) o deuteriocloroformo ($\delta = 76,81$ para ^{13}C RMN). Se da el valor de un multiplete, definido (singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuádruplete (c)) o no (ancho (a)), en el punto medio aproximado a menos que se dé un intervalo. Los disolventes orgánicos usados eran anhidros.

Preparación 1

1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino-1-hexil)]0-1,2-dihidroquinolin-2-ona

15 Se añadió 2-hidroxiquinolina (640 mg) a una suspensión de hidruro sódico al 60 % (205 mg) en N,N-dimetilformamida (15 ml) y la mezcla se agitó a 60 °C durante 30 minutos. Después de la refrigeración en hielo, se añadió gota a gota una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-6-bromo-hexilamina (1,25 g) (Helv. Chim. Acta 76 891 (1993)) en N,N-dimetilformamida (10 ml) y la agitación continuó durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron hielo y agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron y se evaporaron para dejar un aceite de color amarillo que después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo como eluyente dio el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro.

20 ^{13}C RMN (DMSO) $\delta = 160,8, 155,5, 139,2, 138,8, 130,7, 128,9, 121,7, 121,0, 120,2, 114,3, 77,2, 41,2, 29,3, 28,2, 27,0, 25,9$

Preparación 2

1-(6-amino-1-hexil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona

30 Se trató 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona (480 mg) con un gran exceso de hidrógeno cloruro en éter dietílico con agitación durante 1 hora a temperatura ambiente. El producto cristalino se aisló por filtración y se disolvió de nuevo en agua después de lo cual, la solución se hizo fuertemente alcalina con hidróxido sódico y se extrajo dos veces con cloroformo. La fase orgánica se secó sobre carbonato potásico, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título en forma de un aceite incoloro.

35 ^{13}C RMN (CDCl_3) $\delta = 162,1, 139,2, 139,0, 130,5, 129,0, 121,9, 121,8, 121,0, 114,2, 42,2, 42,0, 33,4, 27,5, 26,8, 26,6$

Preparación 3

1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona

40 Se preparó como se ha descrito en la Preparación 1 pero sustituyendo 2-hidroxiquinolina por 6-cloro-2-hidroxiquinolina. Cristales incoloros.

45 ^{13}C RMN (CDCl_3) $\delta = 161,7, 156,0, 137,8, 130,5, 128,0, 127,3, 123,1, 122,0, 115,6, 79,1, 42,3, 40,4, 30,0, 28,4, 27,4, 26,5, 26,4$

Preparación 4

1-(6-amino-1-hexil)-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona

50 Se preparó como se ha descrito en la Preparación 2 pero sustituyendo 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona. Cristales incoloros.

55 ^{13}C RMN (CDCl_3) $\delta = 161,7, 137,8, 130,5, 128,0, 127,3, 123,1, 122,0, 115,6, 42,4, 42,1, 33,6, 27,5, 26,8, 26,6$

Preparación 5

1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-ona

60 Se añadió gota a gota bis-(trimetilsilil)-amida potásica 0,5 M en tolueno (10 ml) a -30 °C en una atmósfera de argón a una solución agitada de 2-oxo-1,2,3,4-tetrahydroquinolina (735 mg) en tetrahydrofurano (50 ml). Después del enfriamiento adicional a -50 °C, se añadió lentamente una solución de N-(terc-butoxicarbonil)-6-bromo-hexilamina (1,5 g) en tetrahydrofurano (10 ml). Posteriormente, la temperatura se dejó aumentar a temperatura ambiente seguido de calentamiento a 50-60 °C durante 48 horas. Se añadieron hielo y agua y la mezcla se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron y se evaporaron para dejar un aceite de color amarillo que después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de

etilo/hexano (1:1) como eluyente dio el compuesto deseado en forma de un aceite incoloro.

^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 170,1, 156,0, 139,6, 128,0, 127,4, 126,6, 122,7, 114,8, 79,1, 42,0, 40,6, 31,9, 30,0, 28,4, 27,1, 26,6, 26,5, 25,6

5 Preparación 6

1-(6-amino-1-hexil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona

10 Se preparó como se ha descrito en la Preparación 2 pero sustituyendo 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona. Aceite incoloro.

^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 170,2, 139,6, 128,0, 127,4, 126,6, 122,7, 114,8, 42,0, 33,6, 31,9, 27,2, 26,7, 26,6, 25,6

15 Preparación 7

1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-1,2-dihidropiridin-2-ona

20 Se preparó como se ha descrito en la Preparación 1 pero sustituyendo 2-hidroxiquinolina por 2-hidroxipiridina. Aceite de color amarillo.

^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 162,6, 156,0, 139,2, 137,5, 121,2, 105,9, 79,0, 49,7, 40,4, 29,9, 29,2, 28,4, 26,3, 26,3

Preparación 8

25 1-(6-amino-1-hexil)-1,2-dihidropiridin-2-ona

Se preparó como se ha descrito en la Preparación 2 pero sustituyendo 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-1,2-dihidropiridin-2-ona. Aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

30 Preparación 9

4-Metoxicarbonil-2-hidroxiquinolina

35 Se añadió ácido 2-hidroxiquinolin-4-carboxílico (180 mg) a metanol saturado con HCl (10 ml). Después de agitar a temperatura ambiente durante una noche, el compuesto del título se aisló por filtración en forma de cristales incoloros.

^{13}C RMN (DMSO) δ = 165,4, 160,7, 139,9, 139,3, 131,0, 125,8, 123,9, 122,3, 115,8, 115,3, 52,8

40 Preparación 10

4-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-hidroxiquinolina

Una solución de 4-metoxicarbonil-2-hidroxiquinolina (40 mg) y etanolamina (0,1 ml) en cloroformo (5 ml) se agitó a 60 °C durante 48 horas. Después del enfriamiento, el producto incoloro se aisló por filtración.

45 ^{13}C RMN (DMSO) δ = 165,8, 161,2, 146,3, 139,1, 130,6, 125,9, 121,9, 119,6, 116,1, 115,5, 59,5, 41,8

Preparación 11

50 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-4-[2-hidroxi-1-etilcarbamoil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona

Una mezcla de 4-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-hidroxiquinolina (1,2 g), N-(terc-butoxicarbonil)-6-bromo-hexilamina (2,2 g), carbonato de cesio (4 g) y N,N-dimetilformamida (50 ml) se agitó durante 6 horas a 60 °C seguido de agitación durante una noche a temperatura ambiente. Se añadieron hielo y agua y la mezcla se extrajo tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavaron con cloruro sódico saturado, se secaron y se evaporaron para dejar un aceite de color amarillo que después de la purificación por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol/amoniaco acuoso (45:5:1,5) como eluyente dio el compuesto deseado en forma de un sólido de color pardo claro.

55 ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 167,0, 161,5, 156,1, 145,5, 139,1, 131,4, 127,6, 122,8, 119,1, 118,0, 114,5, 79,1, 61,6, 42,8, 42,2, 40,4, 29,8, 28,4, 27,2, 26,4, 26,3

60

Preparación 12

1-(6-Amino-1-hexil)-4-[2-hidroxi-1-etilcarbamoil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona

65 Se preparó como se ha descrito en la Preparación 2 pero sustituyendo 1-(6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil)-1,2-dihidro-quinolin-2-ona por 1-[6-(N-terc-butoxi-carbonilamino)-1-hexil]-4-[2-hidroxi-1-etilcarbamoil]-1,2-dihidro-

quinolin-2-ona. Sólido incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Preparación 13

5 5-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-hidroxipiridina

Una mezcla de ácido 6-hidroxinicotínico (1,4 g), cloruro de tionilo (1,1 ml) y diclorometano (25 ml) se calentó a reflujo durante 2 horas para formar una solución transparente. Después de la evaporación, el residuo se evaporó dos veces en tolueno, se disolvió de nuevo en diclorometano con agitación y se enfrió en hielo. Se añadió gota a gota una solución de etanolamina (5 ml) en diclorometano (20 ml) durante 30 minutos seguido de agitación durante 2 horas a temperatura ambiente. Se añadió agua y después de la extracción tres veces con diclorometano, la fase acuosa se liofilizó. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol/amoniaco acuoso como eluyente. Las fracciones que contenían el compuesto del título se evaporaron y el producto se cristalizó en acetona.

15 ^1H RMN (DMSO) δ = 11,80 (s a, OH), 8,20 (t, NH), 7,99 (d, 1H), 7,86 (dd, 1H), 6,34 (d, 1H), 4,70 (s a, OH), 3,47 (t, 2H), 3,26 (c, 2H)

Preparación 14

20 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino-1-hexil)-5-[2-hidroxi-1-etilcarbamoil]-1,2-dihidropiridin-2-ona

Se preparó como se ha descrito en la Preparación 11 pero sustituyendo 4-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-hidroxiquinolina por 5-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-hidroxipiridina. Sólido de color amarillo.

25 ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 164,9, 162,4, 156,3, 140,7, 136,9, 119,6, 113,4, 79,3, 62,0, 50,3, 42,8, 40,3, 29,8, 29,0, 28,5, 26,1, 26,0

Preparación 15

30 1-(6-amino-1-hexil)-5-[2-hidroxi-1-etilcarbamoil]-1,2-dihidropiridin-2-ona

Se preparó como se ha descrito en la Preparación 2 pero sustituyendo 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-[6-(N-terc-butoxicarbonilamino)-1-hexil]-5-[2-hidroxi-1-etilcarbamoil]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

Preparación 16

6-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-hidroxiquinolina

40 Una mezcla de 6-carboxi-2-hidroxiquinolina (3,6 g), cloruro de tionilo (25 ml), tres gotas de N,N-dimetilformamida y diclorometano (25 ml) se calentó lentamente durante 45 minutos hasta que se formó una solución transparente. Después de la evaporación, el residuo se evaporó dos veces en tolueno, se disolvió de nuevo en diclorometano con agitación y se enfrió en hielo. Se añadió gota a gota una solución de etanolamina (10 ml) en diclorometano (20 ml) durante 30 minutos mientras que se separó un aceite de color amarillo. Después de agitar durante 2 horas a temperatura ambiente y evaporación al vacío, el residuo se agitó con acetato de etilo y metanol y el compuesto del título se aisló por filtración y se lavó con metanol.

45 ^{13}C RMN (DMSO) δ = 165,5, 161,9, 140,5, 140,3, 129,0, 127,9, 127,3, 122,5, 118,3, 114,7, 59,7, 42,1

Preparación 17

50 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-6-[2-hidroxi-1-etilcarbamoil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona

Se preparó como se ha descrito en la Preparación 11 pero sustituyendo 4-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-hidroxiquinolina por 6-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-hidroxiquinolina.

55 ^{13}C RMN (CDCl_3) δ = 167,1, 162,0, 156,1, 141,2, 139,0, 129,1, 128,3, 127,8, 122,6, 120,5, 114,2, 79,2, 62,2, 42,9, 42,4, 40,5, 29,9, 28,5, 27,4, 26,5, 26,4

Preparación 18

60 1-(6-amino-1-hexil)-6-[2-hidroxi-1-etilcarbamoil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona

Se preparó como se ha descrito en la Preparación 2 pero sustituyendo 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-[6-(N-terc-butoxicarbonilamino)-1-hexil]-6-[2-hidroxi-1-etilcarbamoil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona.

65

Preparación 196-[3-(N,N-dimetilamino)-1-propilcarbamoil]-2-hidroxiquinolina

- 5 Se preparó como se ha descrito en la Preparación 16 pero sustituyendo etanolamina por 3-(N,N-dimetilamino)-1-propilamina. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol/amoniaco acuoso (80:20:5) como eluyente seguido de cristalización en acetona.
¹³C RMN (DMSO) δ = 165,3, 162,0, 140,6, 140,4, 129,0, 128,1, 127,3, 122,6, 118,4, 114,9, 57,0, 45,2, 37,8, 27,1

10 Preparación 201-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-6-[3-(N,N-dimetilamino)-1-propilcarbamoil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona

- 15 Se preparó como se ha descrito en la Preparación 11 pero sustituyendo 4-(2-hidroxi-1-etil-carbamoil)-2-hidroxiquinolina por 6-[3-(N,N-dimetil-amino)-1-propilcarbamoil]-2-hidroxiquinolina.
¹³C RMN (CDCl₃) δ = 165,9, 162,1, 156,0, 141,1, 139,2, 128,9, 128,3, 128,2, 122,5, 120,5, 114,1, 79,1, 58,8, 45,1, 42,4, 40,5, 40,1, 30,0, 28,5, 27,5, 26,6, 26,5, 24,9

20 Preparación 211-(6-amino-1-hexil)-6-[3-(N,N-dimetilamino)-1-propilcarbamoil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona

- 25 Se preparó como se ha descrito en la Preparación 2 pero sustituyendo 1-[6-(N-terc-Butoxicarbonilamino)-1-hexil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-[6-(N-terc-butoxi-carbonilamino)-1-hexil]-6-[3-(N,N-dimetilamino)-1-propilcarbamoil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona.

Ejemplo 1.N-[6-(2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-hexil]-N'-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 101)

- 30 Una mezcla de 1-(6-amino-1-hexil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona (320 mg), S-metil-N-ciano-N'-4-piridil-isotiourea (210 mg), trietilamina (0,31 ml), 4-(N,N-dimetilamino)-piridina (7 mg) y piridina (10 ml) se agitó durante una noche a 60 °C. Después de enfriar a temperatura ambiente, la piridina se retiró por evaporación dos veces con tolueno al vacío y el residuo se distribuyó entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se secó y se evaporó para producir un
 35 producto en bruto que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/metanol/amoniaco acuoso (40:10:1,25) como eluyente. Las fracciones puras se combinaron, se evaporaron, se trituraron con acetato de etilo y se secaron al vacío para dar el compuesto del título.
¹³C RMN (DMSO) δ = 160,8, 157,1, 150,0, 145,8, 139,2, 138,7, 130,7, 128,9, 121,7, 121,0, 120,3, 116,4, 114,5, 114,4, 41,7, 41,2, 30,6, 28,5, 27,0, 25,9

40

Ejemplo 2.N-[6-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 102)

- 45 Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 pero sustituyendo 1-(6-amino-1-hexil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-(6-amino-1-hexil)-6-cloro-1,2-dihidroquinolin-2-ona. Sólido de color amarillo.
¹³C RMN (DMSO) δ = 160,6, 157,1, 150,0, 145,8, 138,2, 137,5, 130,3, 127,8, 125,8, 122,3, 121,5, 116,5, 116,4, 114,5, 41,6, 41,4, 28,5, 27,0, 25,8

50 Ejemplo 3.N-[6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 103)

- 55 Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 pero sustituyendo 1-(6-amino-1-hexil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-(6-amino-1-hexil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-ona. Cristales incoloros.
¹³C RMN (DMSO) δ = 169,0, 157,2, 149,9, 145,9, 139,1, 127,8, 127,2, 126,3, 122,2, 116,4, 114,7, 114,5, 41,6, 40,8, 31,3, 28,5, 26,6, 25,8, 24,7

60 Ejemplo 4.N-[6-(2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 104)

- 65 Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 pero sustituyendo 1-(6-amino-1-hexil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-(6-amino-1-hexil)-1,2-dihidropiridin-2-ona. Sólido incoloro.
¹H RMN (DMSO) δ = 9,32 (s a,1H), 8,39 (d a,2H), 7,81 (t a,1H), 7,65 (dd,1H), 7,37 (m,1H), 7,22 (d a,2H), 6,35 (d a,1H), 6,19 (dt,1H), 3,85 (t,2H), 3,25 (c,2H), 1,62 (m,2H), 1,52 (m,2H), 1,4 - 1,2 (m,4H)

Ejemplo 5.

N-[6-(4-2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil]-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 105)

5 Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 pero sustituyendo 1-(6-amino-1-hexil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-(6-amino-1-hexil)-4-[2-hidroxi-1-etilcarbamoil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona.

¹³C RMN (DMSO) δ = 165,7, 160,3, 157,1, 150,0, 145,8, 145,3, 138,9, 131,1, 126,8, 121,9, 118,7, 117,3, 116,4, 114,9, 114,5, 59,5, 41,8, 41,6, 41,3, 28,5, 27,0, 25,8

10

Ejemplo 6.

N-[6-(5-2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil]-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 106)

15

Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 pero sustituyendo 1-(6-amino-1-hexil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-(6-amino-1-hexil)-5-[2-hidroxi-1-etilcarbamoil]-1,2-dihidropiridin-2-ona.

¹H RMN (DMSO) δ = 8,37 (m,2H), 8,32 (d,1H), 8,3 - 7,7 (s a,1H), 8,21 (t,1H), 7,84 (dd,1H), 7,20 (d a,2H), 6,39 (d,1H), 3,91 (t,2H), 3,48 (t,2H), 3,34 - 3,20 (m,5H), 1,65 (m,2H), 1,53 (m,2H), 1,43 - 1,21 (m,4H)

20

Ejemplo 7

N-[6-(6-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 107)

25

Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 pero sustituyendo 1-(6-amino-1-hexil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-(6-amino-1-hexil)-6-[2-hidroxi-1-etilcarbamoil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona.

¹³C RMN (DMSO) δ = 165,3, 160,9, 157,1, 150,1, 145,8, 140,4, 139,5, 129,3, 128,3, 127,8, 121,6, 119,6, 116,4, 114,5, 114,3, 59,7, 42,1, 41,6, 41,4, 28,5, 27,0, 25,8

30

Ejemplo 8

N-[6-(6-(3-(N,N-dimetilamino)-1-propilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-Piridil)-guanidina (Compuesto 108)

35

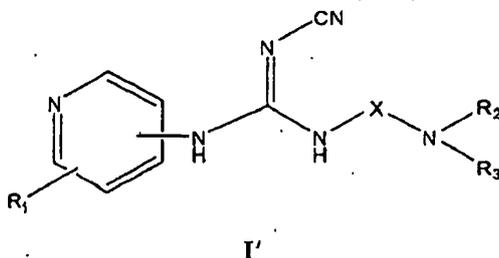
Se preparó como se ha descrito en el Ejemplo 1 pero sustituyendo 1-(6-amino-1-hexil)-1,2-dihidroquinolin-2-ona por 1-(6-amino-1-hexil)-6-[3-(N,N-dimetilamino)-1-propilcarbamoil]-1,2-dihidroquinolin-2-ona.

¹³C RMN (DMSO) δ = 165,1, 161,0, 157,4, 149,9, 146,1, 140,5, 139,6, 129,3, 128,3, 128,0, 121,7, 119,7, 116,5, 114,6, 114,4, 57,0, 45,2, 41,7, 41,5, 37,8, 28,6, 27,1, 25,9.

40

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I'

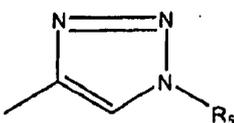


5 en la que

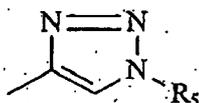
R₁ es uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o un radical hidrocarburo C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, sulfo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilsulfonilo, dihidroxifosfinoilo, o fosfona;

X es un dirradical hidrocarburo C₁₋₁₂ lineal, saturado o insaturado o un dirradical hidrocarburo C₆₋₂ ramificado saturado o insaturado, estando X opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, alcocarbonilamino, sulfo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxisulfonilo, dihidroxifosfinoilo o fosfona; y

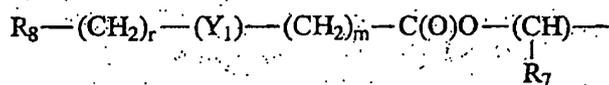
R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema anular mono o bicíclico de 5-12 miembros que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno, estando dicho sistema anular sustituido con un grupo =O en un átomo de carbono del mismo, y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, aminoalquilo, un radical hidrocarburo C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, alcocarbonilo, alquilcarbonilo, formilo o aminoalquilo, o -C(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)R₅, -NHC(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)OR₅, -OC(=O)R₅ o,



en la que R₅ y R₆ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con uno o más halógenos, hidroxilo, ciano, nitro, amino, -NHC(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)OR₅ o



con la condición de que R₁, no esté unido al átomo de nitrógeno del anillo piridilo; o un profármaco hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula general I', en la que al átomo de nitrógeno del anillo piridino se une un grupo de fórmula VI



VI

en la que R₇ es hidrógeno o alquilo lineal, ramificado o cíclico, o un radical hidrocarburo aromático;

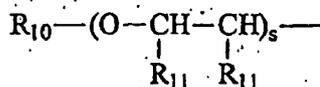
Y₁ es O, OC(O), C(O)O o NR₉, en la que R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada uno de m y r son 0 o un número entero de 1 a 4; y

R₈ es hidrógeno; un radical hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico, opcionalmente sustituido con uno o más amino, hidroxilo, carboxi, halógeno, nitro, ciano, alcoxi, aminocarbonilo, alcocarbonilo C₁₋₄, alcocarbonilamino C₁₋₄, sulfo, hidroxisulfonilo, dihidroxifosfinoilo, fosfona, sulfamino, aminosulfonilo, aminoacilamino o dialcoxifosfinoilo;

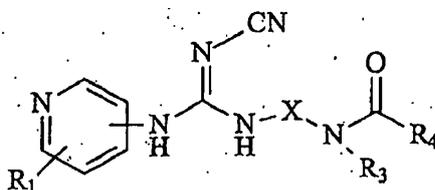
heteroarilo o un radical hidrocarburo heterocíclico no aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más radical hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico, amino, hidroxilo, carboxi, halógeno, nitro, ciano, alcoxi, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo C₁₋₄, alcoxicarbonilamino C₁₋₄, sulfo, hidroxisulfonilo, dihidroxifosfinoilo, fosfona, sulfamino, aminosulfonilo, aminoacilamino o dialcoxilfosfinoilo, o un grupo

5



10 en la que s es un número entero de 1 a 200; R₁₀ es hidrógeno o un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido no aromático; y R₁₁ es independientemente hidrógeno o metilo; o una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o N-óxido del mismo.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 de fórmula general II

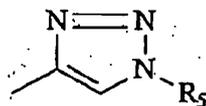


II

15

en la que R₁ y X son como se indican en la reivindicación 1, y N-C(=O)-R₄ junto con el grupo R₃ en la fórmula II forman un sistema anular mono o bicíclico de 5-12 miembros que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno, estando dicho sistema anular opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, aminoalquilo, un radical hidrocarburo C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilo, formilo o aminoalquilo, o -C(=O)NR₅R₅, -NHC(=O)R₅, -NHC(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)OR₅, -OC(=O)R₅ o

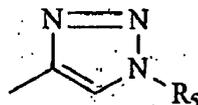
20



25

en la que R₅ y R₆ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, -NHC(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)OR₅ o

30



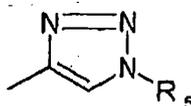
3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₁ es hidrógeno, halógeno o un radical hidrocarburo C₁₋₄ lineal o ramificado, saturado o insaturado; y X es un dirradical hidrocarburo C₄₋₁₀ lineal, saturado o insaturado.

35

4. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R₁ es hidrógeno.

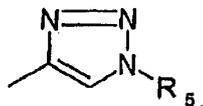
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema anular aromático o no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema anular aromático o no aromático bicíclico de 9 o 10 miembros sustituido con el grupo =O en un átomo de carbono del mismo, y opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcoxicarbonilo, -C(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)R₅, -NHC(=O)NR₅R₆ o

40

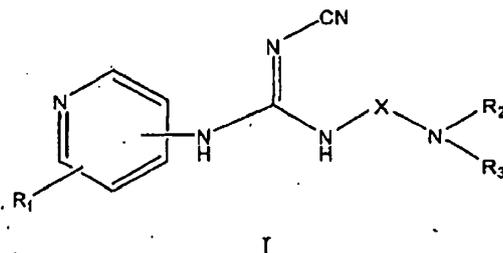


45 en la que R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con hidroxilo,

-NHC(=O)NR₅R₆ o



- 5 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 2, en el que N-C(=O)-R₄ junto con el grupo R₃ en la fórmula II forma un sistema anular aromático o no aromático monocíclico de 5 o 6 miembros o un sistema anular aromático o no aromático bicíclico de 9 o 10 miembros, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, alcoxi, alcocarbonilo, -C(=O)NR₅R₆ o NHC(=O)R₅, en la que R₅ y R₆ son independientemente hidrógeno o alquilo opcionalmente sustituido con hidroxilo.
- 10 7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que el sistema anular monocíclico es piridinona, piperidinona o pirrolona.
- 15 8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 o 6, en el que el sistema anular bicíclico es quinolona o indolona.
- 20 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 5-8, en el que el sistema anular está sustituido con hidrógeno, halógeno, -C(=O)NR₅R₆, en la que R₅ es hidrógeno y R₆ es alquilo C₁₋₄ opcionalmente sustituido con hidroxilo o -NHC(=O)NR₅R₆.
- 25 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 seleccionado de entre el grupo que consiste en
- N-[6-(2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 101),
 N-[6-(6-cloro-2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 102),
 N-[6-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-1-quinonil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 103),
 N-[6-(2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 104),
 N-[6-(4-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 105),
 N-[6-(5-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-piridil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 106),
 N-[6-(6-(2-hidroxi-1-etilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 107), y
 N-[6-(6-(3-(N,N-dimetilamino)-1-propilcarbamoil)-2-oxo-1,2-dihidro-1-quinolinil)-1-hexil]-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (Compuesto 108).
- 35 11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para su uso en terapia.
- 40 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 junto con un excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende adicionalmente uno o más compuestos farmacológicamente activos diferentes.
- 45 14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 13, en la que dicho compuesto farmacológicamente activo diferente es un fármaco antineoplásico, por ejemplo, seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, fluorouracilo, etopósido, ciclofosfamida, cisplatino, carboplatino, vincristina, gemcitabina, vinorelbina, clorambucilo, doxorubicina y melfalán.
- 50 15. Uso de un compuesto para la preparación de un medicamento para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas o neoplásicas, teniendo dicho compuesto la fórmula general I

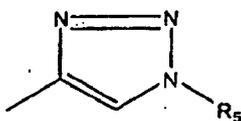


en la que

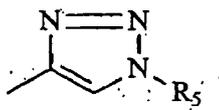
R₁ es uno o más sustituyentes iguales o diferentes seleccionados independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno o un radical hidrocarburo C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, alquilcarbonilamino, sulfo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilsulfonilo, dihidroxifosfinoilo, o fosfona;

X es un dirradical hidrocarburo C₁₋₁₂ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, carboxi, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, amino, aminoalquilo, aminocarbonilo, alcóxicarbonilamino, sulfo, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, hidroxilsulfonilo, dihidroxifosfinoilo, o fosfona; y

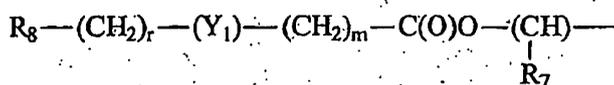
R₂ y R₃ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un sistema anular mono o bicíclico de 5-12 miembros que incluye opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de entre el grupo que consiste en nitrógeno, azufre u oxígeno, estando dicho sistema anular sustituido con un grupo =O en un átomo de carbono del mismo y opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados de entre el grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, formilo, aminoalquilo, un radical hidrocarburo C₁₋₆ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente sustituido con halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilcarbonilo, formilo o aminoalquilo, o -C(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)R₅, -NHC(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)OR₅, -OC(=O)R₅ o



en la que R₅ y R₆ son iguales o diferentes y se seleccionan independientemente de entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁₋₆ opcionalmente sustituido con uno o más halógeno, hidroxilo, ciano, nitro, amino, -NHC(=O)NR₅R₆, -NHC(=O)OR₅ o



con la condición de que R, no esté unido al átomo de nitrógeno del anillo piridilo; o que sea un profármaco hidrolizable *in vivo* de un compuesto de fórmula general I, en la que al átomo de nitrógeno del anillo piridina está unido un grupo de fórmula VI



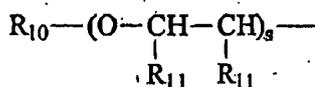
VI

en la que R₇ es hidrógeno o alquilo lineal, ramificado o cíclico, o un radical hidrocarburo aromático;

Y₁ es O, OC(O), C(O)O o NR₉, en la que R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

cada uno de m y r son 0 o un número entero de 1 a 4; y

R₈ es hidrógeno; un radical hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico; opcionalmente sustituido con uno o más amino, hidroxilo, carboxi, halógeno, nitro, ciano, alcoxi, aminocarbonilo, alcóxicarbonilo C₁₋₄, alcóxicarbonilamino C₁₋₄, sulfo, hidroxilsulfonilo, dihidroxifosfinoilo, fosfona, sulfamino, aminosulfonilo, aminoacilamino o dialcoxifosfinoilo; heteroarilo o un radical hidrocarburo heterocíclico no aromático, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con uno o más radical hidrocarburo lineal, ramificado y/o cíclico, amino, hidroxilo, carboxi, halógeno, nitro, ciano, alcoxi, aminocarbonilo, alcóxicarbonilo C₁₋₄, alcóxicarbonilamino C₁₋₄, sulfo, hidroxilsulfonilo, dihidroxifosfinoilo, fosfona, sulfamino, aminosulfonilo, aminoacilamino o dialcoxifosfinoilo o un grupo



en la que s es un número entero de 1 a 200; R₁₀ es hidrógeno o un radical hidrocarburo opcionalmente sustituido no aromático; y R₁₁ es independientemente hidrógeno o metilo;

o que es una sal farmacéuticamente aceptable, solvato, hidrato o N-óxido del mismo.

16. El uso de la reivindicación 15, en el que dicho compuesto es un compuesto como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

17. Un compuesto como se ha definido en la reivindicación 15 o 16, para su uso en un método para tratar enfermedades hiperproliferativas o neoplásicas, comprendiendo el método administrar a un paciente que necesita el mismo una cantidad efectiva de dicho compuesto.

5 18. El compuesto de la reivindicación 17, en el que la enfermedad hiperproliferativa o neoplásica se selecciona de entre el grupo que consiste en leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, mielodisplasia, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin o linfoma no Hodgkin, carcinoma de pulmón de células pequeñas o células no pequeñas, cáncer gástrico, intestinal o colorrectal, cáncer de próstata, de ovario o de
10 mama, cáncer de cerebro, de cabeza o de cuello, cáncer del tracto urinario, cáncer de riñón o de vejiga, melanoma maligno, cáncer de hígado, cáncer de útero y pancreático.

19. Los compuestos de la reivindicación 17 o 18, en los que el método comprende adicionalmente administrar uno o más compuestos farmacológicamente activos diferentes.

15 20. El compuesto de la reivindicación 19, en el que dicho compuesto farmacológicamente activo diferente es un fármaco antineoplásico, opcionalmente seleccionado de entre el grupo que consiste en paclitaxel, fluorouracilo, etopósido, ciclofosfamida, cisplatino, carboplatino, vincristina, gemcitabina, vinorelbina, clorambucilo, doxorubicina y melfalán.