

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 584 188**

51 Int. Cl.:

A61K 31/185 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.05.2008** **E 08754344 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.05.2016** **EP 2152258**

54 Título: **Derivados de fluoreno, antraceno, xanteno, dibenzosuberona y acridina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

10.05.2007 US 928592 P

15.10.2007 US 999153 P

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

26.09.2016

73 Titular/es:

**AVALON PHARMACEUTICALS (100.0%)
20358 SENECA MEADOWS PARKWAY
GERMANTOWN, MARYLAND 20876, US**

72 Inventor/es:

**CHOLODY, WIESLAW M.;
ZANG, YI;
ZUCK, KARINA;
WATTHEY, JEFFREY W.H.;
OHLER, ZOE;
STROVEL, JEFFREY;
OHLER, GENE;
CHELLAPPAN, SHEELA y
PADIA, JANAK**

74 Agente/Representante:

CAMPELLO ESTEBARANZ, Reyes

Observaciones :

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

ES 2 584 188 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de fluoreno, antraceno, xanteno, dibenzosuberona y acridina y usos de los mismos.

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere al campo de compuestos novedosos útiles para el tratamiento del cáncer y métodos de uso de los mismos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La ruta de señalización de Wnt/beta-catenina es reconocida como una de las rutas de señalización claves en cáncer y como una diana válida para intervención terapéutica en muchos tipos de tumores, especialmente tumores del colon.

15

Las células de los organismos multicelulares tienen la capacidad de reconocer y señalar entre sí, a veces desde distancias importantes. Dicha señalización puede lograrse mediante la producción de moléculas de señalización producidas por una célula y que se unen posteriormente a un receptor específico en una célula diferente. Tales rutas de señalización se han implicado en diversos procesos de enfermedad, incluyendo el cáncer. La señalización de Wnt, a través de la unión a receptor y el posterior aumento en la β -catenina intercelular, se conoce como la ruta canónica. Las proteínas Wnt forman una familia de moléculas de señalización secretadas altamente conservadas que regulan las interacciones célula-célula y se han implicado han sido implicadas en la patogénesis del cáncer. Las proteínas Wnt se unen a receptores de las familias Frizzled y LRP en la superficie celular. A través de varios componentes de relevo citoplásmico, la señal se transduce a β -catenina que después entra en el núcleo y forma un complejo con TCF para activar la transcripción de los genes diana Wnt.

En esta ruta, los polipéptidos de Wnt están presentes en la superficie de una célula de señalización, o se liberan por esta célula y entran finalmente en contacto con un receptor específico de superficie celular de otra célula. Tales receptores en células diana incluyen el receptor Frizzled/LRP (LRP = proteína relacionada con receptor de LDL) y transmiten una señal a proteínas intracelulares, tales como, β -catenina, cuyo nivel en estado estable se mantiene habitualmente relativamente bajo a través de degradación continua (normalmente mediado por proteosomas). Esto se controla por un complejo que contiene las proteínas GSK-3/APC/Axina (GSK-3 = glicógeno sintasa cinasa y APC = Poliposis Coli Adenomatosa). El resultado de la unión a Wnt en la superficie de la célula diana es inhibir la degradación de β -catenina, por lo que esta última se acumula, entra en el núcleo y se combina con reguladores de transcripción para activar genes.

Se ha descubierto que las mutaciones que promueven la activación constitutiva de la ruta de señalización Wnt pueden provocar cáncer [para una revisión, véase Logan y Nusse, "The Wnt Signaling Pathway in Development and Disease", en Ann. Rev. Cell Dev. Biol., 20: 781-810 (2004)]. Por ejemplo, las mutaciones en Axin2 pueden predisponer a un individuo a cáncer de colon (Lammi y col., Am. J. Hum. Genet., 74: 1043-50 (2004)). En otro ejemplo de este tipo, la poliposis adenomatosa familiar (FAP), una enfermedad heredada caracterizada por numerosos pólipos en el colon y el recto, está causada con frecuencia por el truncamiento de APC (otra proteína de la ruta de señalización de Wnt), que promueve una activación aberrante de la ruta de Wnt [véase: Kinzler y col., Science, 253: 661-665 (1991)]. También se han detectado mutaciones en APC y β -catenina en el cáncer de colon, y otros tipos de tumor (para una revisión, véase Giles y col., Biochim. Biophys. Acta, 1653: 1-24 (2003)). Además, se han identificado mutaciones en Axina que provocan pérdida de función en carcinomas hepatocelulares [véase: Satoh y col., Nat. Genet., 24: 245-50 (2000)]. Por lo tanto, cualquier mutación u otro evento celular que sirva para desacoplar la de señalización Wnt y la regulación de β -catenina parece ser importante en la producción de cáncer.

Puesto que tales eventos de génesis de cáncer se han vinculado a niveles elevados de β -catenina (es decir, situaciones en las que los niveles de β -catenina son independientes de Wnt), pequeños compuestos orgánicos y otros agentes que sirven para reestablecer esta unión o de otro modo reducir la β -catenina serán útiles para reducir el proceso canceroso y encontrarán uso como agentes antineoplásicos. La presente invención ofrece tales agentes en forma de un derivado de disulfonamida de fluoreno, antraceno, xanteno, dibenzosuberona y acridina que reducen los niveles de beta-catenina en células tumorales.

Los derivados de fluoreno y antraceno relacionados estructuralmente con los grupos de sulfonamida sustituidos con aminas aromáticas se conocen en la técnica (véase, por ejemplo, el documento US 2004/0019042) como inhibidores

de receptores que contienen P2X3 y P2X2/3 y se ha descubierto que son útiles en el tratamiento y la prevención de trastornos, tales como hiperactividad de la vejiga, incontinencia urinaria o dolor. Sin embargo, se muestra en el presente documento que pueden prepararse compuestos estructuralmente relacionados novedosos y utilizarse como moduladores de la ruta de Wnt/ β -catenina. Se sabe que la β -catenina es un regulador de la ruta de señalización de Wnt (véase Willert y Nusse, *Current Opinion in Genetics and Development*, 8: 95-102 (1998)).

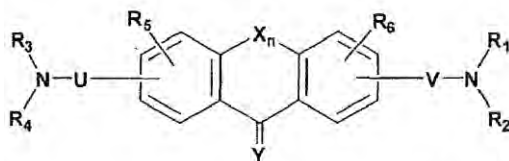
Blazquez y col., *Heterocycles*, volumen 69, 2006, páginas 73-81, "acridone heterocycles as fluorescent sensors for anions" describe una molécula heterocíclica que puede usarse como un sensor fluorescente para aniones, y que muestra grandes diferencias en la eficiencia de la fluorescencia cuando los cloruros están asociados a la cavidad del receptor.

Los documentos US 2006/111.389 y US 7.205.311 describen compuestos de acridona que tienen actividad contra el cáncer debido a la inhibición del crecimiento celular.

15 BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

La invención proporciona compuestos de acuerdo con la reivindicación independiente 1. Los compuestos son útiles para el tratamiento del cáncer e interfieren con la ruta de señalización de Wnt y reducen los niveles de β -catenina en las células cancerosas. Otras características de la invención se describen en las reivindicaciones dependientes.

Los compuestos de la invención tienen la estructura de la Fórmula I:



Fórmula I

en la que $n = 1$, X se selecciona entre NR_A y $\text{C}=\text{NOR}_A$

$\text{Y} = \text{O}, \text{S}, \text{NOR}_A$ o NR_A

en la que R_A se selecciona entre H, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_B\text{R}_C$, $-\text{C}(=\text{NR}_B)\text{R}_C$,

$-\text{NR}_B\text{R}_C$, heterocicloalquilo, arilo o poliaromático, heteroarilo, arilalquilo y alquilarilo

en la que cada uno de dicho R_B y R_C es independientemente H, alquilo o heteroalquilo,

cada uno de U y V es $\text{O}=\text{S}=\text{O}$

cada uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se selecciona independientemente entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo,

y cada uno de dicho NR_1R_2 y NR_3R_4 puede combinarse independientemente para formar un heterocicloalquilo de 6 a 15 miembros,

cada uno de R_5 y R_6 es H

incluyendo todas las sales, ésteres, amidas, estereoisómeros, isómeros geométricos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 DEFINICIONES

A menos que se indique expresamente otra cosa, cada uno de los siguientes términos tiene el significado indicado:

"Acilo" o "carbonilo" es un radical formado por la eliminación del hidróxido de un ácido carboxílico (es decir, $\text{R}-\text{C}(=\text{O})-$). Los grupos acilo preferidos incluyen (por ejemplo) acetilo, formilo y propionilo.

La expresión "cadena de carbono" incluye cualquier grupo alquilo, alquenilo, alquinilo, o heteroalquilo, heteroalquenilo o heteroalquinilo, que son lineales, cíclicos, o cualquier combinación de los mismos. Si la cadena es parte de un enlazador y ese enlazador comprende uno o más anillos como parte de la estructura principal, con el fin de calcular la longitud de la cadena, la "cadena" únicamente incluye aquellos átomos de carbono que componen la parte inferior o la parte superior de un anillo determinado y no ambas, y cuando la parte superior y la parte inferior del anillo o anillos no son equivalentes en longitud, se usará la distancia más corta en la determinación de la longitud

de cadena. Si la cadena contiene heteroátomos como parte de la estructura, estos átomos no se calcularán como parte de la longitud de la cadena de carbono.

"Alquilo" se refiere a una cadena hidrocarburo saturada que tiene de 1 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 10 átomos de carbono. Usa en solitario o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo saturado de cadena lineal opcionalmente sustituido, o de cadena lineal opcionalmente sustituido que tiene de uno a aproximadamente treinta carbonos, más preferiblemente de uno a doce carbonos. Los ejemplos no limitantes de alquilo radicales incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, terc-amilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.

El término "alquenilo", en solitario o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido, o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente treinta átomos de carbono, más preferiblemente de dos a aproximadamente dieciocho carbonos. Los ejemplos de radicales alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo, 1,3-butadienilo y similares.

El término "alquinilo", en solitario o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal opcionalmente sustituido o de cadena ramificada opcionalmente sustituido que tiene uno o más triples enlaces carbono-carbono y que tiene de dos a aproximadamente treinta átomos de carbono, más preferiblemente de dos a aproximadamente doce átomos de carbono, de dos a aproximadamente seis átomos de carbono, así como aquellos que tienen de dos a aproximadamente cuatro átomos de carbono. Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, 2-propinilo, 2-butenilo, 1,3-butadiinilo y similares.

"Alqueno" es una cadena hidrocarburo que tiene al menos un (preferiblemente únicamente uno) doble enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 10, más preferiblemente 2 a 5 átomos de carbono.

"Alquino" es una cadena hidrocarburo que tiene al menos un (preferiblemente únicamente uno) triple enlace carbono-carbono y que tiene de 2 a 15 átomos de carbono, preferiblemente de 2 a 10, más preferiblemente de 2 a 5 átomos de carbono.

Las cadenas alquilo, alqueno y alquino (denominadas en conjunto como "cadenas hidrocarburo") pueden ser lineales o ramificadas y pueden estar sin sustituir o sustituidas. Las cadenas alquilo, alqueno y alquino ramificadas preferidas tienen una o dos ramificaciones, preferiblemente una ramificación. Las cadenas preferidas son alquilo. Cada una de las cadenas hidrocarburo alquilo, alqueno y alquino puede estar sin sustituir o sustituida con 1 a 4 sustituyentes; cuando están sustituidas, las cadenas preferidas están mono-, di-, o tri-sustituidas. Cada una de las cadenas hidrocarburo alquilo, alqueno y alquino puede estar sustituida con halo, hidroxilo, ariloxi (por ejemplo, fenoxi), heteroariloxi, aciloxi (por ejemplo, acetoxi), carboxi, arilo (por ejemplo, fenilo), heteroarilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, espirociclo, amino, amido, acilamino, ceto, tioceto, ciano, o cualquier combinación de los mismos. Los grupos hidrocarburo preferidos incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, vinilo, alilo, butenilo y exometilenilo.

Un "alquilo inferior" es un alquilo más corto, por ejemplo, uno que contiene de uno a aproximadamente seis átomos de carbono.

Además, como se denomina en el presente documento, un resto alquilo, alqueno o alquino "inferior" (por ejemplo, "alquilo inferior") es una cadena compuesta por 1 a 10, preferiblemente de 1 a 8, átomos de carbono en el caso de alquilo y de 2 a 10, preferiblemente de 2 a 8, átomos de carbono en el caso de alqueno y alquino.

"Alcoxi" se refiere a un radical oxígeno que tiene un sustituyente de cadena hidrocarburo, donde la cadena hidrocarburo es un alquilo o alquenilo (es decir, -O-alquilo o -O-alquenilo). Los ejemplos de radicales alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, aliloxi y similares.

"Arilo" es un anillo hidrocarburo aromático. Los anillos arilo son sistemas anulares monocíclicos o bicíclicos condensados. Los anillos arilo monocíclicos contienen 6 átomos de carbono en el anillo. Los anillos arilo monocíclicos también se denominan como anillos fenilo. Los anillos arilo bicíclicos contienen de 8 a 17 átomos de carbono, preferiblemente de 9 a 12 átomos de carbono, en el anillo. Los anillos arilo bicíclicos incluyen sistemas anulares en los que un anillo es arilo y el otro anillo es arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo. Los anillos arilo bicíclicos preferidos comprenden anillos de 5, 6 o 7 miembros condensados a anillos de 5, 6 o 7 miembros. Los

anillos arilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Arilo puede estar sustituido con halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, amino, acilamino, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, ariloxi, alcoxi, heteroalquilo, carbamilo, haloalquilo, metilenodioxo, heteroariloxi, o cualquier combinación de los mismos. Los anillos arilo preferidos incluyen naftilo, toliilo, xililo y fenilo. El radical del anillo arilo más preferido es fenilo.

5

"Arliloxi" es un radical oxígeno que tiene un sustituyente arilo (es decir, -O-arilo). Los grupos ariloxi preferidos incluyen (por ejemplo) fenoxi, naftiloxi, metoxifenoxi y metilenodioxifenoxi.

"Cicloalquilo" se refiere a un anillo hidrocarburo saturado o insaturado que no es aromático. Los anillos cicloalquilo son monocíclicos, o son sistemas anulares bicíclicos o policíclicos condensados, espiro o puenteados. Los anillos cicloalquilo monocíclicos contienen de aproximadamente 3 a aproximadamente 12 átomos de carbono, preferiblemente de 3 a 7 átomos de carbono, en el anillo. Los anillos cicloalquilo bicíclicos contienen de 7 a 17 átomos de carbono, preferiblemente de 7 a 12 átomos de carbono, en el anillo. Los anillos cicloalquilo bicíclicos preferidos comprenden anillos de 4, 5 6 o 7 miembros condensados a anillos de 5, 6 o 7 miembros. Los anillos cicloalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 4 sustituyentes en el anillo. Cicloalquilo puede estar sustituido con halo, ciano, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, ceto, hidroxilo, carboxi, amino, acilamino, ariloxi, heteroariloxi, o cualquier combinación de los mismos. Los anillos cicloalquilo preferidos incluyen anillos ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo y ciclonoililo.

20 El término "cicloalquilo" también incluye radicales alquilo cíclicos que incluyen radicales alquilo monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos y policíclicos superiores en los que cada resto cíclico tiene de tres a aproximadamente doce átomos de carbono, que será un anillo de 3 a 12 miembros. Los ejemplos de radicales cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

25 El término "cicloalquilino" se refiere a radicales alquilino cíclicos que incluyen radicales alquilino monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos y policíclicos superiores en los que cada resto cíclico tiene de tres a aproximadamente ocho átomos de carbono. Un "alquilino inferior" se refiere a un alquilino que tiene de dos a aproximadamente seis carbonos.

30 "Halo" o "halógeno" es flúor, cloro, bromo o yodo. Los halo preferidos son flúor, cloro y bromo; los más preferidos típicamente son cloro y flúor, especialmente flúor.

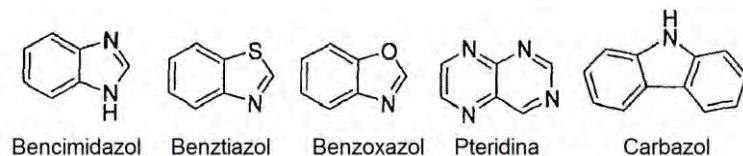
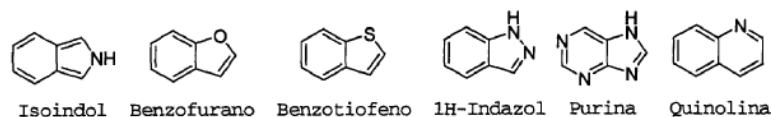
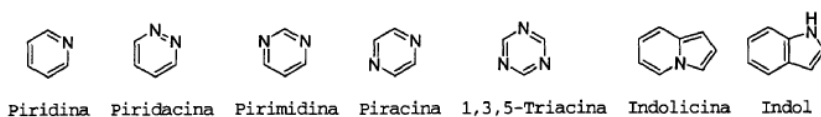
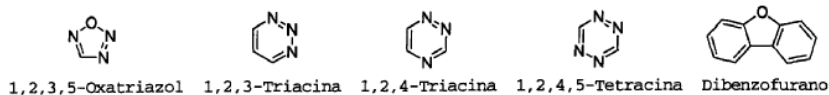
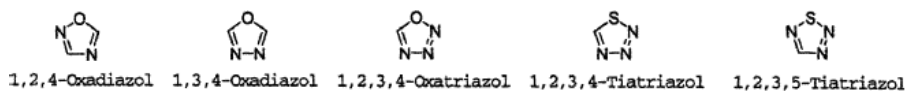
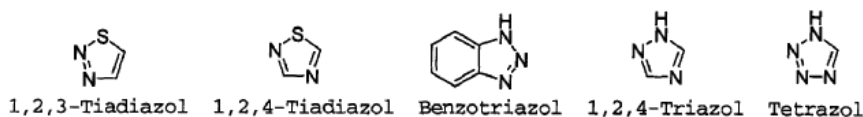
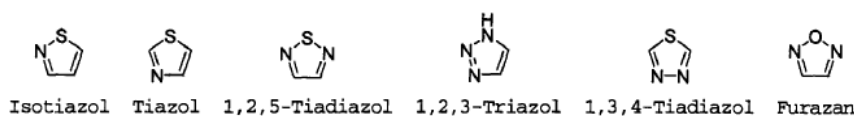
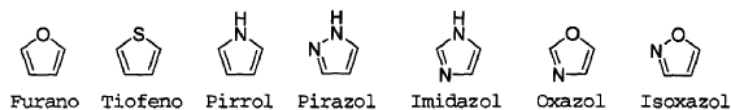
"Haloalquilo" es un hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico sustituido con uno o más sustituyentes halo. Se prefieren haloalquilos C₁-C₁₂; son más preferidos haloalquilos C₁-C₆; son aún más preferidos haloalquilos C₁-C₃. Los sustituyentes halo preferidos son flúor y cloro.

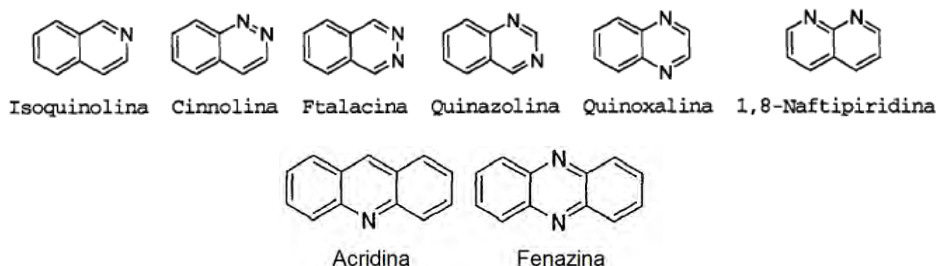
"Heteroátomo" es un átomo de nitrógeno, azufre u oxígeno. Los grupos que contienen más de un heteroátomo pueden contener diferentes heteroátomos.

40 Las expresiones "heteroalquilo, heteroalquenilo y heteroalquilino" incluyen estructuras alquilo, alquenilo y alquilino opcionalmente sustituidas, como se ha descrito anteriormente, y que tienen uno o más átomos en la cadena estructural seleccionados de un átomo diferente de carbono, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre, fósforo, o combinaciones de los mismos.

45 "Heteroalquilo" es una cadena saturada o insaturada que contiene carbono y al menos un heteroátomo, en la que no hay dos heteroátomos que sean adyacentes. Las cadenas heteroalquilo contienen átomos de 2 a 15 miembros (carbono y heteroátomos) en la cadena, preferiblemente de 2 a 10, más preferiblemente de 2 a 5. Por ejemplo, los radicales alcoxi (es decir, -O-alquilo o -O-heteroalquilo) se incluyen en el heteroalquilo. Las cadenas heteroalquilo pueden ser lineales o ramificadas. El heteroalquilo ramificado preferido tiene una o dos ramificaciones, preferiblemente una ramificación. Los heteroalquilo preferidos están saturados. Los heteroalquilos insaturados tienen uno o más dobles enlaces carbono-carbono y/o uno o más triples enlaces carbono-carbono. Los heteroalquilos insaturados preferidos tienen uno o dos dobles enlaces o un triple enlace, más preferiblemente un doble enlace. Las cadenas heteroalquilo pueden estar sin sustituir o sustituidas con 1 a 4 sustituyentes. Los heteroalquilo sustituidos preferidos están mono-, di-, o tri-sustituidos. Heteroalquilo puede estar sustituido con alquilo inferior, haloalquilo, halo, hidroxilo, ariloxi, heteroariloxi, aciloxi, carboxi, arilo monocíclico, heteroarilo, cicloalquilo, heteroalquilo, heterocicloalquilo, espirociclo, amino, acilamino, amido, ceto, tioceto, ciano, o cualquier combinación de los mismos. Cuando se describe un grupo, por ejemplo, como un derivado alquilo, tal como "-etilpiridina", el guión "-" indica el punto de unión del sustituyente. Por lo tanto, "-etilpiridina" se refiere a la unión de etilpiridina a través de la porción etilo del grupo, mientras que "etilpiridina-" se refiere a la unión a través del anillo piridina.

"Heteroarilo" es un anillo aromático que contiene átomos de carbono y de 1 a aproximadamente 6 heteroátomos en el anillo. Los anillos heteroarilo son sistemas anulares monocíclicos o bicíclicos condensados. Los anillos heteroarilo monocíclicos contienen átomos de aproximadamente 5 a aproximadamente 9 miembros (carbono y heteroátomos),
 5 preferiblemente átomos de 5 o 6 miembros, en el anillo. Los anillos heteroarilo bicíclicos contienen átomos de 8 a 17 miembros, preferiblemente átomos de 8 a 12 miembros, en el anillo. Los anillos heteroarilo bicíclicos incluyen sistemas anulares en los que un anillo es heteroarilo y el otro anillo es arilo, heteroarilo, cicloalquilo o heteroalquilo, heterocicloalquilo. Los sistemas anulares heteroarilo bicíclicos preferidos comprenden anillos de 5, 6 o 7 miembros condensados a anillos de 5, 6 o 7 miembros. Los anillos heteroarilo pueden estar sin sustituir o sustituidos con 1 a 4
 10 sustituyentes en el anillo. Heteroarilo puede estar sustituido con halo, ciano, nitro, hidroxilo, carboxi, amino, acilamino, alquilo, heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo, o cualquier combinación de los mismos. Los anillos heteroarilo preferidos incluyen, pero sin limitación, los siguientes:

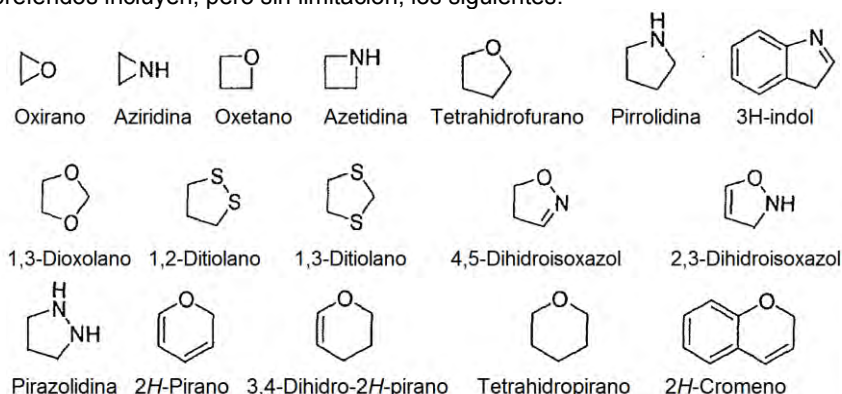


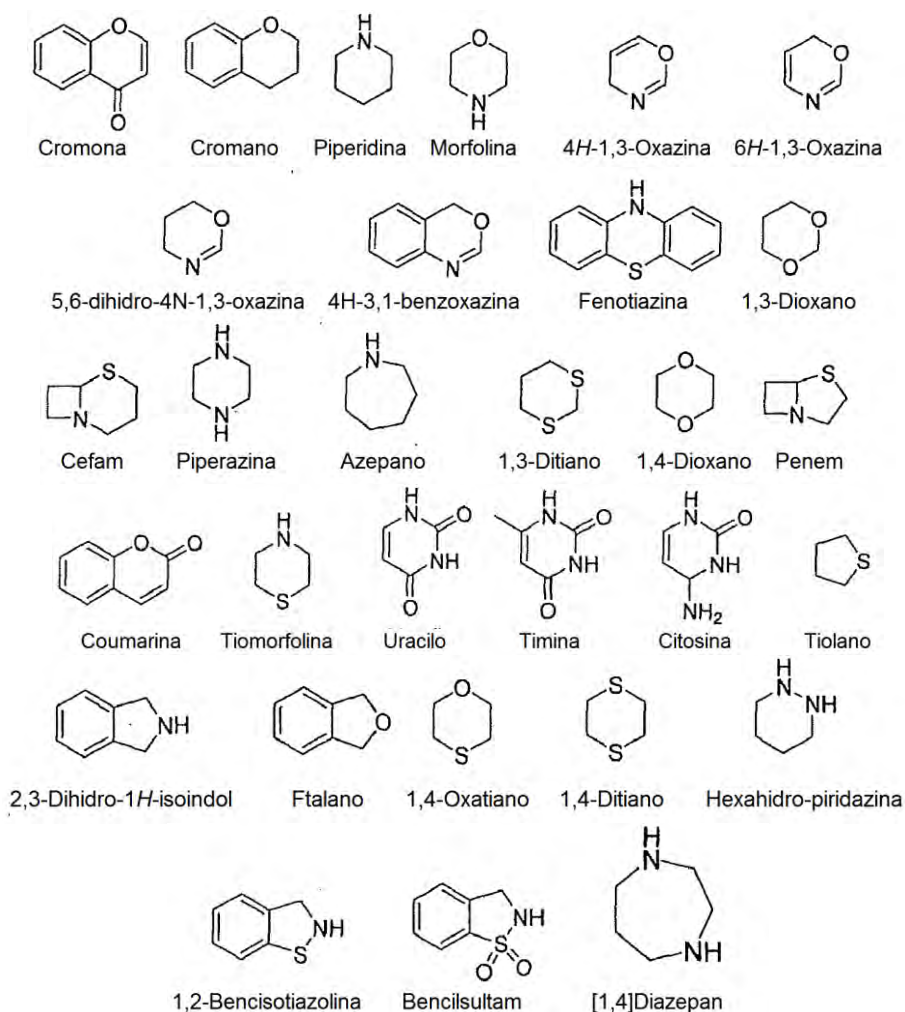


Un radical heteroarilo condensado puede contener de dos a cuatro anillos condensados, y cuando el anillo de unión es un anillo heteroaromático, los demás anillos individuales en el sistema de anillos condensados pueden ser aromáticos, heteroaromáticos, alicíclicos o heterocíclicos. El término heteroarilo también incluye mono-heteroarilos o heteroarilos condensados que tienen de cinco a aproximadamente doce átomos en el anillo estructural, así como aquellos que tienen de cinco a aproximadamente diez átomos en el anillo estructural. El término "heteroarilo inferior" se refiere a un heteroarilo que tiene de cinco a aproximadamente diez átomos en el anillo estructural, por ejemplo, piridilo, tienilo, pirimidilo, pirazinilo, pirrolilo o furanilo.

"Heteroariloxi" es un radical oxígeno que tiene un sustituyente heteroarilo (es decir, -O-heteroarilo). Los grupos heteroariloxi preferidos incluyen (por ejemplo) piridiloxi, furaniloxi, (tiofeno)oxi, (oxazol)oxi, (tiazol)oxi, (isoxazol)oxi, pirimidiniloxi, piraziniloxi y benzotiazoliloxi.

"Heterocicloalquilo" es un anillo saturado o insaturado que contiene átomos de carbono y de 1 a 4 (preferiblemente 1 a 3) heteroátomos en el anillo. Los anillos heterocicloalquilo no son aromáticos. Los anillos heterocicloalquilo son monocíclicos, o son sistemas anulares bicíclicos condensados, puenteados o espiro. Los anillos heterocicloalquilo monocíclicos contienen átomos de aproximadamente 3 a aproximadamente 9 miembros (incluyendo tanto carbonos como heteroátomos), preferiblemente átomos de 5 a 7 miembros, en el anillo. Los anillos heterocicloalquilo bicíclicos contienen átomos de 7 a 17 miembros, preferiblemente átomos de 7 a 12 miembros, en el anillo. Los anillos heterocicloalquilo bicíclicos contienen átomos de aproximadamente 7 a aproximadamente 17 átomos en el anillo, preferiblemente de 7 a 12 átomos en el anillo. Los anillos heterocicloalquilo bicíclicos pueden ser sistemas anulares condensados, espiro o puenteados. Los anillos heterocicloalquilo bicíclicos preferidos comprenden anillos de 5, 6 o 7 miembros condensados a anillos de 5, 6 o 7 miembros. Los anillos heterocicloalquilo pueden estar sin sustituir (es decir, contienen hidrógenos como sustituyentes de los átomos en el anillo) o sustituidos (en carbonos o heteroátomos o ambos) con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de entre metilo, halo, haloalquilo, ciano, hidroxilo, carboxi, ceto, tioceto, amino, acilamino, acilo, amido, alquilo (diferente de metilo), heteroalquilo, haloalquilo, fenilo, alcoxi, ariloxi, o cualquier combinación de los mismos. Los sustituyentes preferidos en heterocicloalquilo incluyen metilo, etoxilo, halo y haloalquilo. Un anillo heterocicloalquilo puede estar unido en forma de un sustituyente de una estructura mayor por cualquier átomo químicamente posible de dicho anillo heterocicloalquilo. Los anillos heterocicloalquilo preferidos incluyen, pero sin limitación, los siguientes:





5

La expresión "anillo con miembros" puede incluir cualquier estructura cíclica, incluyendo sistemas anulares condensados aromáticos, heteroaromáticos, alicíclicos, heterocíclicos y policíclicos como se describe a continuación. El término "miembros" pretende representar el número de átomos estructurales que constituyen el anillo. Por lo tanto, por ejemplo, piridina, pirano y pirimidina son anillos de seis miembros y pirrol, tetrahidrofurano y tiofeno son anillos de cinco miembros.

El término "arilo", en solitario o en combinación, se refiere a un radical hidrocarburo aromático opcionalmente sustituido de seis a aproximadamente veinte átomos en el anillo, e incluye anillos mono-aromáticos y un anillo aromático condensado. Un radical de anillos aromáticos condensados contiene de dos a cuatro anillos condensados, donde el anillo de unión es un anillo aromático, y los demás anillos individuales en el anillo condensado pueden ser aromáticos, heteroaromáticos, alicíclicos o heterocíclicos. Además, el término arilo incluye un anillo mono-aromático y anillos aromáticos condensados que contienen de seis a aproximadamente doce átomos de carbono, así como aquellos que contienen de seis a aproximadamente diez átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, sin limitación, sistemas anulares fenilo, naftilo, antrilo, crisenilo y benzopirenilo. El término "arilo inferior" se refiere a un arilo que tiene de seis a aproximadamente diez carbonos en el anillo estructural, por ejemplo, sistemas anulares fenilo y naftilo.

El término "heterocíclico" se refiere a radicales de anillos no aromáticos opcionalmente sustituidos saturados o insaturados que contienen de cinco a aproximadamente veinte átomos en el anillo, donde uno o más de los átomos en el anillo son heteroátomos tales como, por ejemplo, oxígeno, nitrógeno, azufre y fósforo. El término alicíclico incluye radicales de anillos mono-heterocíclicos y heterocíclicos condensados. Un radical heterocíclico condensado

- puede contener de dos a cuatro anillos condensados, donde el anillo de unión es un heterocíclico, y los demás anillos individuales en el radical heterocíclico condensado pueden ser aromáticos, heteroaromáticos, alicíclicos o heterocíclicos. El término heterocíclico también incluye radicales mono-heterocíclicos y alicíclicos condensados que tienen de cinco a aproximadamente doce átomos en el anillo estructural, así como aquellos que tienen de cinco a
- 5 aproximadamente diez átomos en el anillo estructural. Los ejemplos de heterocíclicos incluyen, sin limitación, tetrahidrofuranilo, benzodiazepinilo, tetrahidroindazolilo, dihidroquinolinilo, y similares. El término "heterocíclico inferior" se refiere a un sistema anular heterocíclico que tiene de cinco a aproximadamente diez átomos en el anillo estructural, por ejemplo, dihidropiranilo, pirrolidinilo, indolilo, piperidinilo, piperazinilo, y similares.
- 10 El término "alquilarilo", en solitario o en combinación, se refiere a un radical arilo como se ha definido anteriormente en el que un átomo H se reemplaza por un radical alquilo como se ha definido anteriormente, tal como, por ejemplo, tolilo, xililo y similares.
- El término "arilalquilo", o "aralquilo", en solitario o en combinación, se refiere a un radical alquilo como se ha definido
- 15 anteriormente en el que un átomo H se reemplaza por un radical arilo como se ha definido anteriormente, tal como, por ejemplo, bencilo, 2-feniletilo y similares.
- El término "heteroarilalquilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido anteriormente en el que un átomo H se reemplaza por un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente, cada uno de los cuales puede estar
- 20 opcionalmente sustituido, pero donde el grupo arilo está unido a una estructura principal mayor, siendo el grupo alquilo el resto terminal.
- El término "alquilheteroarilo" se refiere a un radical alquilo como se ha definido anteriormente en el que un átomo H se reemplaza por un radical heteroarilo como se ha definido anteriormente, cada uno de los cuales puede estar
- 25 opcionalmente sustituido, pero donde el grupo alquilo está unido a una estructura principal mayor, siendo el grupo heteroarilo el resto terminal.
- El término "ariloxi", en solitario o en combinación, se refiere a un radical éter arílico, en el que el término arilo es como se ha definido anteriormente. Los ejemplos de radicales ariloxi incluyen fenoxi, benciloxi y similares.
- 30 El término "alquiltio", en solitario o en combinación, se refiere a un radical alquiltio, alquil-S--, en el que el término alquilo es como se ha definido anteriormente.
- El término "ariltio", en solitario o en combinación, se refiere a un radical ariltio, aril-S--, en el que el término arilo es
- 35 como se ha definido anteriormente.
- El término "heteroariltio" se refiere al grupo heteroaril-S--, en el que el término heteroarilo es como se ha definido anteriormente.
- 40 El término "acilo" se refiere a un radical --C(O)R , donde R incluye alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, arilalquilo o heteroarilalquilo, en el que los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, arilalquilo o heteroarilo alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.
- El término "aciloxi" se refiere al grupo éster --OC(O)R , donde R es H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, arilalquilo, o heteroarilalquilo, en el que el alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, arilalquilo o heteroarilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.
- 45 El término "ésteres carboxi" se refiere a --C(O)OR , donde R es alquilo, arilo o arilalquilo, en el que los grupos alquilo, arilo y arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.
- 50 El término "carboxamido" se refiere a la estructura --C(O)NRR' , donde nitrógeno está unido al carbonilo carbono y cada uno de R y R' se selecciona independientemente del grupo que consiste en H, alquilo, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, arilalquilo y heteroarilalquilo, en el que los grupos alquilo, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico o arilalquilo pueden estar opcionalmente sustituidos.
- 55 El término "oxo" se refiere a oxígeno de doble enlace, representado como =O .
- El término "halógeno" incluye F, Cl, Br e I.

Las expresiones "haloalquilo, haloalquenilo, haloalquinilo y haloalcoxi" incluyen estructuras alquilo, alquenilo, alquinilo y alcoxi, como se ha descrito anteriormente, que están sustituidas con uno o más flúor, cloro, bromo o yodo, o con combinaciones de los mismos.

- 5 Las expresiones "perhaloalquilo, perhaloalquiloxi y perhaloacilo" se refieren a radicales alquilo, alcoxi y acilo como se ha descrito anteriormente, donde todos los átomos H están sustituido con flúor, cloro, bromo o yodo, o combinaciones de los mismos.

- 10 Las expresiones "cicloalquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, alquilo, alquinilo, alquenilo, haloalquilo y heteroalquilo" incluyen grupos cicloalquilo, arilalquilo, arilo, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, alquilo, alquinilo, alquenilo, haloalquilo y heteroalquilo opcionalmente sustituidos.

El término "alquilamino", se refiere al grupo --NHR', donde R se selecciona independientemente entre alquilo.

- 15 El término "dialquilamino", se refiere al grupo --NRR' donde R y R' son alquilo.

El término "sulfuro" se refiere a un átomo de azufre unido covalentemente a dos átomos; el estado de oxidación formal de dicho azufre es (II). El término "tioéter" puede usarse de forma intercambiable con el término "sulfuro".

- 20 El término "sulfóxido" se refiere a un átomo de azufre unido covalentemente a tres átomos, al menos uno de los cuales es un átomo de oxígeno; el estado de oxidación formal de dicho átomo de azufre es (IV).

El término "sulfona" se refiere a un átomo de azufre unido covalentemente a cuatro átomos, al menos dos de los cuales son átomos de oxígeno; el estado de oxidación formal de dicho átomo de azufre es (VI).

- 25 Las expresiones "opcional" u "opcionalmente" significan que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede no ser necesario que ocurra, y que la descripción incluye casos en los que el evento o circunstancia se produce, y casos en los que no. Por ejemplo, "arilo opcionalmente mono- o disustituido con un alquilo" significa que el alquilo puede, pero no necesariamente, estar presente, o pueden estar presentes uno o dos alquilo, y al descripción incluye situaciones en las que el arilo está sustituido con uno o dos alquilos y situaciones en las que el arilo no está sustituido con un alquilo.
- 30

- Los grupos "opcionalmente sustituidos" pueden estar sustituidos o sin sustituir. Los sustituyentes de un grupo "opcionalmente sustituido" pueden incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de entre los siguientes grupos o subconjuntos designados de los mismos: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, arilo inferior, heteroarilo, alicíclico, heterocíclico, arilalquilo, heteroarilalquilo, alcoxi inferior, ariloxi inferior, amino, alquilamino, dialquilamino, diarilalquilamino, alquiltio, ariltio, heteroariltio, oxo, oxa, carbonilo (--C(O)), carboxiésteres (-C(O)OR), carboxamido (--C(O)NH₂), carboxi, aciloxi, --H, halo, -CN, --NO₂, --N₃, --SH, --OH, --C(O)CH₃, perhaloalquilo, perhaloalcoxi, perhaloacilo, guanidina, piridinilo, tiofeno, furanilo, indol, indazol, ésteres, amidas, fosfonatos, ácido fosfónico, fosfatos, fosforamidas, sulfonatos, sulfonas, sulfatos, sulfonamidas, carbamatos, ureas, tioureas y tioamidas, tioalquilos. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar sin sustituir (por ejemplo, --CH₂CH₃), completamente sustituido (por ejemplo, --CF₂CF₃), monosustituido (por ejemplo, --CH₂CH₂F) o sustituido en un nivel cualquiera entre completamente sustituido y monosustituido (por ejemplo, --CH₂CF₃).
- 40

- 45 Algunos de los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales y, por lo tanto, pueden existir en formas enantioméricas y diastereoméricas. El alcance de la presente invención pretende incluir todos los isómeros *per se*, así como también mezclas de isómeros *cis* y *trans*, mezclas de diastereómeros y mezclas racémicas de enantiómeros (isómeros ópticos). Además, es posible usar técnicas ya conocidas para separar las diversas formas, y algunas realizaciones de la invención pueden presentar especies purificadas o enriquecidas de un enantiómero o diastereómero determinado.
- 50

- Una "composición farmacológica" se refiere a una mezcla de uno o más de los compuestos descritos en el presente documento, o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, con otros componentes químicos, tales como vehículos y/o excipientes farmacéuticamente aceptables. El fin de una composición farmacológica es facilitar la administración de un compuesto a un organismo.
- 55

La expresión "vehículo farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, se refiere a un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como una carga líquida o sólida, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicados en el transporte del agente objeto de un órgano, o

porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen: (1) azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; (2) almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; (3) celulosa, y sus derivados, tales como carboximetil celulosa sódica, etil celulosa y acetato de celulosa; (4) tragacanto en polvo; (5) malta; (6) gelatina; (7) talco; (8) excipientes, tales como manteca de cacao y ceras par supositorios; (9) aceites, tales como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; (10) glicoles, tal como propilenglicol; (11) polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; (12) ésteres, tales oleato de etilo y laurato de etilo; (13) agar; (14) agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; (15) ácido algínico; (16) agua libre de pirógenos; (17) solución salina isotónica; (18) solución de Ringer; (19) alcohol etílico; (20) soluciones de tampón fosfato; y (21) otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. Un vehículo fisiológicamente aceptable no debería causar una irritación significativa a un organismo y no anula la actividad biológica y las propiedades del compuesto administrado.

El término "excipiente" se refiere a una sustancia inerte añadida a una composición farmacológica para facilitar adicionalmente la administración de un compuesto. Los ejemplos de excipientes incluyen, pero sin limitación, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares y tipos de almidón, derivados de celulosa, gelatina, aceites vegetales y polietilenglicoles.

Como se usa en este documento, la expresión "efecto terapéutico" incluye, pero sin limitación, la inhibición, en su totalidad o en parte, del crecimiento de células características de un trastorno proliferativo, por ejemplo, cáncer de colon. Un efecto terapéutico también puede incluir la mejora de uno o más de los síntomas de la enfermedad, distinto del crecimiento celular o el tamaño de la masa celular, y puede incluir 1) una reducción del número de células; 2) una reducción del tamaño de las células; 3) la inhibición (es decir, ralentización, preferiblemente detención) de la infiltración celular (es decir, metástasis) en los órganos periféricos; 3) la inhibición o ralentización del crecimiento celular; y/o 4) el alivio de uno o más síntomas asociados a la enfermedad, tal como cáncer. Cualquier cantidad o dosis de un compuesto desvelado en el presente documento que dé como resultado tal efecto terapéutico se considera que es una "dosis terapéuticamente eficaz" o una "cantidad terapéuticamente eficaz" de dicho compuesto.

Cuando se refiere a cáncer, la expresión "cantidad eficaz" se refiere a una cantidad suficiente para realizar una respuesta deseada, o para mejorar un síntoma o signo, con respecto a la metástasis o el avance, tamaño o crecimiento del tumor primario. Los receptores de tratamiento mamíferos típicos incluyen ratones, ratas, gatos, perros y primates, incluyendo seres humanos. Una cantidad eficaz para un paciente particular puede variar dependiendo de factores tales como la afección a tratar, la salud general del paciente, la vía y dosis de administración y la gravedad de los efectos secundarios. Preferiblemente, el efecto dará como resultado un cambio en la cuantificación de al menos aproximadamente el 10 %, preferiblemente al menos el 20 %, 30 %, 50 %, 70 %, o incluso el 90 % o más. Cuando en está en combinación, una cantidad eficaz está en proporción con respecto a una combinación de componentes, y el efecto no se limita a los componentes individuales en solitario.

Un "solvato" es un complejo formado por la combinación de un soluto (por ejemplo, un inhibidor de la metaloproteasa) y un disolvente (por ejemplo, agua). Véase, J. Honig y col., *The Van Nostrum Chemist's Dictionary*, pág. 650 (1953).

Las expresiones "isómero óptico", "isómero geométrico" (por ejemplo, un isómero cis y/o trans), "estereoisómero", y "diastereómero" tienen los significados aceptados (véase, por ejemplo, *Hawley's Condensed Chemical Dictionary*, 11ª Ed.). La ilustración de formas protegidas específicas y otros derivados de los compuestos de la presente invención no pretende ser limitante. La aplicación de otros grupos protectores útiles, formas de sal, profármacos, etc., está dentro de la capacidad del experto en la técnica.

Un "profármaco" es una forma de un fármaco que debe experimentar una conversión química mediante procesos metabólicos antes de convertirse en un agente farmacológico, activo, o completamente activo. Un profármaco no está activo, o es menos activo, en su forma ingerida o absorbida o administrado de otro modo. Por ejemplo, un profármaco puede descomponerse por bacterias en el sistema digestivo en productos, al menos uno de los cuales se volverá activo como un profármaco. Como alternativa, puede administrarse sistémicamente, tal como por inyección intravenosa, y posteriormente puede metabolizarse en una o más moléculas activas.

Como se usa en este documento, el término "CI₅₀" se refiere a una cantidad, concentración o dosificación de un

compuesto de ensayo particular que consigue una inhibición del 50 % de una respuesta máxima en un ensayo que mide tal respuesta. En algunas realizaciones del método de la invención, el valor "Cl₅₀" de un compuesto de la invención puede ser mayor para las células normales que para las células que muestran un trastorno proliferativo, por ejemplo, células de cáncer de mama. El valor depende del ensayo usado.

5

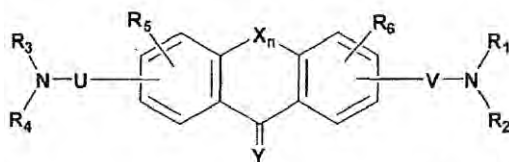
Por un "estándar" se refiere a un control positivo o negativo. Un control negativo en el presente caso se refiere a una célula normal en lugar de una célula cancerosa, por ejemplo, una muestra que posee una actividad de la ruta de Wnt/ β -catenina que está correlacionada con una célula normal. Un control negativo también incluye una muestra que no contiene tal ruta. Por el contrario, un control positivo contiene tal ruta, preferiblemente de una cantidad que está relacionada con la sobreexpresión que se observa en los trastornos proliferativos, por ejemplo, cánceres de mama. Los controles pueden ser muestras celulares o tisulares, o si no contienen ligando purificado (o ligando ausente), inmovilizados o de otro modo. En algunas realizaciones, uno o más de los controles pueden estar en forma de una "tira reactiva" de diagnóstico.

10

15 Por "direccionamiento selectivo" se refiere a que afecta a un tipo de célula en mayor medida que a otra, por ejemplo, en el caso de células cancerosas frente a células no cancerosas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I



Fórmula I

en la que $n = 1$, X se selecciona entre NR_A y $\text{C}=\text{NOR}_A$

$\text{Y} = \text{O}, \text{S}, \text{NOR}_A$, o NR_A

en la que R_A se selecciona entre H, alquilo, heteroalquilo, alquenoilo, alquinoilo, cicloalquilo, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}_B\text{R}_C$, $-\text{C}(=\text{NR}_B)\text{R}_C$, $-\text{NR}_B\text{R}_C$, heterocicloalquilo, arilo o poliaromático, heteroarilo, arilalquilo y alquilarilo

25

en la que cada uno de dicho R_B y R_C es independientemente H, alquilo o heteroalquilo,

cada uno de U y V es $\text{O}=\text{S}=\text{O}$

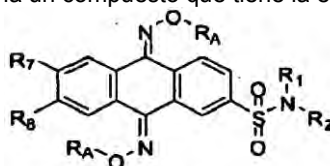
cada uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se selecciona independientemente entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y cada uno de dicho NR_1R_2 y NR_3R_4 puede

30

formar independientemente heterocicloalquilo,

incluyendo todas las sales, ésteres, amidas, estereoisómeros, isómeros geométricos farmacéuticamente aceptables.

En otra realización, la invención proporciona un compuesto que tiene la estructura de Fórmula III



Fórmula III

35

en la que R_7 y R_8 se seleccionan independientemente entre H y $\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$, en la que uno de R_7 y R_8 es hidrógeno y en la que los demás sustituyentes tienen los significados que se definen para la Fórmula I.

La presente invención también se refiere a composiciones de compuestos, que tienen estructuras de Fórmula I en una cantidad terapéuticamente eficaz en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

40

La presente invención también proporciona composiciones terapéuticas de cualquiera de los compuestos de la invención.

Los compuestos de la invención pueden estar en forma de sales, ésteres, amidas, estereoisómeros, isómeros geométricos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Cuando un compuesto de la invención es un

45

estereoisómero, este último puede ser un enantiómero o un diastereómero. Cuando dicho compuesto es un enantiómero (o contiene un centro quiral, por ejemplo, un átomo de carbono quiral), la forma del compuesto usado para fines farmacológicos puede incluir un enantiómero o el racemato, aunque puede preferirse uno de dichos enantiómeros, tales como cuando es la forma activa o es más activo que el otro enantiómero. Cuando dicho

- 5 compuesto de la invención es isómero geométrico (por ejemplo, contiene un par de carbono con sustituyentes unidos en configuración *cis* o *trans*), puede preferirse la forma *cis*, o la forma *trans*, para un uso farmacéutico, aunque pueden usarse mezclas de las formas *cis* y *trans* en los métodos de la invención en la medida en que tengan el efecto farmacéutico deseado.
- 10 Una "sal farmacéuticamente aceptable" es una sal catiónica formada en cualquier grupo ácido (por ejemplo, ácido carboxílico), o una sal aniónica formada en cualquier grupo básico (por ejemplo, amino). Muchas de estas sales se conocen en la técnica, como se describe en el documento WO 87/05297 (Johnston y col., publicado el 11 de septiembre de 1987). Los ejemplos de sales de ácidos adecuadas incluyen acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato,
- 15 digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptanoato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato; palmoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, salicilato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, tosilato y undecanoato. Pueden emplearse otros ácidos, tales como oxálico, aunque no sean farmacéuticamente aceptables,
- 20 en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales catiónicas preferidas incluyen las sales de metales alcalinos (tal como sodio y potasio), y sales de metales alcalinotérreos (tales como magnesio y calcio) y sales orgánicas. Las sales aniónicas preferidas incluyen los haluros (tal como sales cloruro), sulfonatos, carboxilatos, fosfatos, y similares.

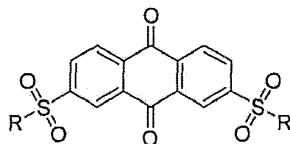
- 25 Los compuestos de la presente invención que contienen uno o más grupos funcionales ácidos son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. La expresión "sales farmacéuticamente aceptables" en estos casos se refiere a las sales de adición de bases inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de compuestos de la presente invención. Asimismo, estas sales pueden prepararse *in situ*
- 30 durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, o haciendo reaccionar por separado el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable, con amoniaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcanotérreas representativas incluyen las sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio y similares. Los ejemplos ilustrativos de algunas de las bases que
- 35 pueden usarse incluyen hidróxido sódico, hidróxido potásico, hidróxido de colina, carbonato sódico, $N^+(\text{alquil } C_{1-4})_4$, y similares. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de bases incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares. Esta invención también prevé la cuaternización de cualquier grupo que contenga nitrógeno básico de los compuestos desvelados en el presente documento. Pueden obtenerse productos solubles en agua o aceite o dispersables mediante dicha
- 40 cuaternización.

- Dichas sales se entienden bien por el experto, y el experto es capaz de preparar cualquier número de sales teniendo en cuenta el conocimiento en la técnica. Además, se reconoce que el experto puede preferir una sal sobre otra por razones de solubilidad, estabilidad, facilidad de formulación, y similares. La determinación y optimización de dichas
- 45 sales está dentro del alcance de la práctica del experto en la técnica.

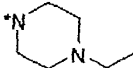
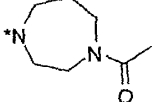
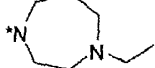
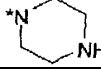
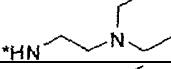
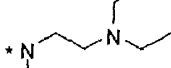
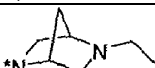
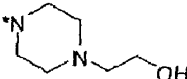
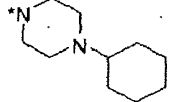
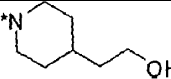
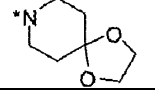
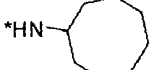
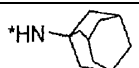
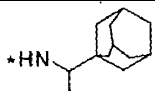
- En otro aspecto, la presente invención se refiere a composiciones de cualquiera de los compuestos de la invención, preferiblemente en las que dicho compuesto está presente en un vehículo farmacéuticamente aceptable y en una cantidad terapéuticamente eficaz. Dichas composiciones comprenderán generalmente una cantidad de tal
- 50 compuesto que no sea tóxica (es decir, una cantidad que sea segura para usos terapéuticos).

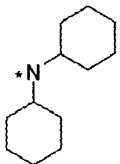
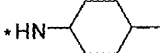
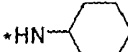
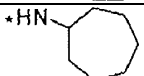
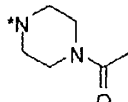
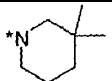
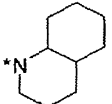
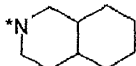
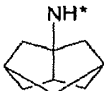
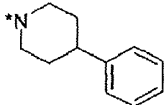
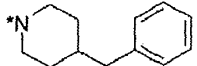
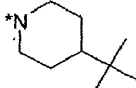
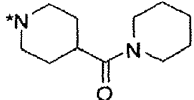
- Los ejemplos seleccionados de compuestos incluyen, pero sin limitación, cualquier o todos los compuestos de las Tablas 2-13. En cada estructura indicada, el ligando está unido a través del átomo marcado con un asterisco (*). Por ejemplo, en la Tabla 1, los átomos de azufre de la estructura principal están unidos al grupo R indicado en el
- 55 nitrógeno con asterisco de la columna R de la tabla.

Tabla 1

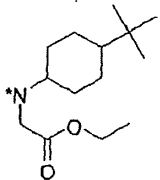
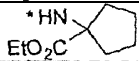
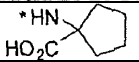
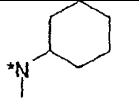
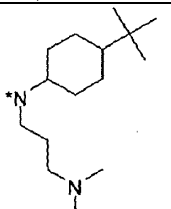
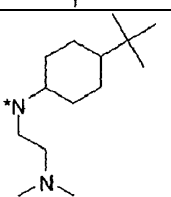
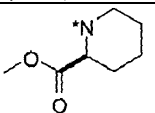
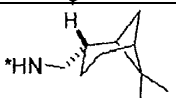
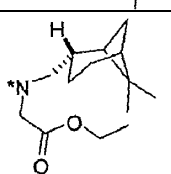
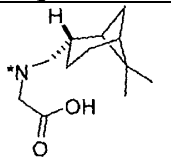
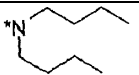


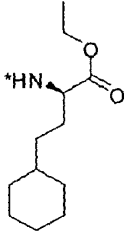
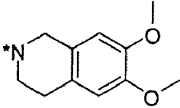
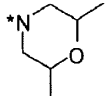
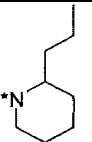
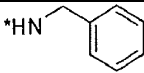
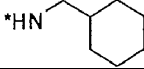
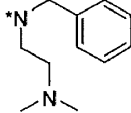
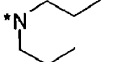
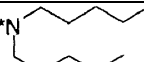
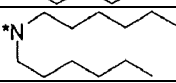
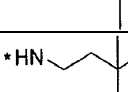
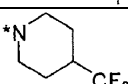
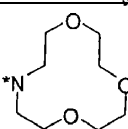
Compuesto	R	PM
1-1		646,7
1-2		502,6
1-3		530,6
1-4		558,7
1-5		506,5
1-6		530,6
1-7		518,5
1-8		574,6
1-9		530,6
1-10		532,6
1-11		560,6
1-12		592,7
1-13		760,9
1-14		760,9
1-15		560,6
1-16		532,6

Compuesto	R	PM
1-17		560,6
1-18		616,7
1-20		588,7
1-21		504,5
1-22		564,7
1-23		592,7
1-24		584,7
1-25		592,6
1-26		668,8
1-27		558,7
1-28		590,7
1-29		618,6
1-30		586,7
1-31		634,8
1-32		634,8
1-33		586,7
1-34		690,9

Compuesto	R	PM
1-35		694,9
1-36		642,8
1-37		558,7
1-38		530,6
1-39		558,7
1-40		588,6
1-41		558,7
1-42		670,9
1-43		610,7
1-44		610,7
1-45		606,7
1-46		654,7
1-47		682,8
1-48		614,8
1-49		642,8
1-50		724,8

Compuesto	R	PM
1-51		638,8
1-52		586,7
1-53		610,7
1-54		610,7
1-55		610,7
1-56		534,6
1-57		610,7
1-58		638,8
1-59		642,8
1-60		598,6
1-61		652,7
1-62		452,5
1-63		720,9
1-64		806,9
1-65		811,01

Compuesto	R	PM
1-66		815,04
1-67		646,7
1-68		590,6
1-69		558,7
1-70		816,1
1-71		785,1
1-72		618,6
1-73		638,8
1-74		811,01
1-75		754,9
1-76		590,7
1-77		478,5
1-78		662,8

Compuesto	R	PM
1-79		758,9
1-80		718,7
1-81		562,6
1-82		586,7
1-83		546,6
1-84		558,7
1-85		688,8
1-86		534,6
1-87		646,9
1-88		703,0
1-89		478,5
1-90		506,6
1-91		534,6
1-92		506,6
1-93		534,8
1-94		638,5
1-95		682,7

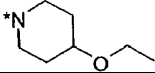
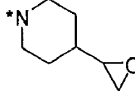
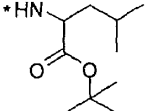
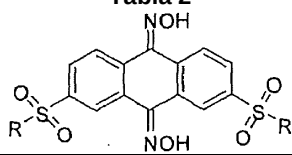
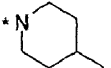
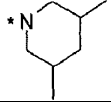
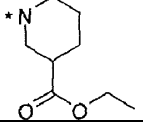
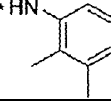
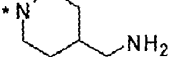
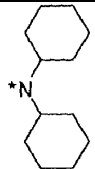
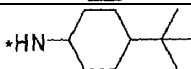
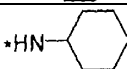
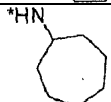
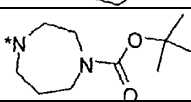
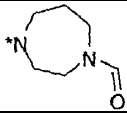
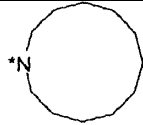
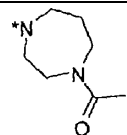
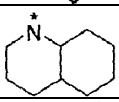
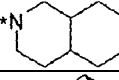
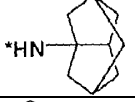
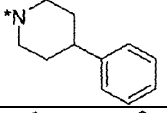
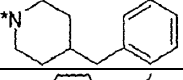
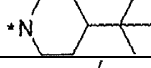
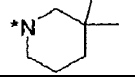
Compuesto	R	PM
1-96		590,7
1-97		586,6
1-98		706,8

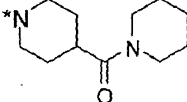
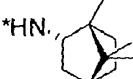
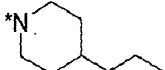
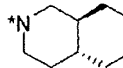
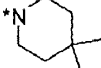
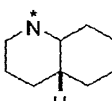
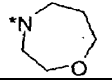
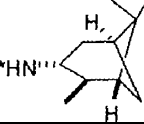
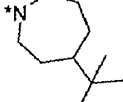
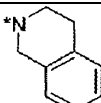
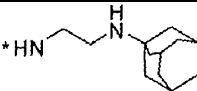
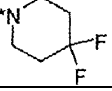
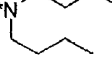
Tabla 2

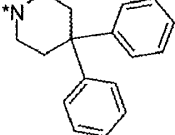
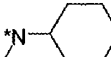
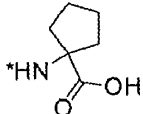
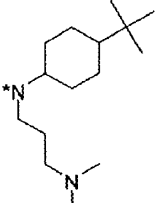
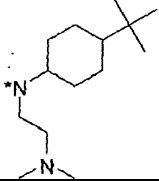
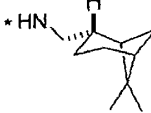
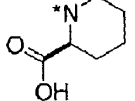
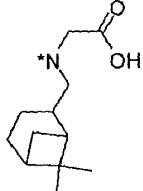
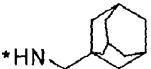
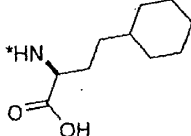


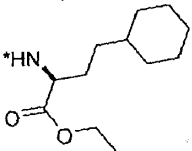
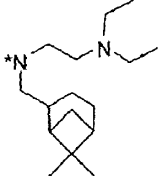
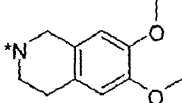
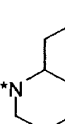
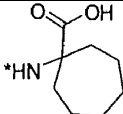
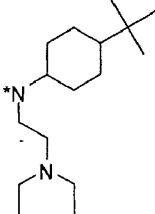
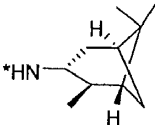
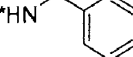
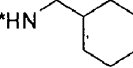
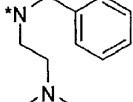
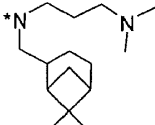
Compuesto	R	PM
2-1		532,6
2-2		560,6
2-3		536,5
2-4		560,6
2-5		560,6
2-6		588,7
2-7		676,7
2-8		562,6
2-9		590,7
2-10		604,7
2-11		590,7

Compuesto	R	PM
2-12		622,7
2-13		604,6
2-14		562,6
2-15		590,7
2-16		618,7
2-17		534,6
2-18		594,7
2-19		622,7
2-20		622,7
2-21		698,8
2-22		588,7
2-23		620,7
2-24		648,7
2-25		616,7
2-26		616,7
2-27		720,9
2-28		664,8
2-29		664,8

Compuesto	R	PM
2-30		724,9
2-31		672,8
2-32		588,7
2-33		560,6
2-34		588,7
2-35		762,8
2-36		618,6
2-37		700,9
2-38		646,7
2-39		640,8
2-40		640,8
2-41		636,7
2-42		684,8
2-43		712,8
2-44		644,8
2-45		588,7

Compuesto	R	PM
2-46		672,8
2-47		754,9
2-48		668,8
2-49		616,7
2-50		640,8
2-51		588,7
2-52		640,8
2-53		564,6
2-54		640,8
2-55		668,8
2-56		672,8
2-57		628,7
2-58		750,9
2-59		604,5
2-60		620,8

Compuesto	R	PM
2-61		837,01
2-62		640,8
2-63		588,7
2-64		620,6
2-65		843,1
2-66		815,1
2-67		668,8
2-68		620,6
2-69		508,6
2-70		784,9
2-71		692,8
2-72		732,8

Compuesto	R	PM
2-73		788,9
2-74		867,2
2-75		748,8
2-76		592,6
2-77		616,7
2-78		676,7
2-79		871,2
2-80		696,9
2-81		576,6
2-82		588,7
2-83		718,8
2-84		839,1

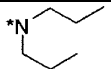
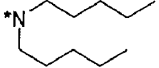
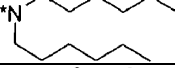
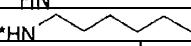
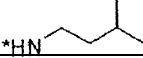
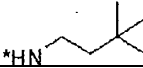
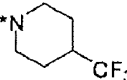
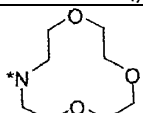
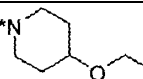
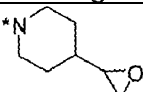
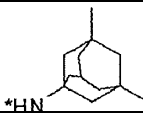
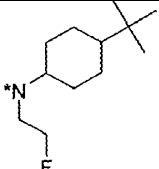
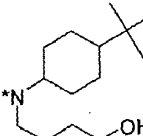
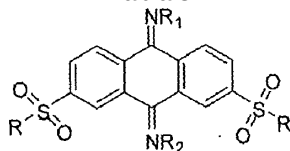
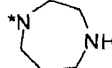
Compuesto	R	PM
2-85		564,7
2-86		676,9
2-87		733,03
2-88		508,6
2-89		536,6
2-90		564,7
2-91		536,6
2-92		564,7
2-93		668,6
2-94		712,7
2-95		620,7
2-96		616,7
2-97		720,9
2-98		764,9
2-99		817,1

Tabla 3

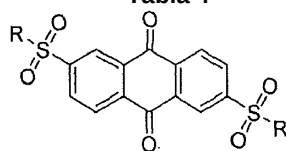


Compuesto	R	R ₁	R ₂	PM
3-1		-O-	-O-	590,7

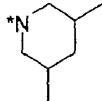
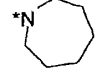
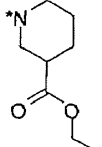
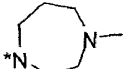
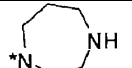
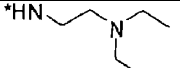
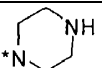
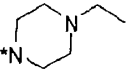
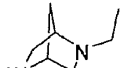
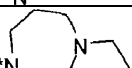
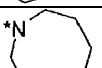
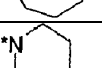
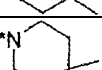
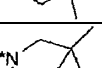
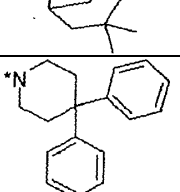
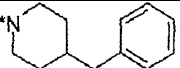
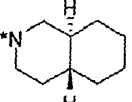
Compuesto	R	R ₁	R ₂	PM
3-2				730,9
3-3				759,0 3
3-4				899,2
3-5				618,7
3-6				730,9
3-7				817,1
3-8				702,9
3-9				674,8
3-10				783,0 5
3-11				811,1
3-12				839,1
3-13				702,9
3-14				730,9
3-15				755
3-16				783,0 5
3-17				811,1
3-18				899,2

Compuesto	R	R ₁	R ₂	PM
3-19				931,2
3-20				702,9
3-21				871,1
3-22				959,1
3-23				927,2
3-24				759,0 3
3-25				811,1
3-26			*OH	715,9
3-27			*OH	645,8
3-28			*OH	645,8

Tabla 4



Compuesto	R	PM
4-1		732,6
4-2		530,6

Compuesto	R	PM
4-3		558,7
4-4		530,6
4-5		646,7
4-6		560,6
4-7		532,6
4-8		564,7
4-9		504,5
4-10		560,6
4-11		584,7
4-12		588,7
4-13		558,7
4-14		530,6
4-15		558,7
4-16		638,8
4-17		806,9
4-18		682,8
4-19		610,7

Compuesto	R	PM
4-20		598,6
4-21		558,7
4-22		538,6
4-23		562,6
4-24		656,7
4-25		638,8
4-26		534,6
4-27		602,7
4-28		610,7
4-29		558,7
4-30		478,5
4-31		630,7
4-32		558,7
4-33		530,6
4-34		590,7
4-35		562,6
4-36		590,7
4-37		534,6

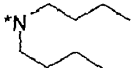
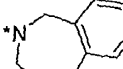
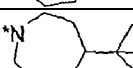
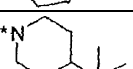
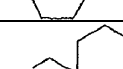
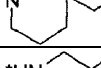
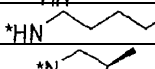
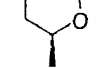
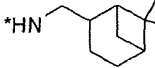
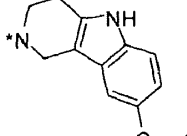
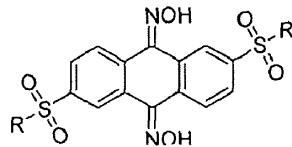
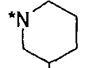
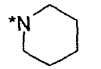
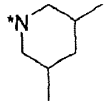
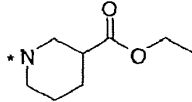
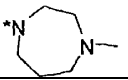
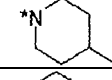
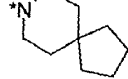
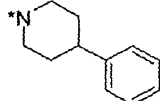
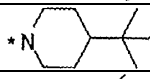
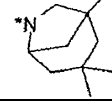
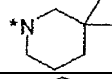
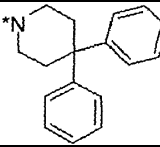
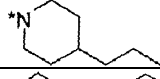
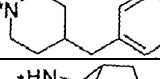
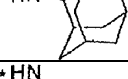
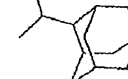
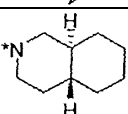
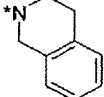
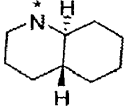
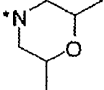
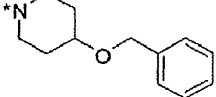
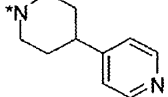
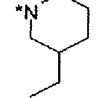
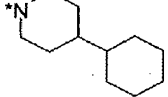
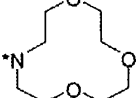
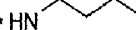
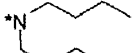
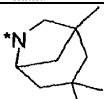
Compuesto	R	PM
4-38		590,7
4-39		662,8
4-40		626,7
4-41		642,8
4-42		614,8
4-43		634,8
4-44		642,8
4-45		638,8
4-46		450,5
4-47		506,6
4-48		562,6
4-49		638,8
4-50		764,8

Tabla 5



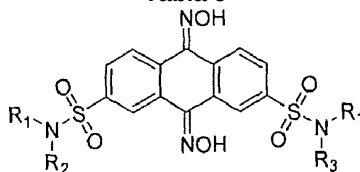
Compuesto	R	PM
5-1		560,6
5-2		560,6
5-3		532,6

Compuesto	R	PM
5-4		588,7
5-5		676,7
5-6		590,7
5-7		560,6
5-8		588,7
5-9		640,8
5-10		684,8
5-11		644,8
5-12		668,8
5-13		588,7
5-14		588,7
5-15		837,01
5-16		616,7
5-17		712,8
5-18		664,8
5-19		720,9
5-20		640,8

Compuesto	R	PM
5-21		616,7
5-22		628,7
5-23		564,6
5-24		640,8
5-25		592,6
5-26		744,8
5-27		686,8
5-28		588,7
5-29		696,9
5-30		668,8
5-31		718,7
5-32		508,6
5-33		692,8
5-34		620,8
5-35		644,8
5-36		668,8

Compuesto	R	PM
5-37		664,8
5-38		560,6
5-39		620,7
5-40		592,6
5-41		620,7
5-42		648,7
5-43		564,7
5-44		672,8
5-45		664,8
5-46		668,8

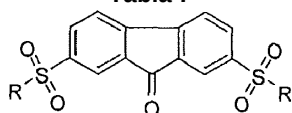
Tabla 6



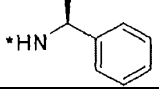
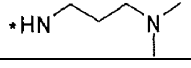
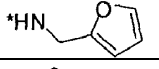
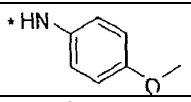
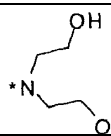
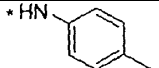
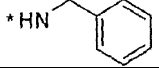
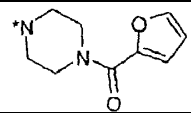
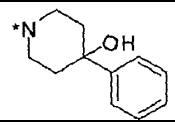
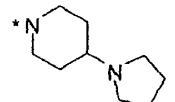
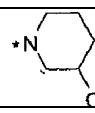
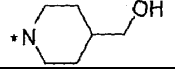
Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	PM
6-1		H		758,1
6-2		H		744,0
6-3		H		754,0
6-4		H		772,1
6-5		H		754,0
6-6		H		717,0

Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	PM
6-7		H		761,1
6-8		H		783,0
6-9		H		740,0
6-10		H		718,9
6-11		H		745,0

Tabla 7



Compuesto	R	PM
7-1		454,4
7-2		422,4
7-3		656,8
7-4		630,7
7-5		446,5
7-6		604,7
7-7		618,9
7-8		546,7
7-9		492,5
7-10		502,6
7-11		478,5
7-12		504,6
7-13		450,6
7-14		546,7

Compuesto	R	PM
7-15		546,7
7-16		508,7
7-17		498,5
7-18		474,6
7-19		450,6
7-20		550,6
7-21		394,5
7-22		514,6
7-23		518,6
7-24		502,6
7-25		518,6
7-26		664,7
7-27		502,6
7-28		658,8
7-29		612,8
7-30		506,6
7-31		506,6
7-32		534,6
7-33		502,6

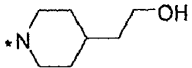
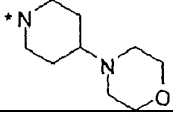
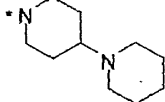
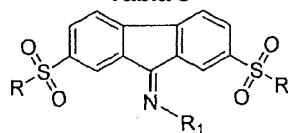
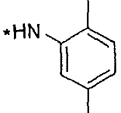
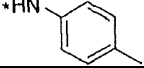
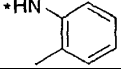
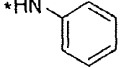
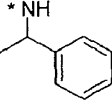
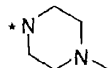
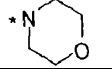
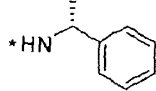
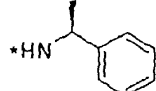
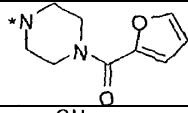
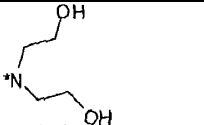
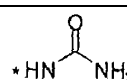
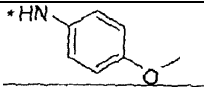
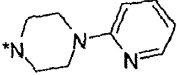
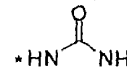
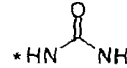
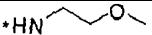
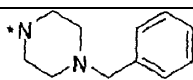
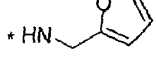
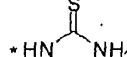
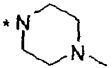
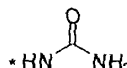
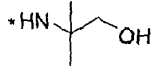
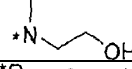
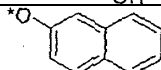
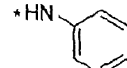
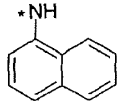
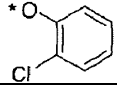
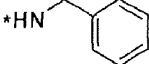
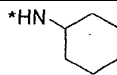
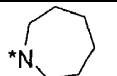
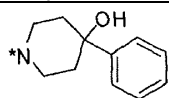
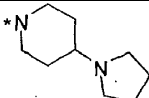
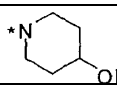
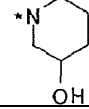
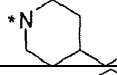
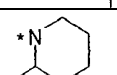
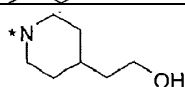
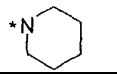
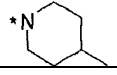
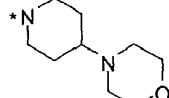
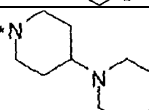
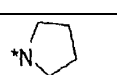
Compuesto	R	PM
7-34		502,6
7-35		562,7
7-36		644,8
7-37		640,9

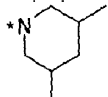
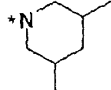
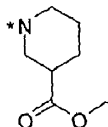
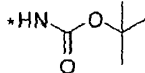
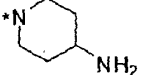
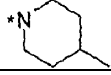
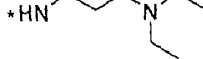
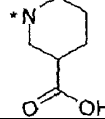
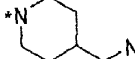
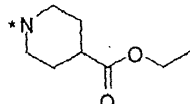
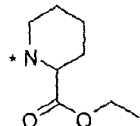
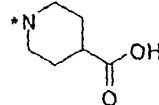
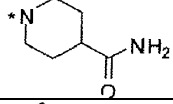
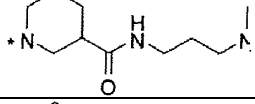
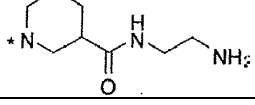
Tabla 8



Compuesto	R	R ₁	PM
8-1			451,5
8-2		*OH	465,6
8-3		*OH	561,7
8-4		*OH	489,6
8-5		*OH	533,6
8-6		*OH	533,6
8-7		*OH	505,6
8-8		*OH	409,5
8-9		*OH	517,7
8-10		*OH	561,7
8-11		*OH	461,6
8-12		*OH	465,6

Compuesto	R	R ₁	PM
8-13		*OH	519,6
8-14		*OH	493,6
8-15		*OH	465,6
8-16		*OH	561,7
8-17		*OH	561,7
8-18		*OH	679,7
8-19		*OH	619,6
8-20		*OH	441,5
8-21			531,6
8-22		*OH	565,6
8-23			687,8
8-24			535,6
8-25	NH ₂	*OH	353,4
8-26		*OH	469,5
8-27		*OH	671,8
8-28			571,6
8-29			561,7
8-30		*OH	497,6
8-31		*OH	469,5
8-32		*OH	607,6
8-33	NH ₂		428,5

Compuesto	R	R ₁	PM
8-34		*OH	605,7
8-35		*OH	576,4
8-36		*OH	533,6
8-37		*OH	517,7
8-38		*OH	517,7
8-39		*OH	673,8
8-40		*OH	627,8
8-41		*OH	521,6
8-42		*OH	521,6
8-43		*OH	549,7
8-44		*OH	517,7
8-45		*OH	517,7
8-46		*OH	577,7
8-47		*OMe	503,6
8-48		*OMe	531,7
8-49		*OH	659,8
8-50		*OH	655,9
8-51		*OMe	475,6

Compuesto	R	R ₁	PM
8-52		*OH	545,7
8-53		*OMe	559,7
8-54		*OH	633,7
8-55		*OH	719,9
8-56		*OH	519,6
8-57		*OH	518,6
8-58		*OH	579,8
8-59		*OH	577,6
8-60		*OH	547,7
8-61		*OH	633,7
8-62		*OH	633,7
8-63		*OH	577,6
8-64		*OH	575,7
8-65		*OH	745,9
8-66		*OH	661,8

Compuesto	R	R ₁	PM
8-67		*OH	830,1
8-68		*OH	631,8
8-69		*OH	663,8
8-70		*OH	575,7
8-71		*OH	547,7
8-72		*OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	616,8
8-73		*OCH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	688,9
8-74		*OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	630,9
8-75		*OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	588,8
8-76		*OCH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₃	660,9
8-77		*OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	644,9
8-78		*OH	545,7

Tabla 9

Compuesto	R	PM
9-1		518,6
9-2		634,7

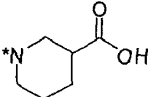
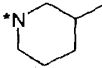
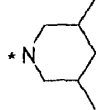
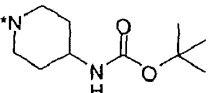
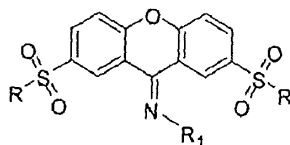
Compuesto	R	PM
9-3		578,6
9-4		490,6
9-5		518,6
9-6		546,7
9-7		518,6
9-8		720,9

Tabla 10



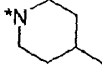
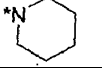
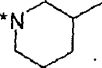
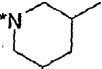
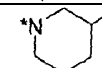
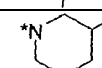
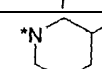
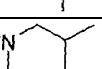
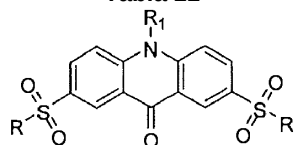
Compuesto	R	R ₁	PM
10-1		*OH	533,7
10-2		*OH	505,6
10-3		*OH	533,7
10-4		*OH	533,7
10-5		*OH	561,7
10-6		*OCH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	632,8
10-7		*OCH ₂ CH ₂ N ⁺ (CH ₃) ₂ CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	704,9
10-8		*CH ₂ CH ₂ N(CH ₃) ₂	616,8
10-9		*OCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ NH ₂	618,8

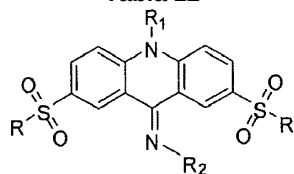
Tabla 11



Compuesto	R	R ₁	PM
11-1		Me	531,7
11-2		H	517,7
11-3		H	545,7
11-4		Me	559,7
11-5		Me	533,7
11-6		H	719,9
11-7		H	519,6

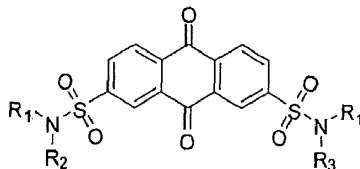
5

Tabla 12



Compuesto	R	R ₁	R ₂	PM
12-1		Me	*OH	546,7
12-2		H	*OH	532,7
12-3		H	*OH	560,7
12-4		Me	*OH	574,8
12-5		Me		643,9
12-6		H		643,9

Tabla 13



Compuesto	R ₁	R ₂	R ₃	PM
13-1		H		728,0
13-2		H		714,0
13-3		H		724,0
13-4		H		742,1
13-5		H		724,0
13-6		H		686,9
13-7		H		731,1
13-8		H		753,0
13-9		H		710,0
13-10		H		688,9
13-11		H		715,0

5

Tabla 14

Gen N°	Nombre del Gen
1	Factor de transcripción de activación 3
2	Nucleoproteína AHNAK 2
3	Familia de aldo-ceto reductasa 1, miembro C2 (dihidrodiol deshidrogenasa 2; proteína de unión a ácido biliar; 3-alfa hidroxiesteroide dehidra
4	Dominio básico de hélice-bucle-hélice que contiene clase B, 2
5	Molécula CD200
6	Ligando de quimiocina (motivo C-C) 20
7	Marco de lectura abierto 15 del cromosoma 13
8	Citidina deaminasa
9	Deshidrogenasa/reductasa (familia SDR) miembro 9
10	Transcripción inducible con daño a ADN 3
11	Homólogo DnaJ (Hsp40), subfamilia B, miembro 9
12	Homólogo DnaJ (Hsp40), subfamilia B, miembro 12

13	Dopa descarboxilasa (L-aminoácido aromático descarboxilasa)
14	Fosfatasa de especificidad doble 1
15	Fosfatasa de especificidad doble 5
16	Proteína de membrana epitelial 3
17	Proteína asociada al receptor de GABA(A) tipo 1
18	Proteína asociada al receptores de GABA(A) tipo 3
19	Factor de diferenciación de crecimiento 15
20	Proteína de unión a GTP sobreexpresada en músculo esquelético
21	Helicasa, específica de linfoides
22	Heme oxigenasa (desciclado) 1
23	Grupo de histoma 2, H2be
24	Proteína hipotética MGC14376
25	IL8
26	Gen de exonucleasa 20 kDa estimulado con interferón
27	Interleucina 32
28	Interleucina 8
29	Laminina, alfa 3
30	Regulador de tráfico liposomal
31	NADPH oxidasa 1
32	Optineurina
33	Proteína fosfatasa 1, subunidad reguladora (inhibidora) 15A
34	Putativa cinasa 1 inducida por PTEN
35	Familia de gen homólogo de Ras, miembro F (en filopodia)
36	Dominio de esclerostina que contiene 1
37	Sequestosoma 1
38	Proteína rica en prolina pequeña 1A
39	Proteína rica en prolina pequeña 1B (cornifina)
40	Proteína rica en prolina pequeña 3
41	Familia de vehículo de soluto 7, (transportador de aminoácido catiónico, sistema y+) miembro 11
42	SPC25, componente de complejo de NDC80 quinetocoro, homólogo (S. cervisiae)
43	Proteína asociada a cinasa fase S 2 (p45)
44	Tubulina, alfa 1a

De acuerdo con lo anterior, se desvela en el presente documento el uso de los compuestos de la invención como principios activos para medicamentos, en particular para medicamentos útiles para el tratamiento de tumores. Por lo tanto, los compuestos de la invención estarán presentes en composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de Fórmulas I como principios activos, en mezcla con vehículos y excipientes farmacéuticamente aceptables, que incluyen cualquier agente farmacéutico que no induce por sí mismo la producción de anticuerpos dañinos para el individuo que recibe la composición, y que pueden administrarse sin demasiada toxicidad. Los vehículos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, líquidos, tales como agua, solución salina, glicerol y etanol, y similares, incluyendo vehículos útiles en la formación de pulverizaciones para el tracto nasal y otra administración al tracto respiratorio o para administración al sistema oftálmico. Se presenta un análisis exhaustivo de vehículos, diluyentes y otros excipientes farmacéuticamente aceptables en REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Pub. Co., N.J. edición actual). El uso de dichos vehículos se conoce bien por los expertos en la técnica y no se analizará adicionalmente en el presente documento.

Además, de acuerdo con lo anterior, se desvela en el presente documento un método para evitar o tratar una enfermedad asociada a un cambio en los niveles de expresión de conjuntos particulares de genes en un mamífero, que comprende la administración a dicho mamífero de una cantidad efectiva de un compuesto de la invención.

Los compuestos de acuerdo con la presente invención tendrán el efecto de reducir el tamaño y el número de tumores, especialmente tumores primarios, en un mamífero, especialmente en un ser humano, que requiere dicho tratamiento. Un cambio estadísticamente significativo en el número de células de tumor primario o de metástasis será típicamente de al menos aproximadamente el 10 %, preferiblemente el 20 %, el 30 %, el 50 %, el 70 %, el 90 %, o más. Los agentes descritos en el presente documento pueden combinarse con otros tratamientos de las afecciones médicas que se describen en el presente documento, tales como otras quimioterapias, tratamientos de radiación, inmunoterapia, tratamientos quirúrgicos, y similares. Los compuestos de la invención pueden

administrarse también en combinación con otros agentes de este tipo, tales como agentes anti-dolor, diuréticos, antidiuréticos, antivíricos, antibióticos, complementos nutricionales, agentes terapéuticos contra la anemia, agentes terapéuticos para la coagulación sanguínea, agentes terapéuticos para huesos, y agentes terapéuticos psiquiátricos y psicológicos.

5 La determinación de la dosis de tratamiento apropiada se hace por parte del médico, por ejemplo, usando parámetros o factores conocidos en la técnica por afectar al tratamiento o por tener un efecto predicho sobre el tratamiento. En general, la dosis empieza con una cantidad relativamente inferior a la dosis óptima y se aumenta en
10 pequeños aumentos posteriormente hasta lograr el efecto deseado u óptimo en relación a cualquier secundario negativo.

La dosis específica de compuesto que se administra de acuerdo con esta invención para obtener un efecto terapéutico y/o profiláctico se determinará, evidentemente, por las circunstancias particulares que rodean el caso, incluyendo, por ejemplo, el compuesto específico administrado, la vía de administración, la afección que se está
15 tratando, y el individuo que se está tratando. Una dosis diaria típica (administrada en una única dosis o en dosis divididas) contendrá un nivel de dosificación de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 50-100 mg/kg de peso corporal de un compuesto activo de la invención. Las dosis diarias preferidas serán generalmente de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg, e idealmente de aproximadamente 0,1 mg/kg a
20 aproximadamente 10 mg/kg. Los factores tales como la velocidad de depuración, semivida y dosis máxima tolerada (MTD), aunque no se mencionan específicamente en el presente documento, pueden determinarse fácilmente por un experto en la técnica usando procedimientos estándares.

Una dosis eficaz de un agente terapéutico modulará los síntomas típicamente en al menos aproximadamente el 10 %; normalmente en al menos aproximadamente el 20 %; preferiblemente al menos aproximadamente el 30 %; o
25 más preferiblemente al menos aproximadamente el 50 %. Como alternativa, la modulación de la migración se referirá a que la migración o tráfico de diversos tipos de células cancerosas se afecta. Esto dará como resultado, por ejemplo, cambios estadísticamente significativos y cuantificables en el número de células afectadas. Esto puede ser una reducción de los números de células diana atraídas dentro de un periodo de tiempo o área diana. La velocidad de avance, el tamaño o el crecimiento del tumor primario también controlarse.

30 En otro aspecto, en el presente documento se desvela un método para prevenir o tratar un trastorno modulado por la expresión génica alterada, en el que el trastorno se selecciona del grupo que consiste en cáncer, trastornos cardiovasculares, artritis, osteoporosis, inflamación, enfermedad periodontal y trastornos cutáneos, que comprende administrar a un mamífero que necesita dicho tratamiento o prevención, una cantidad terapéuticamente eficaz de un
35 compuesto de la invención.

También se desvela en el presente documento un método para prevenir, tratar o mejorar el cáncer o la metástasis tumoral en un mamífero, que comprende administrar a dicho mamífero de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención, preferiblemente donde dicho mamífero es un ser humano.

40 Los compuestos de la invención ejercen comúnmente un efecto terapéutico mediante la modulación de uno o más genes encontrados en una célula, especialmente una célula mamífera, tal como, por ejemplo, una célula de cáncer, preferiblemente cáncer de colon, y mucho más preferiblemente adenocarcinoma. Por lo tanto, un compuesto, o compuestos de la invención, puede usarse para determinar o desmarcar un conjunto de genes mediante la
45 determinación de la modulación de dicho conjunto de genes o por uno o más compuestos de la invención. Por ejemplo, cuando se observa que un conjunto de genes se regula de manera ascendente en células cancerosas frente a células de otro modo normales, especialmente células normales del mismo tejido u órgano que las células cancerosas, se puede determinar un conjunto de genes a través de su propiedad común de ser modulada (en base a un cambio en la expresión de los genes, tal como un cambio en la velocidad o cantidad de ARN transcrito o la
50 cantidad de polipéptido producido por dicha expresión) mediante la puesta en contacto de dichos genes, o una célula que contiene tales genes, con uno o más de los compuestos de la invención. La magnitud de tal modulación puede evidentemente relacionarse con la cantidad de dicho compuesto o compuestos que se utilizan en el contacto. Dicha modulación puede incluir la expresión aumentada de todos los genes determinados (es decir, los genes del conjunto), la expresión disminuida de todos los genes del conjunto, o el aumento de la expresión de algunos de los
55 genes del conjunto y una expresión disminuida de los demás. Por lo tanto, un gen no modulado por el compuesto de ensayo (el compuesto usando en la puesta en contacto de los genes o célula que los contiene) no se considera un miembro del conjunto.

También se desvela en el presente documento un método para mejorar el cáncer o la metástasis tumoral en un

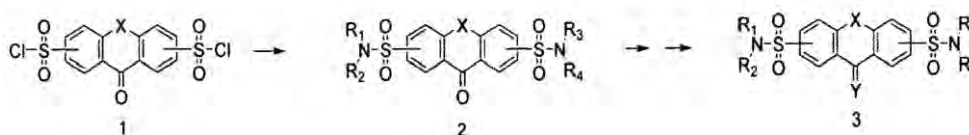
mamífero que comprende administrar a dicho mamífero una cantidad eficaz de un compuesto de la invención. En realizaciones seleccionadas, dicho cáncer es un sarcoma o dicho cáncer es un carcinoma. Los cánceres específicos contemplados incluyen, pero sin limitación, uno o más de cáncer de colon, adenocarcinoma, cáncer de recto, cáncer colorrectal, cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de ovario, poliposis adenomatosa, y carcinoma hepatocelular.

También se desvelan en el presente documento métodos convenientes para la síntesis de compuesto de Fórmula I de acuerdo con la ruta sintética general presentada en el Esquema 1. Los cloruros de sulfonilo de partida 1 pueden obtenerse mediante clorosulfonación directa del sistema anular aromático correspondiente, o por la cloración de un derivado de ácido sulfónico apropiado. Los compuestos 1 se hacen reaccionar con aminas cíclicas de 6 o 7 miembros para proporcionar las sulfonamidas secundarias 2. Los compuestos 2 pueden transformarse adicionalmente en los derivados 3 que, en algunos casos, sirven como profármacos con propiedades fisicoquímicas y farmacológicas modificadas, tales como solubilidad en agua, propiedades de unión a proteína modificada, estabilidad en plasma, toxicidad, y otras.

Ejemplos

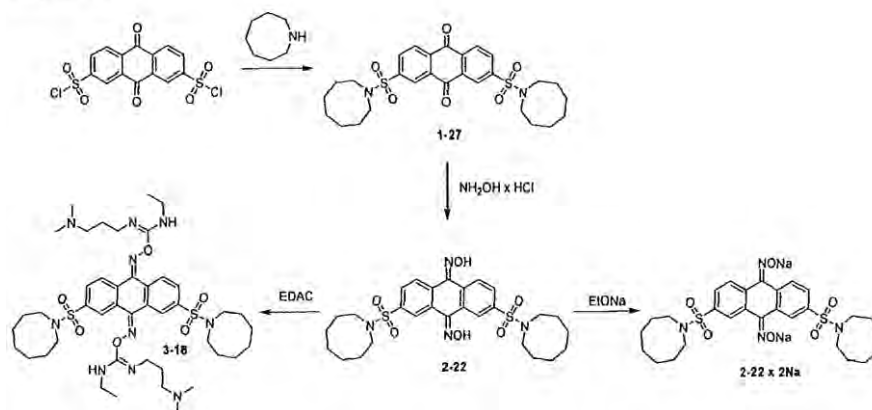
La mayor parte de los compuestos desvelados en el presente documento se prepararon a partir de los derivados de cloruro de sulfonilo correspondientes de acuerdo con la ruta sintética general presentada en el Esquema 1

Esquema 1



Los siguientes Esquemas y Ejemplos se ofrecen como una ilustración y como no una limitación del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones adjuntas.

Esquema 2



EJEMPLO 1

2,7-bis(azocan-1-ilsulfonil)antraceno-9,10-diona (1-27)

Se disolvió cloruro de antraquinona-2,7-disulfonilo (1215 mg, 3 mmol) en 100 ml de DCM. La solución se enfrió a -50 °C. A esta solución se le añadió 1 ml (8 mmol) de heptametilenoimina seguido de 1 ml de diisopropilamina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con HCl 1 N, se retiró por filtración, se lavó con agua y se secó. El material en bruto se cristalizó en cloroformo-hexano

para dar 1,014 g (91 %) del compuesto de color amarillo **1-27**. ^1H -RMN (CDCl_3) : 8,70 (2H, d, C1 y C8), 8,47 (2H, d, C4 y C5), 8,22 (2H, dd, C3 y C6), 3,22 (8H, m), 1,70 (20H, m).

EJEMPLO 2

5

2,7-bis(azocan-1-ilsulfonil)antraceno-9,10-diona dioxima (2-22)

El producto del Ejemplo 1 (1,0 g, 1,706 mmol), 5 ml de piridina y clorhidrato de hidroxilamina (1,5 g, 21,5 mmol) se agitaron a 95 °C durante 36 h. La piridina se evaporó y el residuo se agitó con HCl 1 N (50 ml) durante varios minutos. Un producto de color blanco se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó. Después, el material en bruto se cristalizó en DCM-hexano para dar 970 mg (97 %) de un compuesto de color blanco **2-22**. ^1H RMN (CDCl_3) : 9,05 (1 H, dd), 8,75 (1 H, dd), 8,35 (1H, dd), 8,05 (1 H, dd), 7,90 (2H, m), 3,20 (8H, m), 1,70 (20H, m).

EJEMPLO 3

15

Sal disódica 2,7-bis(azocan-1-ilsulfonil)antraceno-9,10-diona dioxima (2-22 x 2Na)

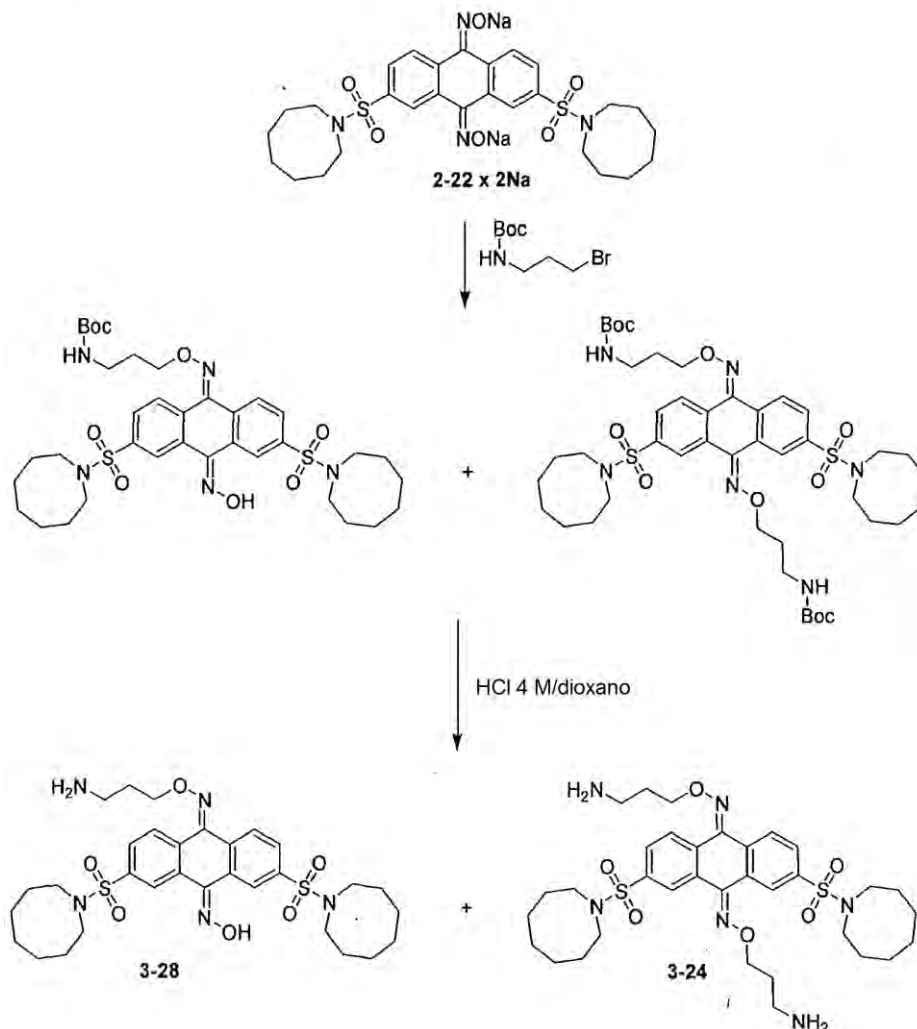
Una mezcla del compuesto **2-22** (620 mg, 1,0 mmol), 35 ml de DCM y 2,2 ml de etóxido sódico 1 M en etanol se agitó con calentamiento hasta que se formó una solución transparente. A la solución se le añadieron 100 ml de éter y la mezcla se sonicó durante 5 min. Un sólido de color amarillo de producto se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó para dar 660 mg (100 %) del compuesto del título.

EJEMPLO 4

25 Tetraclorhidrato de 9,10-bis(N'-(3-(dimetilamino)propil)-N-etilcarbamidooiloxiimino)-2,7-bis(azocan-1-ilsulfonil)-9,10-dihidro-antraceno (3-18)

El compuesto **2-22** (442 mg, 0,75 mmol), 4 ml de cloroformo anhidro y 400 mg de EDAC se agitaron a 60 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se condensó y se sometió a cromatografía por HPLC. Las fracciones combinadas que contenían el producto deseado ($\text{MH}^+ = 899$) se acidificaron mediante la adición de 5 ml de HCl 1 N y se evaporaron a sequedad. El producto se disolvió en agua destilada y se liofilizó para dar 530 mg (68 %) del compuesto del título de color blanco.

Esquema 3



EJEMPLO 5

9,10-bis[(3-aminopropil)oxiimino]-2,7-bis(azocan-1-ilsulfonil)-9,10-dihidro-antraceno (3-24)

5 A una solución del compuesto **2-22 x 2Na** (320 mg, 0,5 mmol) en DMSO (2 ml) se le añadió 3-bromopropilcarbamato de terc-butilo (180 mg, 0,75 mmol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. A la mezcla de reacción se le añadió agua y los productos precipitados se extrajeron con acetato de etilo. El extracto se secó con sulfato sódico, se evaporó, y el residuo se agitó con HCl 4 N/dioxano (5 ml) durante 1 h. El disolvente se evaporó y el
 10 residuo se disolvió en metanol y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones que contenían el producto principal se acidificaron con ácido clorhídrico y se evaporaron. El residuo se disolvió en agua y se liofilizó para proporcionar el compuesto del título en forma de una sal diclorhidrato (170 mg, rendimiento del 44 % en 2 etapas). MS 703 (MH⁺).

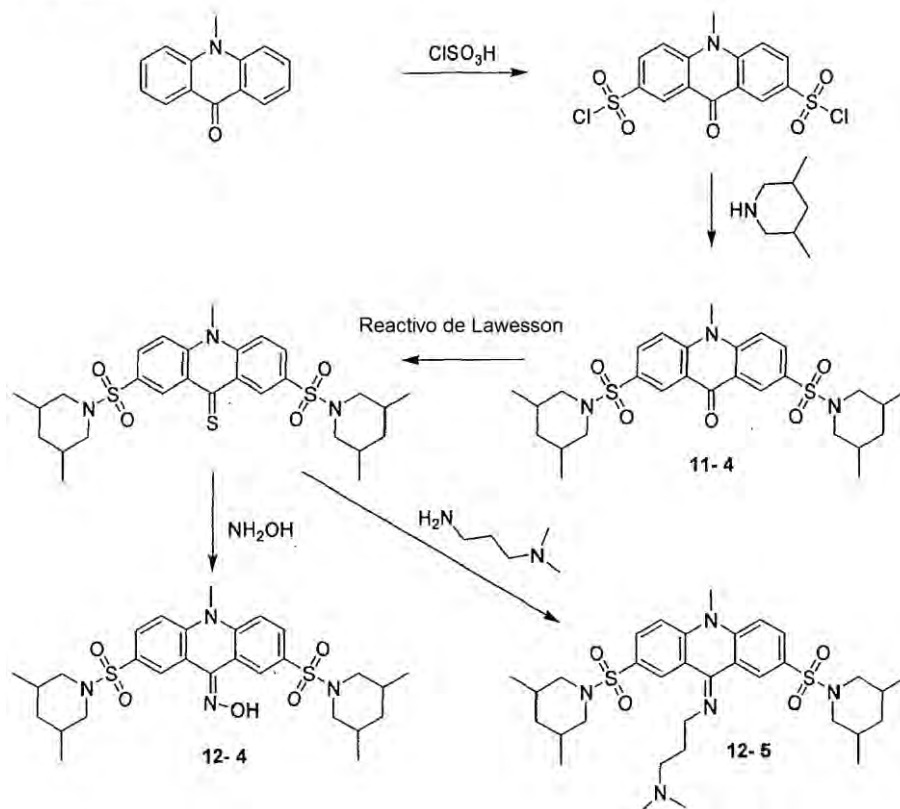
EJEMPLO 6

10-(3-aminopropil)oxiimino-9-hidroxiimino-2,7-bis(azocan-1-ilsulfonil)-9,10-dihidro-antraceno (3-24)

15 El compuesto del título se aisló en forma de un segundo producto principal del Ejemplo 5. Rendimiento: 20 % después de 2 etapas. MS 646 (MH⁺).

20

Esquema 4



EJEMPLO 7

5 Dicloruro de 10-metil-9-oxo-9,10-dihidroacridin-2,7-disulfonilo

Una mezcla de 10-metilacridin-9(10H)-ona (4,2 g, 20 mmol) y ácido clorosulfónico (100 ml, 1,5 mol) se calentó a reflujo durante 5 horas. Después, la mezcla de reacción se condensó, se enfrió a temperatura ambiente y se vertió cuidadosamente sobre 500 g de hielo. El precipitado de color amarillo de producto se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó para proporcionar 8,1 g del compuesto del título. Este material se usó en la siguiente etapa sin purificación.

EJEMPLO 8

15 2,7-bis(3,5-dimetilpiperidin-1-ilsulfonil)-10-metilacridin-9(10H)-ona (11-4)

A una solución de dicloruro de 10-metil-9-oxo-9,10-dihidroacridin-2,7-disulfonilo del Ejemplo 7 (810 mg, 2 mmol) en THF (20 ml) se le añadió 3,5-dimetilpiperidina (2 ml, 15 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 6 horas. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con HCl 1 N (50 ml) y se agitó durante 10 minutos. Un producto de color amarillo se recogió por filtración, se lavó con agua y metanol y se secó. El material en bruto se cristalizó en cloroformo-etanol para proporcionar 900 mg (80 %) de 11-4 de color amarillo. MS 560 (MH^+).

EJEMPLO 9

25 2,7-bis(3,5-dimetilpiperidin-1-ilsulfonil)-10-metilacridin-9(10H)-tionea

Una mezcla del compuesto 11-4 (560 mg, 1 mmol), tolueno anhidro (10 ml) y reactivo de Lawesson (820 mg, 2 mmol) se calentó a reflujo durante 4 h. El tolueno se retiró por evaporación. Al residuo se le añadió metanol

(20 ml), se agitó durante algunos minutos a temperatura ambiente y el producto se recogió por filtración y se secó para dar 500 mg del compuesto del título. MS 576 (MH⁺).

EJEMPLO 10

5

2,7-bis(3,5-dimetilpiperidin-1-ilsulfonil)-9-hidroxiimino-10-metil-(9H,10H)-acridina (12-4)

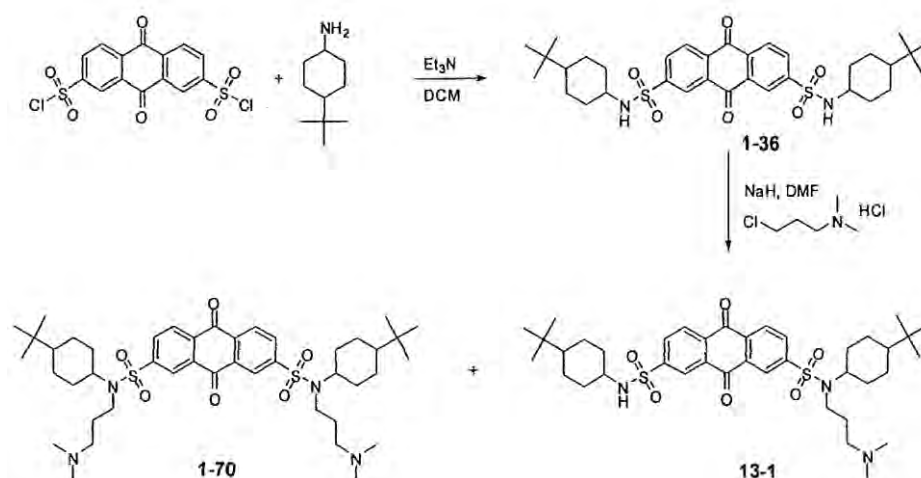
A una solución de 2,7-bis(3,5-dimetilpiperidin-1-ilsulfonil)-10-metilacridin-9(10H)-tione (290 mg, 0,5 mmol) en piridina (5 ml) se le añadió clorhidrato de hidroxilamina (210 mg, 30 mmol) y la mezcla se agitó a 100 °C durante 8 h. El disolvente se retiró y el residuo se trató con agua para retirar el exceso de hidroxilamina. El material en bruto se cristalizó en metanol-agua para dar 245 mg (85 %) del compuesto del título. MS 575 (MH⁺).

EJEMPLO 11

15 2,7-bis(3,5-dimetilpiperidin-1-ilsulfonil)-9-(3-dimetilaminopropil)imino-10-metil-(9H,10H)-acridina (12-5)

Una mezcla de 2,7-bis(3,5-dimetilpiperidin-1-ilsulfonil)-10-metilacridin-9(10H) tione (145 mg, 0,25 mmol), piridina (5 ml) y dimetilaminopropilamina (0,125 ml, 1 mmol) se agitó a 100 °C durante 4 h. El disolvente se evaporó parcialmente y el producto de reacción se precipitó mediante la adición de metanol. El precipitado se recogió por filtración, se lavó con metanol y se secó para dar 137 mg (85 %) del compuesto del título. MS 644 (MH⁺).

Esquema 5



25 EJEMPLO 12

N²,N⁷-bis(4-*tert*-butilciclohexil)-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2,7-disulfonamida (1-36):

Se disolvió cloruro de antraquinona-2,7-disulfonilo (10 g, 24,7 mmol) en 200 ml de DCM. La solución se enfrió a -50 °C. A esta solución se le añadió 4-*tert*-butilciclohexanamina (8,43 g, 54 mmol) seguido de trietil amina (8,6 ml, 61,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. El disolvente se evaporó y el residuo se trató con MeOH, se retiró por filtración y se secó para obtener 15 g (95 %) del producto (**1-36**) en forma de un polvo de color amarillo.

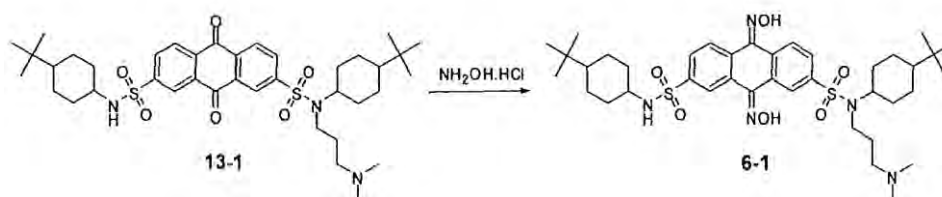
35

EJEMPLO 13

***N*²,*N*⁷-bis(4-*tert*-butilciclohexil)-*N*²-(3-(dimetilamino)propil)-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2,7-disulfonamida (13-1) y *N*²,*N*⁷-bis(4-*tert*-butilciclohexil)-*N*²-*N*⁷-bis(3-(dimetilamino)propil)-9,10-dioxo-9,10-dihidroantraceno-2,7-disulfonamida (1-70)**

A una solución enfriada con hielo de la sulfonamida (**1-36**, 6,82 g, 10,61 mmol) en DMF anhidra (100 ml) en una atmósfera de argón se le añadió NaH (95,0 %, 697 mg, 27,58 mmol). La solución se agitó durante 5 min, y después se añadió clorhidrato de 3-cloro-N,N-dimetilpropan-1-amina (2,18 g, 13,8 mmol). Después de 10 min, la mezcla de reacción se transfirió a un baño de aceite calentado previamente a 40 °C y se agitó durante 3 días. El análisis por LCMS mostró la presencia de productos monoalquilados y bisalquilados (relación, 65:25) junto con material de partida sin reaccionar. Después de un periodo de refrigeración, a la mezcla de reacción se le añadió NaOH 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y el filtrado se evaporó a presión reducida. La mezcla en bruto se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice. El material de partida sin reaccionar se recuperó cuando la columna se eluyó con EtOAc al 40 % en hexano. Se obtuvo un producto monoalquilado puro (**13-1**, LCMS, MS 728,0 (MH⁺)) al eluirse usando EtOAc en solitario y el producto bisalquilado (**1-70**, LCMS, MS 813,2 (MH⁺)) se aisló con trietilamina al 5 % en EtOAc como eluyente. Las fracciones recogidas se evaporaron a presión reducida a sequedad para obtener **13-1** (3,02 g, 53 %) y **1-70** (1,10 g, 17 %).

Esquema 6



Ejemplo 14

***N*²,*N*⁷-bis(4-*tert*-butilciclohexil)-*N*²-(3-(dimetilamino)propil)-9,10-bis(hidroxiimino)-9,10-dihidroantraceno-2,7-disulfonamida (6-1)**

La dioxima (**6-1**) se preparó siguiendo el procedimiento general usando sulfonamida monoalquilada (**13-1**, 2 g, 2,7 mmol), clorhidrato de hidroxilamina en exceso (2,7 g, 27,5 mmol) y piridina (50 ml) a 95 °C durante 36 h. Después de un periodo de refrigeración, el exceso de hidroxilamina se retiró por filtración, se lavó con piridina y el filtrado se evaporó a presión reducida a sequedad. A esto se le añadió exceso de HCl 1 N acuoso, la oxima se retiró por precipitación, se filtró para recoger el precipitado incoloro y se secó. La oxima (**6-1**) se purificó adicionalmente por cristalización o HPLC para obtenerla en forma de una sal HCl incolora (1,42 g, 65 %).

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,04-13,01 (m, 1H), 12,94-12,89 (m, 1H), 10,48 (s, 1H), 9,18-9,07 (m, 1H), 8,87-8,78 (m, 1H), 8,40-7,78 (m, 4H), 3,75-3,05 (m, 16 H), 2,72 (s, 6H), 1,96-0,76 (m, 28H).

Ejemplo 15

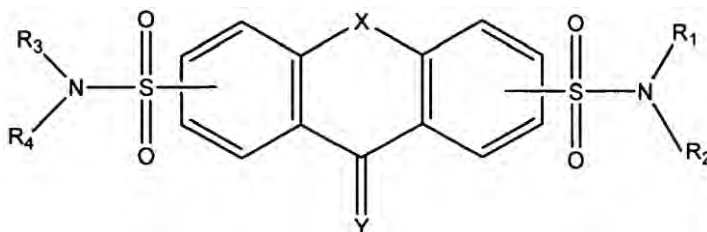
***N*²,*N*⁷-bis(4-*tert*-butilciclohexil)-*N*²,*N*⁷-bis(3-(dimetilamino)propil)-9,10-bis(hidroxiimino)-9,10-dihidroantraceno-2,7-disulfonamida (2-65)**

Siguiendo el procedimiento general que se ha descrito anteriormente, la dioxima (**2-65**) se preparó en forma de la sal HCl (0,710 g, 63 %) a partir del derivado antraquinona correspondiente (**1-70**, 1 g, 1,23 mmol), exceso de clorhidrato de hidroxilamina (1,2 g, 12,3 mmol) y piridina (25 ml) a 95 °C durante 36 h.

¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 13,09-13,07 (m, 1H), 12,98-12,95 (m, 1H), 9,14-9,08 (m, 1 H), 8,89-8,82 (m, 1H), 8,35-7,92 (m, 4H), 3,75-3,04 (m, 16 H), 2,72-0,77 (m, 46H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura de Fórmula I



Fórmula I

en la que X se selecciona entre NR_A y $\text{C}=\text{NOR}_A$,

Y es O, S, NOR_A o NR_A

en la que R_A se selecciona entre H, alquilo, heteroalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}_B$, $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}_B$, -

10 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}_B\text{R}_C$, $-\text{C}(=\text{NR}_B)\text{R}_C$, $-\text{NR}_B\text{R}_C$, heterocicloalquilo, arilo o poliaromático, heteroarilo, arilalquilo y alquilarilo,

en la que cada uno de dicho R_B y R_C es independientemente H, alquilo o heteroalquilo,

cada uno de R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se selecciona independientemente entre H, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, arilcicloalquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, y cada uno de dicho NR_1R_2 y NR_3R_4 puede

15 o una sal, éster, amida, estereoisómero o isómero geométrico farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es NR_A e Y es O o S.

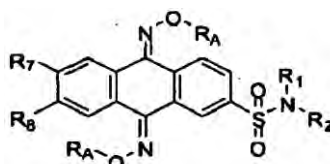
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es NR_A e Y es NOR_A o NR_A .

20

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es $\text{C}=\text{NOR}_A$ e Y es O.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X es $\text{C}=\text{NOR}_A$ e Y es NOR_A .

- 25 6. Un compuesto de fórmula III



Fórmula III

en la que R_A es hidrógeno, R_7 y R_8 se seleccionan independientemente entre H y $\text{SO}_2\text{NR}_3\text{R}_4$, en la que uno de R_7 y

30 R_8 es hidrógeno, y en la que NR_1R_2 y NR_3R_4 son independientemente heterocicloalquilo de 6 a 15 miembros que contiene un nitrógeno en el anillo,

o una sal, éster, amida, estereoisómero o isómero geométrico farmacéuticamente aceptable del mismo.

7. Una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la reivindicación 1 o 6 en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

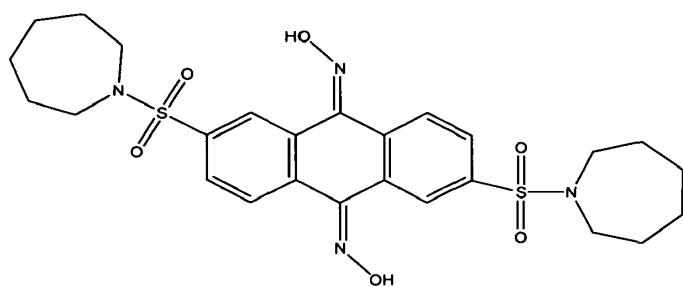
35

8. Una composición para su uso en la prevención, tratamiento o mejora de un cáncer o una metástasis tumoral en un mamífero que comprende el compuesto de la reivindicación 1 o 6.

- 40 9. El compuesto de la reivindicación 6, en el que cada uno de NR_1R_2 y NR_3R_4 es piperidina sustituida con 1 a 2 sustituyentes metilo.

10. El compuesto de la reivindicación 6, en el que cada uno de NR_1R_2 y NR_3R_4 es azepano.

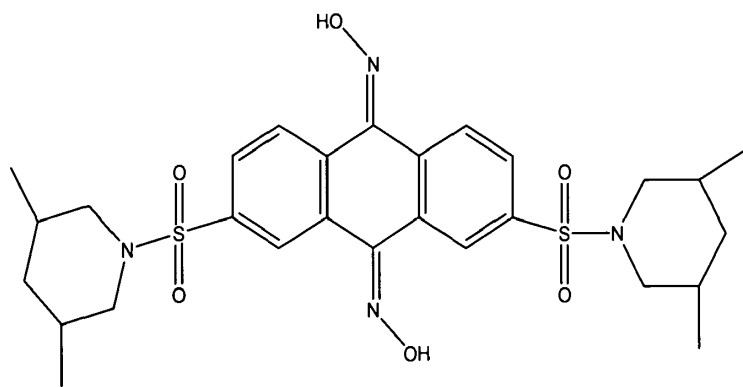
- 45 11. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



o una sal, éster, amida, estereoisómero o isómero geométrico farmacéuticamente aceptable del mismo.

5

12. Un compuesto que tiene la siguiente fórmula:



10 o una sal, éster, amida, estereoisómero o isómero geométrico farmacéuticamente aceptable del mismo.