

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 634 939**

51 Int. Cl.:

C07C 229/60	(2006.01)	A61K 31/506	(2006.01)	A61K 31/137	(2006.01)
C07C 211/53	(2006.01)	A61K 31/444	(2006.01)		
C07D 213/74	(2006.01)	A61K 31/138	(2006.01)		
C07C 211/52	(2006.01)	A61K 31/4166	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)	A61K 31/167	(2006.01)		
C07D 403/12	(2006.01)	A61K 31/57	(2006.01)		
C07D 239/42	(2006.01)	A61K 31/575	(2006.01)		
C07C 217/84	(2006.01)	A61K 31/58	(2006.01)		
C07C 229/54	(2006.01)	A61P 5/00	(2006.01)		
A61K 31/505	(2006.01)	A61P 5/24	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.11.2012 PCT/US2012/063796**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.05.2013 WO13070660**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.11.2012 E 12846967 (3)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.02.2017 EP 2776387**

54 Título: **Compuestos que contienen aminas tricíclicas para el tratamiento o prevención de síntomas asociados con la disfunción endocrina**

30 Prioridad:

07.11.2011 US 201161556346 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.09.2017

73 Titular/es:

**EMORY UNIVERSITY (100.0%)
Office of Technology Transfer 1599 Clifton Road,
NE 4th Floor
Atlanta, GA 30322, US**

72 Inventor/es:

**NATCHUS, MICHAEL G. y
ARRENDALE, RICHARD F.**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 634 939 T3

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos que contienen aminas tricíclicas para el tratamiento o prevención de síntomas asociados con la disfunción endocrina**Campo**

5 La divulgación proporciona composiciones farmacéuticas de determinados compuestos que contienen amina tricíclica para su uso en la prevención o tratamiento de síntomas asociados con alteraciones endocrinas, típicamente sofocos.

10 Antecedentes

Un ochenta y cinco por ciento de las mujeres en Estados Unidos experimentan sofocos de algún tipo a medida que se acercan a la menopausia y durante el primer año o dos después de la interrupción del periodo. Entre el 20 y el 50% de las mujeres continúan experimentándolos durante muchos años más. Un sofoco se caracteriza por una sensación repentina e intensa de calor en cara y la parte superior del cuerpo. A menudo, el sofoco puede venir precedido o acompañado de un ritmo cardíaco rápido y sudoración, náuseas, mareos, ansiedad, dolor de cabeza, debilidad o sensación de asfixia. Algunas mujeres experimentan una sensación general global de inquietud justo antes del sofoco. Generalmente, al sofoco le sigue un rubor, que hace que aquel que lo sufre enrojezca y transpire. Los sofocos de alta intensidad pueden hacer que la mujer que lo sufre se empape debido a la transpiración. Los destellos de baja intensidad causan simplemente producir humedad en el labio superior. Con frecuencia antes del sofoco se produce un escalofrío, pero también puede aparecer al final del sofoco. Cuando los sofocos se producen por la noche, la mujer que lo sufre no puede dormir, lo que da lugar a una mala concentración, problemas de memoria, irritabilidad y agotamiento durante el día.

25 Los sofocos suelen deberse a los cambios hormonales de la menopausia, pero también pueden verse afectados por el estilo de vida y los medicamentos. Actualmente no se conoce la causa exacta de los sofocos. Algunas teorías sugieren que los sofocos se deben a una disminución en el nivel corporal de las hormonas femeninas llamadas estrógenos. Un nivel disminuido de estrógenos tiene un efecto directo en el hipotálamo, la parte del cerebro responsable de controlar el apetito, los ciclos del sueño, las hormonas sexuales y la temperatura corporal. El cuerpo responde a los niveles reducidos de estrógenos aumentando la liberación de neurotransmisores desde el hipotálamo y estos incrementos de los niveles de epinefrina, norepinefrina, prostaglandina y serotonina hacen que el corazón bombee más rápido, se dilaten los vasos sanguíneos de la piel y las glándulas sudoríparas liberen el sudor. La temperatura de la piel de algunas personas puede subir seis grados centígrados durante un sofoco. Las áreas de dilatación de los vasos sanguíneos en la piel son particularmente perceptibles en las zonas cercanas de la piel de la cabeza, la cara, el cuello y el pecho. Esta dilatación de la piel hace que más sangre circule para irradiar el calor. A continuación, las glándulas sudoríparas liberan sudor para enfriar aún más el cuerpo. Una vez que los vasos sanguíneos vuelven al tamaño normal, la mujer que lo sufre se siente fresca de nuevo.

40 Aproximadamente el 85 % de las mujeres sufren sofocos durante los años inmediatamente antes y después de la menopausia, que se produce, de media, en torno a los 51 años de edad. Sin embargo, los sofocos pueden comenzar ya 2 a 3 años antes de la última menstruación. Los sofocos pueden durar hasta seis meses o llegar hasta más de 15 años después de la última menstruación. De media, los sofocos continúan durante dos años. La frecuencia de los episodios varía ampliamente, de unos pocos episodios al año a hasta 20 episodios al día. Los hombres también pueden tener sofocos si sus niveles de la hormona sexual masculina, testosterona, disminuyen repentina y radicalmente.

50 Tanto hombres como mujeres pueden sufrir sofocos como efecto secundario de la terapia del cáncer. Algunos fármacos, tales como tamoxifeno (Nolvadex), que se utiliza para tratar el cáncer de mama, así como Lupron (leuprolida) y Zoladex (goserelina), que se emplean en la terapia del cáncer de próstata, pueden llevar a sensaciones de calor. La orquiectomía bilateral para el cáncer de próstata o el cáncer testicular también afecta al sistema hormonal, por lo que los pacientes pueden padecer posteriormente sofocos. Especialmente en el caso de los pacientes con cáncer, no suele recomendarse la terapia de reemplazo hormonal, debido a que existe la preocupación de que se pueda estimular la reaparición del cáncer.

55 Los síntomas que imitan los sofocos se pueden producir tanto en varones como mujeres que tienen un tumor del hipotálamo o la hipófisis, así como con aquellos que han sufrido de ciertas infecciones graves, tales como tuberculosis o VIH, alcohólicos o aquellos que sufren trastornos de la glándula tiroidea. Los síntomas que son similares a los sofocos también pueden ser un efecto secundario del aditivo glutamato monosódico (MSG) o de ciertos medicamentos, particularmente nitroglicerina, nifedipina, niacina, vancomicina y calcitonina.

60 Más habitualmente, se cree que la terapia de reemplazo hormonal (HRT) es uno de los tratamientos más eficaces disponibles para reducir la aparición de sofocos. Estas hormonas se pueden tomar por vía oral, intravenosa, transdérmica y/o tópica, aplicada en una crema. Sin embargo, la HRT se ha asociado con un mayor riesgo de enfermedades cardíacas, así como ciertos tipos de cánceres.

65 Además de la HRT y los otros medicamentos mencionados anteriormente, varios suplementos dietéticos sin

prescripción o remedios herbales se han promovido como formas naturales para prevenir o tratar los sofocos. Una serie de terapias "naturales" a base de hierbas, incluyendo cohosh negro, fitoestrógenos, semillas de lino, trébol rojo, vitamina (D. L. Barton et al., J. Clin. Oncol. 1998, 16: 495–500), ginseng y aceite de onagra se han defendido como posibles medicamentos (University of Wisconsin Medical School, cursos online, "Alternatives for Menopausal Symptoms: A Review of the Evidence"; www.cme.wisc.edu/online/menopause). Sin embargo, no todas estas terapias son eficaces (K. I. Pritchard, The Oncologist, 2001, 6(4), 353–362).

Entre los medicamentos alternativos para ayudar a disminuir la intensidad de los sofocos se incluyen clonidina, lofexidina, metildopa y sertralina. Otros fármacos que se han sugerido son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), tal como el clorhidrato de fluoxetina (Prozac; C. Loprinzi; www.medicine-news.com/articles/pharma/misc/hotflash-es.html) y clorhidrato de fluoxetina (Paxil; V. Stearns et al., Ann. Oncol., 2000, 11:17–22) así como clorhidrato de venlafaxina (Effexor; C. L. Loprinzi et al., J. Clin. Oncol., 1998, 16: 2377–2381), que es un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina.

También se ha demostrado que dosis bajas de acetato de megestrol reducen la frecuencia de los sofocos tanto en varones como en mujeres (Loprinzi et al., N. Engl. J. Med. 1994, 331:347–351). La insuficiencia suprarrenal crónica y el aumento de peso pueden ser efectos secundarios. También se ha usado clonidina transdérmica para reducir la frecuencia y la gravedad de los sofocos (R. M. Goldberg et al., J. Clin. Onc. 1994, 12:155–158); R. M. Goldberg et al., J. Clin. Oncol. 1994, 12:155–158; L. R. Laufer, Obstet. Gynecol. 1982, 60:583–586). Sin embargo, se observaron efectos secundarios, tales como somnolencia, fatiga y síntomas de presión arterial baja en algunos pacientes.

Se han propuesto diversos tratamientos que abordan los sofocos. Por ejemplo, en la publicación de Estados Unidos n.º 2004/0092519 de Pharmacia & Upjohn se describen métodos de tratamiento o prevención de los sofocos mediante la administración de dosis eficaces de un compuesto seleccionado de reboxetina, S,S-reboxetina, sales farmacéuticamente aceptables de las mismas, derivados de las mismas o profármacos de las mismas. En la patente de Estados Unidos n.º 6.165.504 de Barr Labs se describen métodos para tratar los sofocos y mejorar la calidad de vida de los pacientes con cáncer de próstata castrados mediante la administración de acetato de ciproterona. En la publicación de Estados Unidos n.º 2004/0152733 se describe el uso de duloxetina para el tratamiento de los sofocos. En la publicación de Estados Unidos n.º 2004/0092519 se describe el uso reboxetina para el tratamiento de los síntomas debidos a variaciones hormonales, como los sofocos. En la patente de Estados Unidos n.º 6.395.757 se describe la administración de análogos de glicopirrolato para el tratamiento de los sofocos. En la publicación de Estados Unidos n.º 2007/0281997 s describe el tratamiento de los sofocos en un sujeto con trastorno de la próstata, tal como el cáncer de próstata, que está recibiendo terapia de privación de andrógenos usando antagonistas de los receptores muscarínicos. En la publicación de Estados Unidos n.º 2007/0015786 se describe el tratamiento de los sofocos, los trastornos de control del impulso y cambio de personalidad debido a una afección médica general utilizando inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina, por ejemplo atomoxetina y reboxetina racémica. En la publicación de Estados Unidos n.º 2002/0016283 se describe un método para tratar los síntomas de la variación hormonal, incluidos los sofocos, utilizando un antagonista del receptor de taquiquinina. En la patente de Estados Unidos n.º 6.310 se describe un método para tratar síntomas de la variación hormonal, incluidos los sofocos, mediante la administración de un compuesto que es un ligando de la subunidad alfa-2-delta de un canal de calcio dependiente de voltaje.

No obstante, se necesitan nuevos tratamientos para la prevención o reducción de los síntomas asociados con tales trastornos endocrinos.

Sumario

Sorprendentemente se ha descubierto que ciertos compuestos que contienen amina tricíclica son eficaces para reducir los síntomas asociados con trastornos endocrinos y, en particular, con los asociados con niveles de estrógeno y progesterona alterados o reducidos. De este modo se proporcionan métodos en los que se utilizan compuestos y composiciones para el tratamiento o la prevención de trastornos endocrinos, en particular, la reducción de síntomas de trastornos endocrinos, tales como los sofocos asociados con la menopausia o la quimioterapia, tratando a un huésped que lo necesite. Generalmente, se proporcionan métodos en los que se usan compuestos y composiciones para tratar o prevenir síntomas asociados con alteraciones endocrinas en un huésped, que incluyen la administración al huésped de un compuesto como se describe en el presente documento.

La invención se refiere a métodos en los que se usan los compuestos y las composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos para tratar o prevenir los sofocos, que comprenden administrar a un sujeto al que se ha diagnosticado variación de niveles hormonales, que exhibe síntomas de ello o que está en riesgo de ello, una composición farmacéutica que comprende un compuesto divulgado en el presente documento. En realizaciones adicionales, el sujeto es mujer menopáusica o perimenopáusica o el sujeto está menstruando o espera menstruar en una semana o el sujeto es una mujer a la que se ha diagnosticado vulvodinia. En ciertas realizaciones, el sujeto es un varón al que se ha diagnosticado cáncer de próstata.

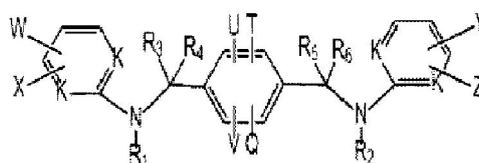
En ciertas realizaciones de la invención, la composición farmacéutica se administra en combinación con otro agente activo, tal como un agonista o antagonista de un receptor estrogénico o tamoxifeno o un antiandrógeno o

espirolactona, ciproterona, flutamida, nilutamida, bicalutamida, finasterida o dutasterida.

En ciertas realizaciones de la invención, el compuesto es MSX - 122, es decir, NN-(4-((pirimidin-2-ilamino) metil) bencil)-pirimidin-2-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

En realizaciones particulares, el huésped sufre una reducción de los niveles de estrógenos debido a la menopausia. En otras realizaciones, el huésped padece trastornos endocrinos debido a la administración de un fármaco y, en particular, debido a la administración de un agente quimioterapéutico. En realizaciones adicionales, el huésped padece un trastorno endocrino, tal como una enfermedad endocrina autoinmune. En realizaciones específicas, el huésped padece la enfermedad de Graves.

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula I

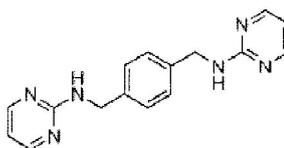
en la que:

cada K es independientemente N o CH;

Q, T, U, V, W, X, Y y Z se seleccionan, de forma independiente, de H, R, acilo, F, Cl, Br, I, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, SR, S₂R, S-NHR, S₂-NHR, S-NRR', S₂-NRR', NHacilo, N(acilo)₂, CO₂H, CO₂R, en las que R y R' se seleccionan, de forma independiente, de entre grupos alquilo o aralquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica, así como grupos arilo y heteroarilo; y R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan, de forma independiente, de entre grupos H, alquilo, aralquilo, heteroarilo, acil(R(O=C)- e imidoil(R(NH=C)- o R(NR'=)C-) de cadena lineal, ramificada o cíclica para su uso en un método de tratamiento o prevención de los sofocos.

En el presente documento se proporcionan compuestos adicionales de Fórmula II-VIII para el tratamiento o la prevención de síntomas asociados con alteraciones endocrinas y, en particular, para el tratamiento o prevención de los sofocos.

En una realización particular, la invención proporciona un compuesto de Fórmula XVI o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula XVI o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento o prevención de los sofocos.



Fórmula XVI.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas de la invención se administran a un huésped en riesgo de una alteración endocrina. En ciertas realizaciones, el huésped es una mujer premenopáusica o menopáusica. En otras realizaciones, el huésped padece una enfermedad endocrina. En todavía otras realizaciones, el huésped ha recibido un tratamiento farmacológico y, en particular, un tratamiento de quimioterapia en los 10 días o en los 9 días, o en los 8 días o en los 7 días, o en los 6 días, o en los 5 días o en los 4 días, o en los 3 días, o en los 2 días o en un día o menos anteriores a recibir el compuesto o composición descritos en el presente documento.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden usar en combinación o alternancia con al menos un segundo compuesto activo. El segundo compuesto activo puede ser un quimioterapéutico, particularmente un agente activo contra un tumor primario. En otras realizaciones, el segundo agente es un reemplazo hormonal o un suplemento hormonal. En realizaciones adicionales, el segundo agente es un agonista del receptor de estrógeno.

En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención se administran al sujeto después, antes o durante una cirugía seleccionada de entre histerectomía, ooforectomía, ooforectomía parcial, salpingo-ooforectomía unilateral, salpingo-ooforectomía bilateral o una combinación de las mismas.

Descripción detallada de la divulgación

Se proporcionan composiciones farmacéuticas y métodos en los que se usan las composiciones farmacéuticas para el tratamiento o la prevención de trastornos endocrinos y, en particular, los asociados con niveles de estrógenos y progesterona alterados o reducidos, tales como los que dan lugar a los síntomas de sofocos. Los inventores han descubierto que ciertos compuestos descritos en el presente documento pueden prevenir o reducir estos síntomas.

Los compuestos descritos en el presente documento se identificaron previamente como moduladores de los receptores de quimiocinas. Las quimiocinas son una superfamilia de citocinas pequeñas que inducen, a través de su interacción con receptores acoplados a proteína G, reordenamientos del citoesqueleto y migración direccional de varios tipos de células. Estas proteínas secretadas actúan de manera coordinada con las proteínas de la superficie celular para dirigir la migración de varias subpoblaciones de células a sitios anatómicos específicos (Morales, et al. (1999) *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 14470–14475; Homey, B., et al. (2000) *J Immunol* 164: 3465–3470; Peled, et al. (1999) *Science* 283: 845–848; Forster, et al. (1999) *Cell* 99: 23–33).

Las quimiocinas se consideran los mediadores principales en la iniciación y el mantenimiento de la inflamación. También se ha descubierto que desempeñan un papel importante en la regulación de la función de las células endoteliales, incluyendo la proliferación, la migración y la diferenciación durante la angiogénesis y la reendotelialización después de una lesión (Gupta et al. (1998) *J Biol Chem*, 7:4282–4287).

El receptor de quimiocinas, CXCR4, se conoce en la investigación de virus como un correceptor principal para la entrada del VIH trópico para la línea de células T (Feng, et al. (1996) *Science* 272: 872–877; Davis, et al. (1997) *J Exp Med* 186: 1793–1798; Zaitseva, et al. (1997) *Nat Med* 3: 1369–1375; Sanchez, et al. (1997) *J Biol Chem* 272: 27529–27531). El factor 1 derivado de células T estromales (SDF–1) es una quimiocina que interacciona específicamente con CXCR4. Cuando SDF–1 se une a CXCR4, CXCR4 activa la señalización mediada por la proteína G α_i (sensible a la toxina pertussis), incluyendo vías de las quinasas aguas abajo, tales como Ras/MAP quinasas y fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K)/Akt en linfocitos, megacariocitos y células madre hematopoyéticas (Bleul, et al. (1996) *Nature* 382: 829–833; Deng, et al. (1997) *Nature* 388: 296–300; Kijowski, et al. (2001) *Stem Cells* 19: 453–466; Majka, et al. (2001) *Folia. Histochem. Cytobiol.* 39: 235–244; Sotsios, et al. (1999) *J. Immunol.* 163: 5954–5963; Vlahakis, et al. (2002) *J. Immunol.* 169: 5546–5554).

Los compuestos dirigidos a CXCR4 se han desarrollado principalmente para el tratamiento del VIH porque el CXCR4 es un correceptor principal para la infección por el VIH trópico para células T. Se han divulgado antagonistas peptídicos de los receptores CXCR4. Tamamura et al notificaron la identificación de un inhibidor específico de CXCR4 basado en péptidos, T140. T140 es un péptido de 14 residuos que posee actividad anti-VIH y antagonismo de la entrada del VIH trópico de líneas de células T entre todos los antagonistas de CXCR4 (Tamamura, et al. (1998) *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 253: 877–882). También se han divulgado otros antagonistas basados en péptidos. Por ejemplo, las publicaciones de patente europea de números 1286684 y 1061944 de la University Of British Columbia cubren métodos de tratamiento de enfermedades, incluyendo metástasis, usando antagonistas peptídicos modificados de CXCR4 derivados del ligando de SDF-1 nativo. La publicación de PCT n.º WO 04/020462 de Takeda Chemical Industries, Ltd. proporciona antagonistas peptídicos de CXCR4 para el tratamiento y la prevención del cáncer de mama y la artritis reumatoide crónica. La solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2004/0132642 del Dept. of Health & Human Services de Estados Unidos cubre, en parte, métodos para inhibir la metástasis o el crecimiento de una célula tumoral con un inhibidor polipeptídico de CXCR4. Adicionalmente, los ciclam y biciclam quelantes de metales representan una de las pocas moléculas no peptídicas que se ha notificado que bloquean eficazmente el CXCR4 (Onuffer y Horuk (2002) *Trends Pharmacol Sci* 23: 459–467,36). Una de estas moléculas no peptídicas es AMD3100, que se introdujo en ensayos clínicos como un fármaco anti-VIH que bloquea la entrada del virus mediada por CXCR4 (Donzella, et al. (1998) *Nat Med* 4: 72–77; Hatse, et al. (2002) *FEBS Lett* 527: 255–262; Fujii, et al. (2003) *Expert Opin Investig Drugs* 12: 185–195; Schols, et al. (1997) *Antiviral Res* 35: 147–156).

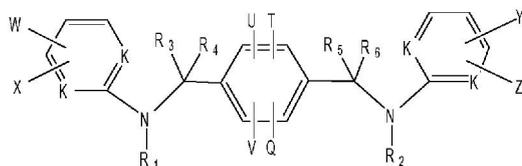
Otras moléculas bicíclicas que contienen nitrógeno se han desarrollado como antagonistas de CXCR4. La publicación de patente europea n.º 1 431 290 y la publicación PCT n.º WO 02/094261 de Kureha Chemical Industry Co., Ltd cubren inhibidores de CXCR4 que son potencialmente útiles en el tratamiento de diversas enfermedades, incluyendo la enfermedad metastásica del cáncer. Además, se describen ciertos compuestos como inhibidores de CXCR4 en la publicación de patente de Estados Unidos n.º 2004/0254221 de Yamamazi, et al., las publicaciones de PCT n.º WO 00/5672, 04/091518, 04/093817 y 04/106493, todos de AnorMED, que describen estos compuestos como inhibidores de los receptores CXCR4 y/o CCR5 y sugieren que estos son activos como antivirales, particularmente contra infecciones de células diana por un virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), cánceres, con producción de células sanguíneas y ciertas afecciones Inflammatorias.

La publicación de patente de Estados Unidos n.º 2007/0054930 de Shim, et al proporciona ciertos compuestos que son inhibidores de CXCR4 para el tratamiento de afecciones proliferativas mediadas por los receptores CXCR4, particularmente para metástasis.

65 **Compuesto activo y sales fisiológicamente aceptables**

La invención usa un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



10

Fórmula I

en la que

15

cada K es independientemente N o CH;
 Q, T, U, V, W, X, Y y Z se seleccionan, de forma independiente, de entre H, R, acilo, F, Cl, Br, I, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, SR, S₂R, S-NHR, S₂-NHR, S-NRR', S₂-NRR', NHacilo, N(acilo)₂, CO₂H, CO₂R, en la que R y R' are se seleccionan, de forma independiente, de entre grupos alquilo o aralquilo de cadena lineal, ramificada o cíclica, así como grupos arilo y heteroarilo; y

20

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, grupos alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, acil(R(O=C)- e imidoil(R(NH=C)- o R(NR'=)C-) de cadena lineal, ramificada o cíclica.

En una subrealización de Fórmula I, Y y Z son cada uno hidrógeno. Como alternativa, W y X son cada uno hidrógeno. En aún otra subrealización, W, X, Y y Z son todos hidrógeno.

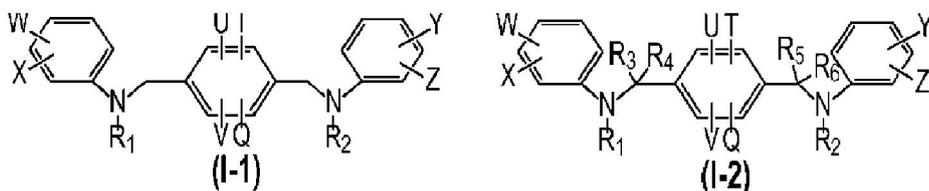
25

Zou et al. (Zou, et al. (2003) Acta Cryst. E59: online 1312-o1313) describieron la síntesis de un ligando potencialmente tetradentado, 1,4-bis-(piridin-2-aminometil) benceno. Zou describió este compuesto como un ligando potencial para iones metálicos.

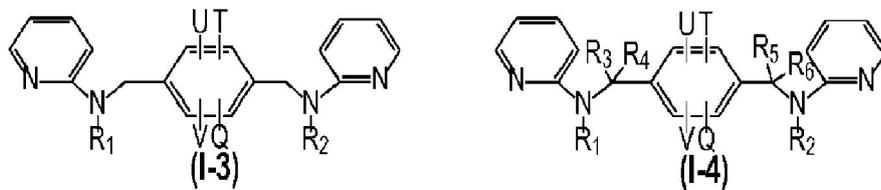
30

En una subrealización, se utiliza un compuesto de Fórmula I-1 a I-10, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

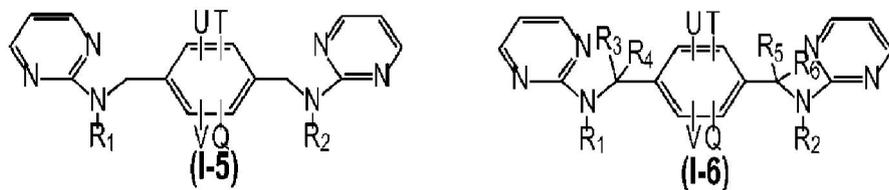
35



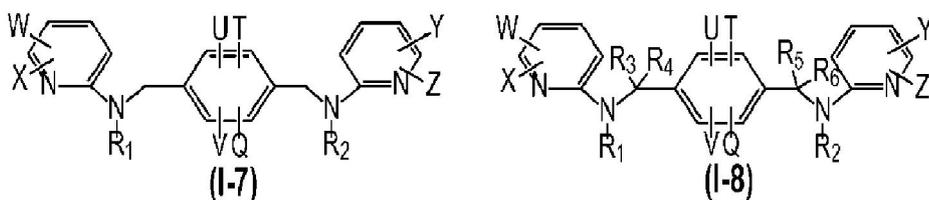
40



45

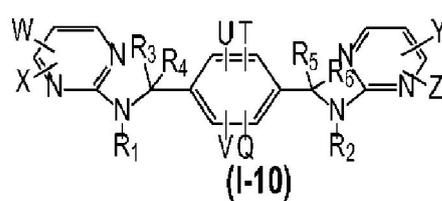
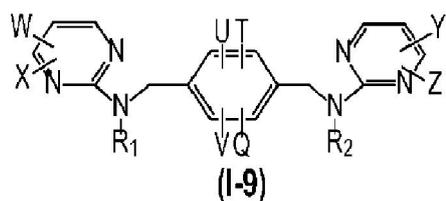


50



60

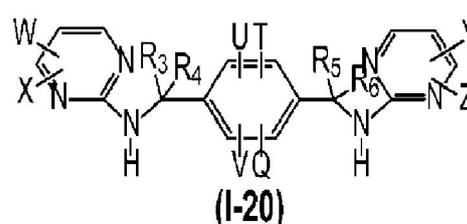
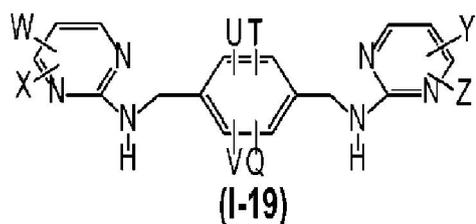
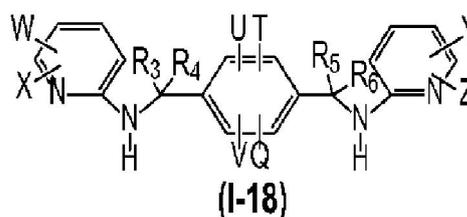
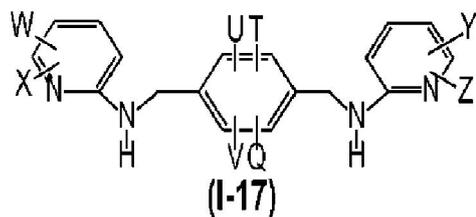
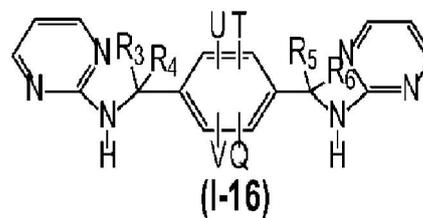
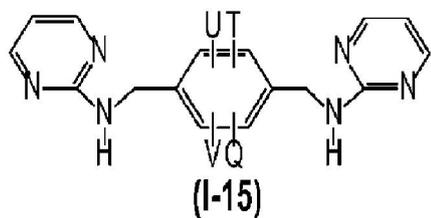
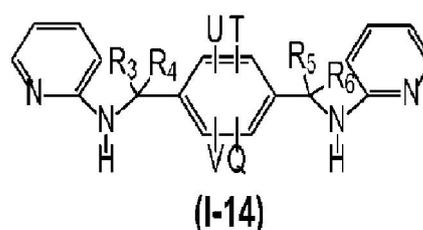
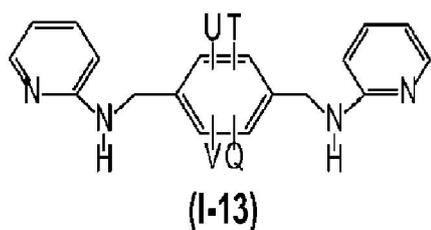
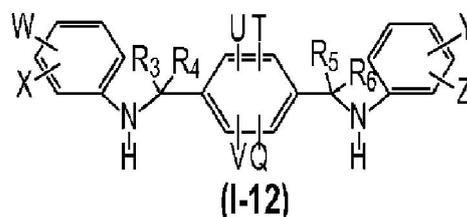
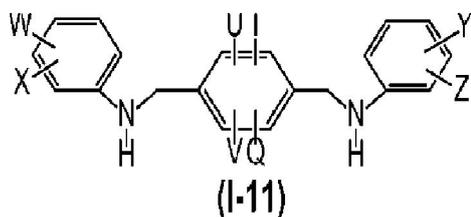
65



en la que

10 Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

15 En otra subrealización, se utiliza un compuesto de Fórmula I-11 a I-20, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable:

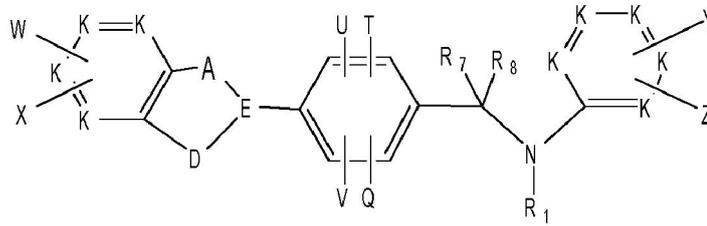


en la que

45 Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula IIa o IIb, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

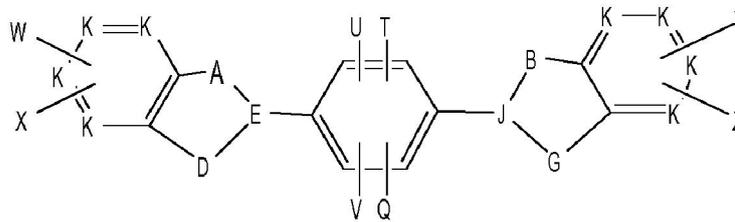
5



10

Formula IIa

15



20

Formula IIb

25

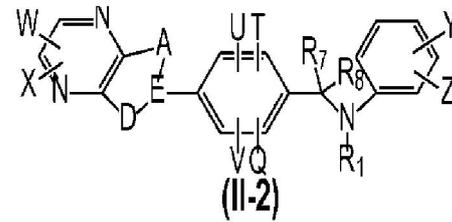
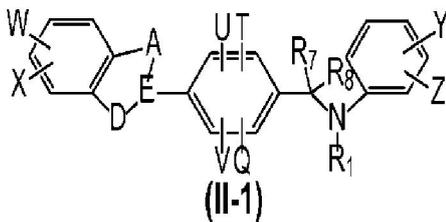
en la que

- 30 cada K es independientemente N o CH;
 Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;
 A y B son uno o dos enlaces de átomos seleccionados independientemente de entre $-\text{CR}=\text{}$, $-\text{CR}_3\text{R}_4-$, $-\text{CR}_3=\text{}$, $-\text{N}=\text{}$, $-\text{O}-$, $-\text{NR}_3-$, $-\text{S}-$, $-\text{CR}_3=\text{CR}_4-$, $-\text{CR}_3\text{R}_4-\text{CR}_5\text{R}_6-$, $-\text{CR}_3=\text{N}-$, $-\text{CR}_3\text{R}_4-\text{NR}_5-$, $-\text{N}=\text{CR}_3-$ y $-\text{NR}_3-\text{CR}_4\text{R}_5-$;
 $-\text{D}-\text{E}-$ y $-\text{G}-\text{J}-$ son independientemente $-\text{NR}_3-\text{CR}_4-$ o $-\text{N}=\text{C}-$; y
 35 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 y R_8 se seleccionan, de forma independiente, de entre H, grupos alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, acil($\text{R}(\text{O}=\text{C})-$ e imidoil($\text{R}(\text{NH}=\text{C})-$ o $\text{R}(\text{NR}'=\text{C})-$) de cadena lineal, ramificada o cíclica.

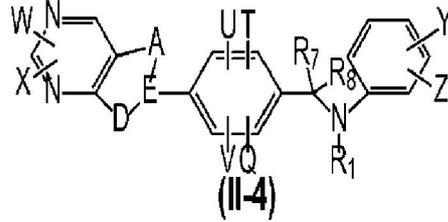
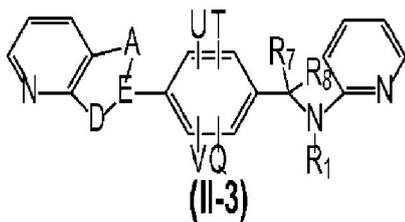
En una subrealización de Fórmula II, Y y Z son cada uno hidrógeno. Como alternativa, W y X son cada uno hidrógeno. En aún otra subrealización, W, X, Y y Z son todos hidrógeno.

40 La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula II-1 a II-18, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

45



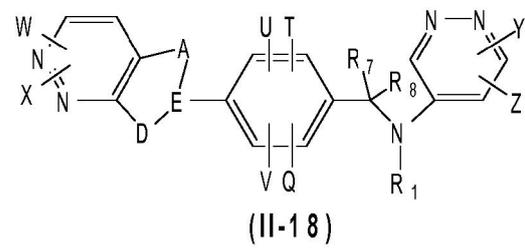
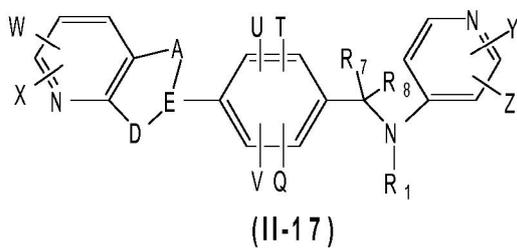
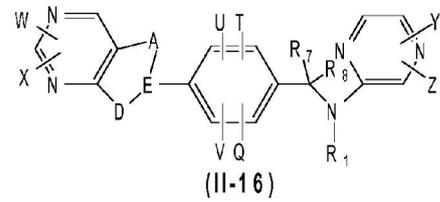
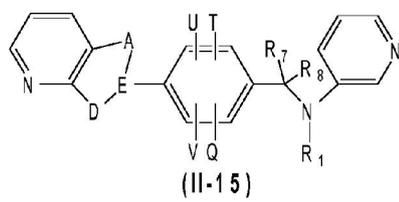
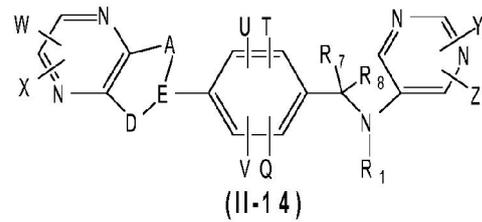
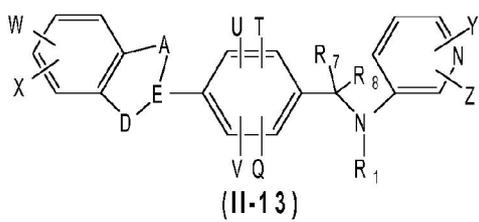
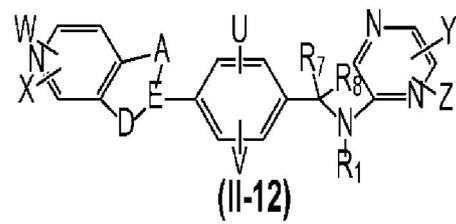
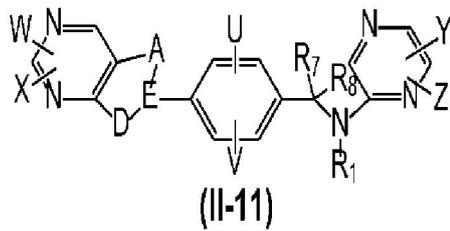
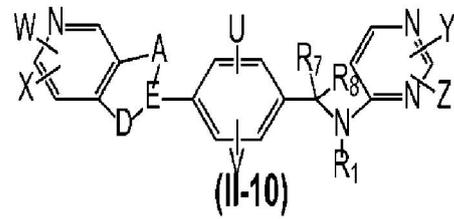
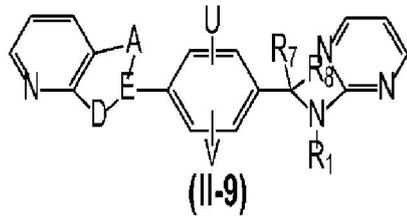
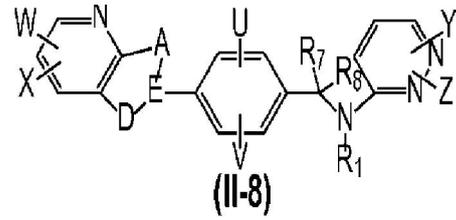
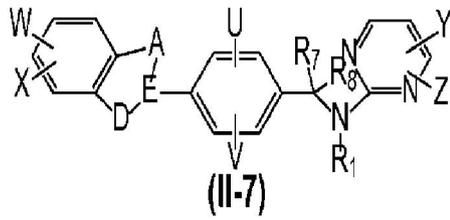
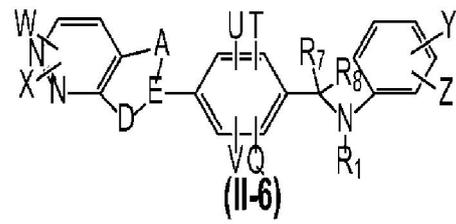
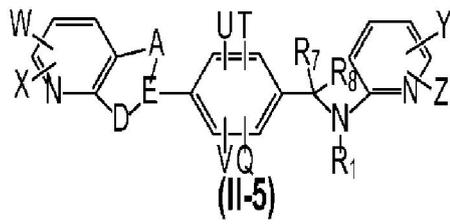
50



55

60

65



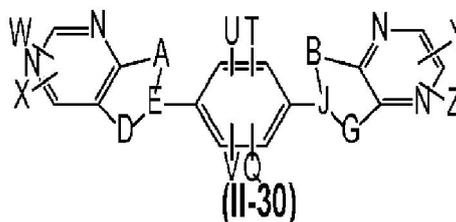
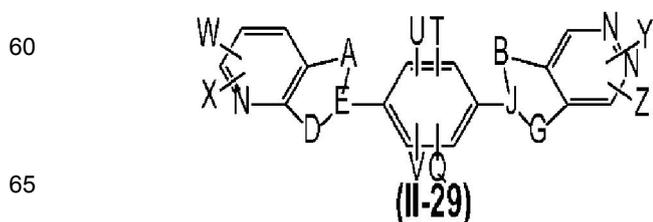
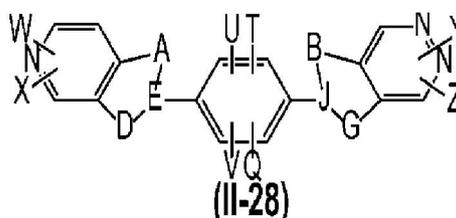
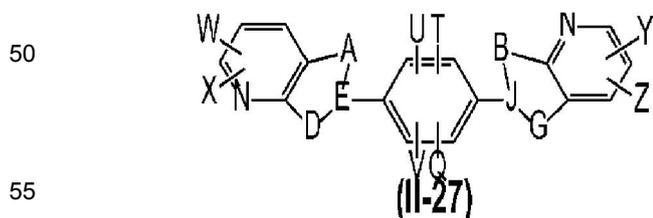
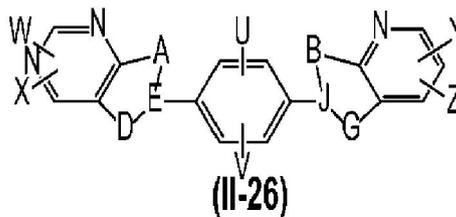
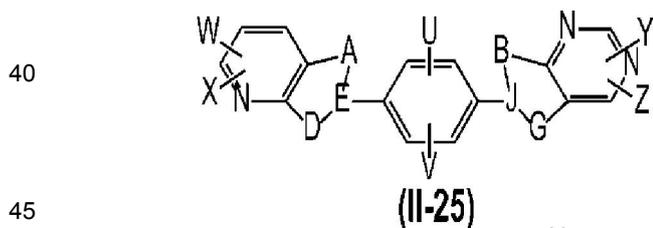
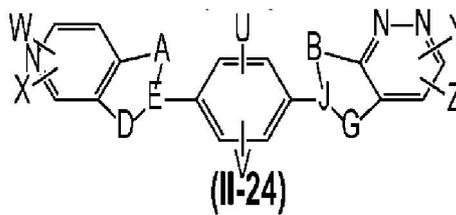
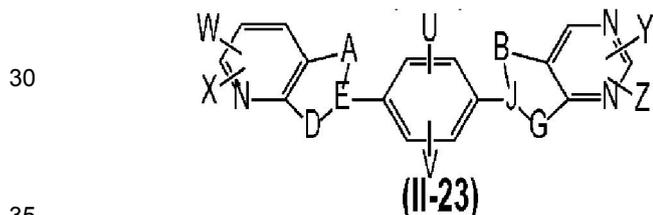
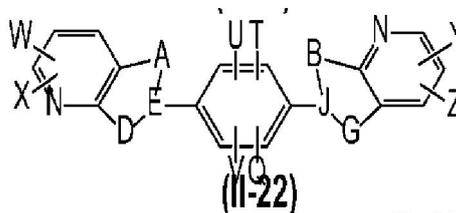
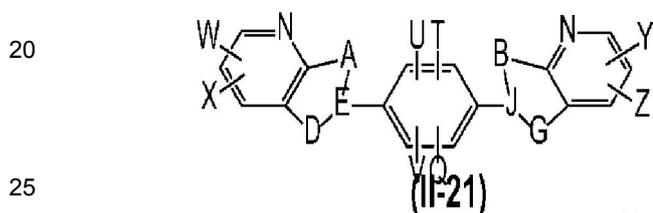
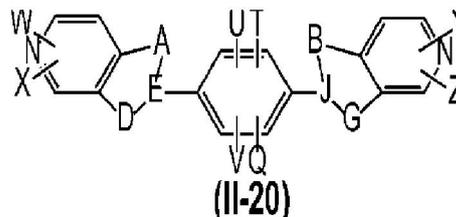
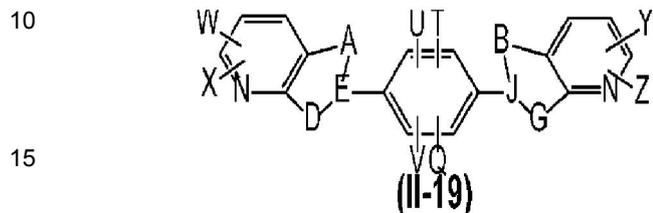
en la que

Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;

A y -D-E- son como se ha definido anteriormente; y

5 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula II-19 a II-30, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

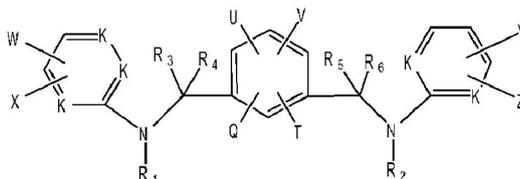


65

en la que

Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;
 A, B, -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente; y
 5 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula III o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que

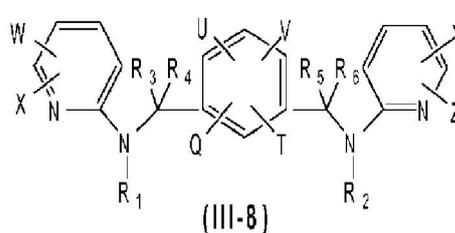
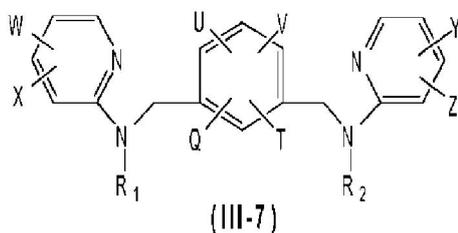
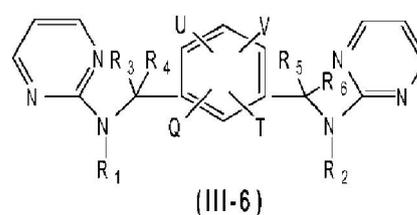
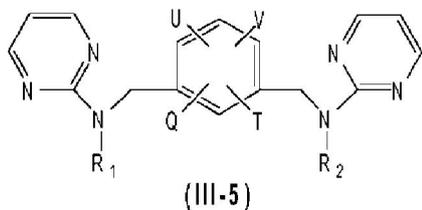
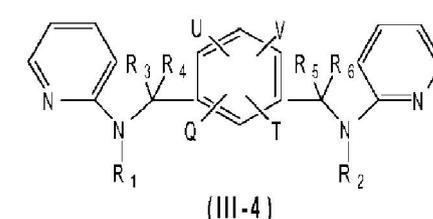
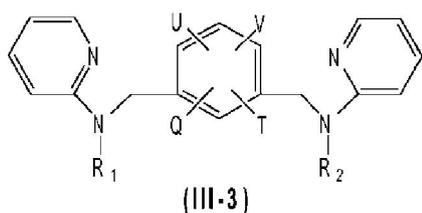
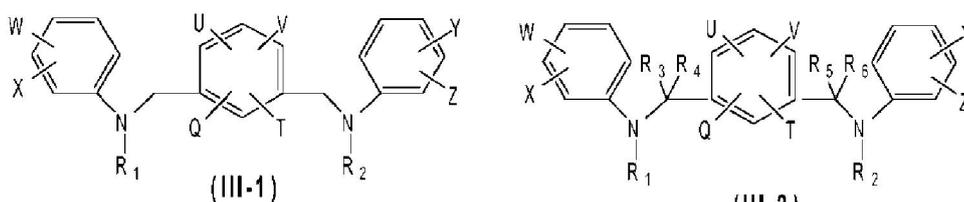
Fórmula III

cada K es independientemente N o CH;
 Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y
 20 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

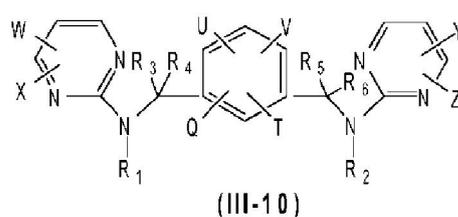
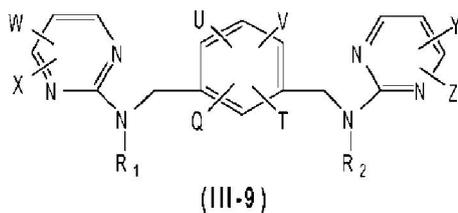
En una subrealización de Fórmula III, Y y Z son cada uno hidrógeno. Como alternativa, W y X son cada uno hidrógeno. En aún otra subrealización, W, X, Y y Z son todos hidrógeno.

25 Reyes et al. (Reyes, et al. (2002) Tetrahedron 58:8573–8579) describieron la síntesis de ciertas poliaminas a partir de N-aminidas de piridinio de partida. No se atribuyeron funciones específicas a estos compuestos.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula III-1 a III-10, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



5

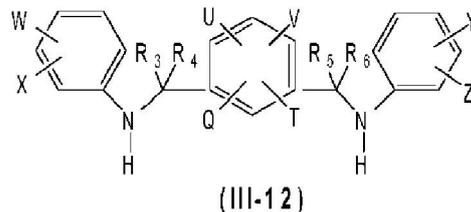
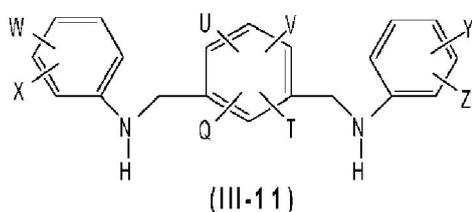


10 en la que

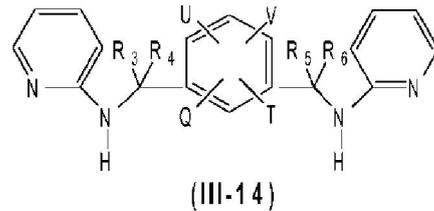
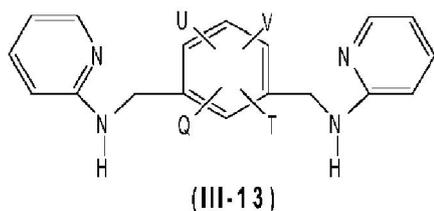
Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

15 La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula III-11 a III-20, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

20

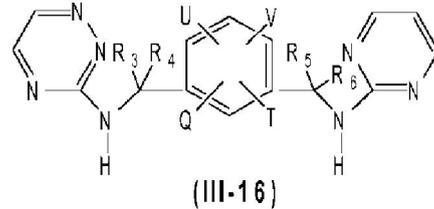
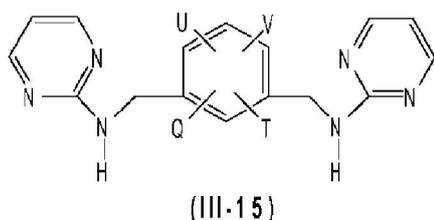


25



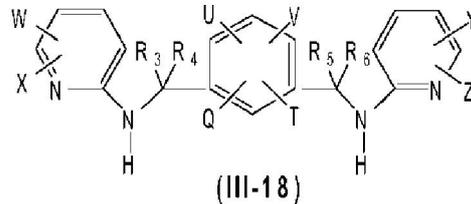
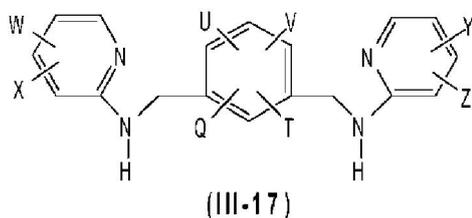
30

35



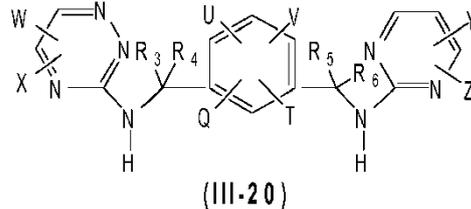
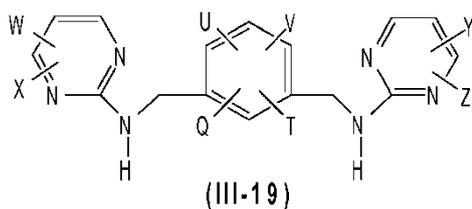
40

45



50

55

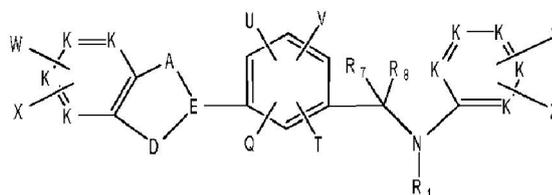


en la que

Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula IVa o IVb, o una sal o éster farmacéuticamente
 5 aceptable del mismo:

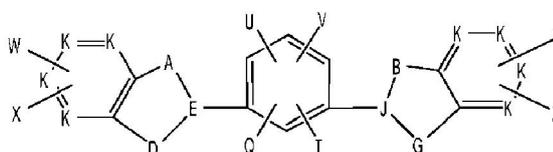
10



Fórmula IV a

15

20



Fórmula IV b

25

en la que

cada K es independientemente N o CH;
 Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;
 30 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
 A y B y -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente.

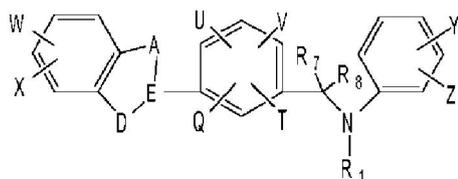
30

En una subrealización de Fórmula IVa o IVb, Y y Z son cada uno hidrógeno. Como alternativa, W y X son cada uno
 35 hidrógeno. En aún otra subrealización, W, X, Y y Z son todos hidrógeno.

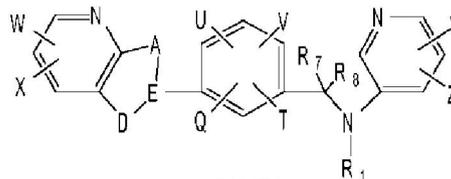
35

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula IV-1 a IV-12, o una sal o éster farmacéuticamente
 40 aceptable del mismo:

40



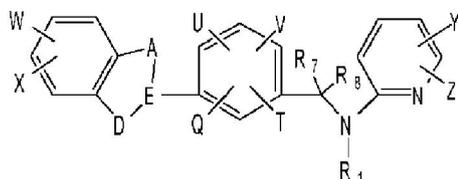
(IV-1)



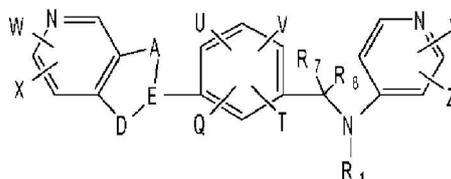
(IV-2)

45

50



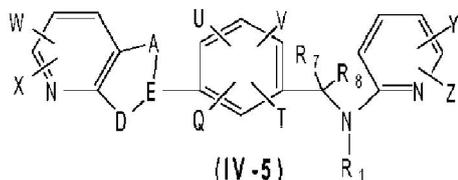
(IV-3)



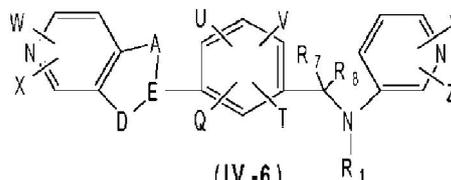
(IV-4)

55

60

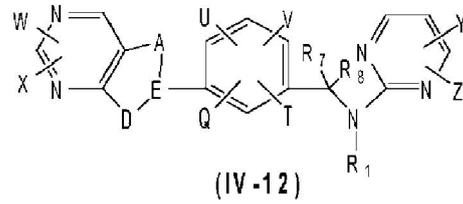
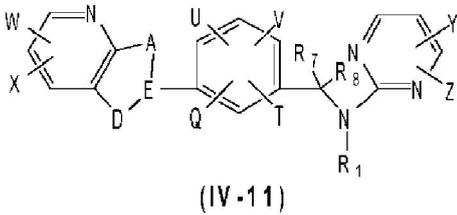
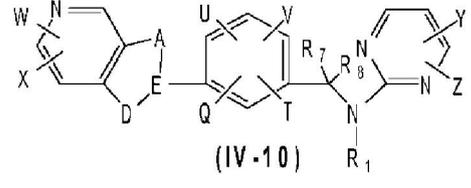
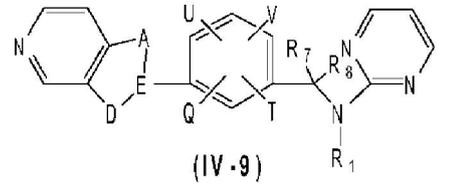
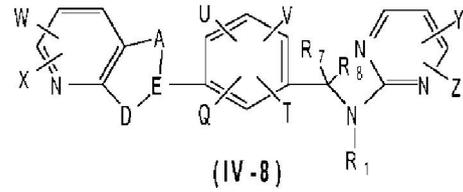
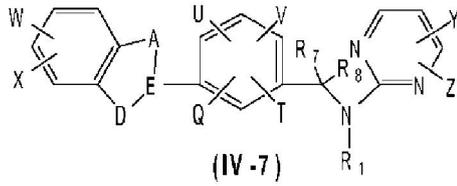


(IV-5)



(IV-6)

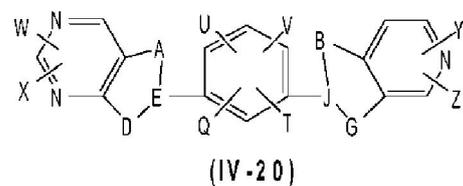
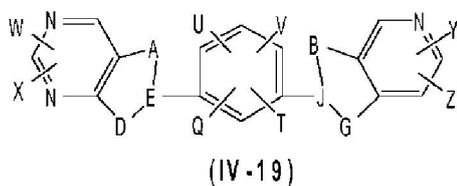
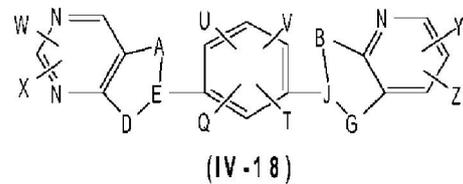
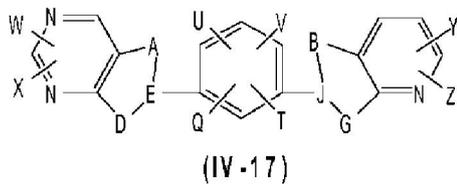
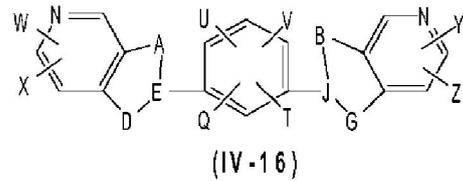
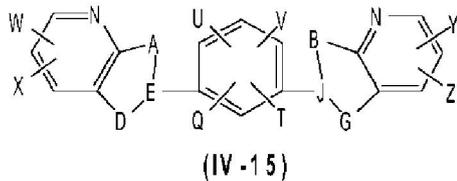
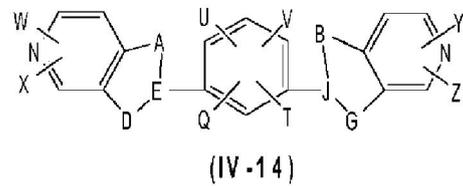
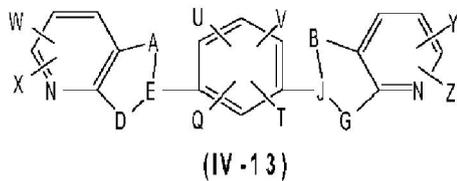
65



en la que

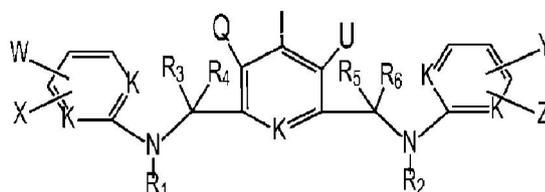
Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
 A y -D-E- son como se ha definido anteriormente.

La divulgación proporciona también compuestos de las Fórmulas IV-13 a IV-20, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

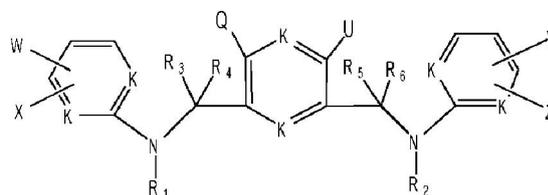


Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
 A, B, -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente.

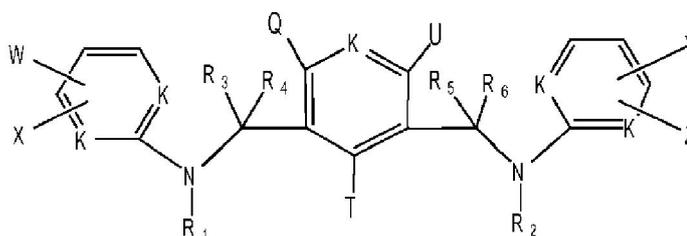
5 La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula Va, Vb, o Vc o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



Formula Va



Fórmula V b



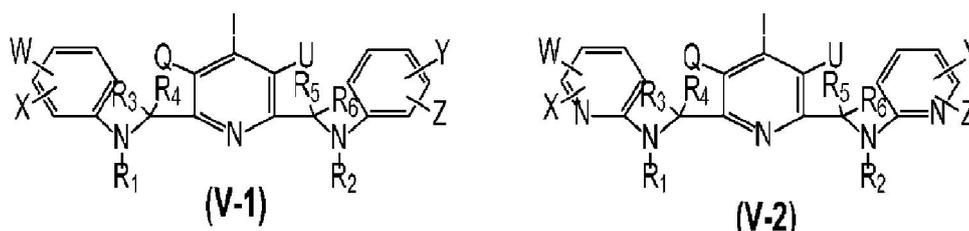
Fórmula V c

en la que

cada K es independientemente N o CH;
 Q, T, U, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

En una subrealización de Fórmula Va-c, Y y Z son cada uno hidrógeno. Como alternativa, W y X son cada uno hidrógeno. En aún otra subrealización, W, X, Y y Z son todos hidrógeno.

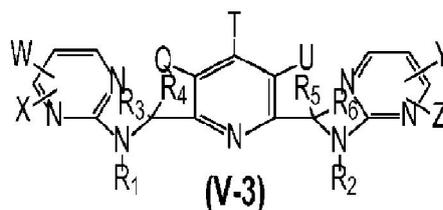
La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula V-1 a V-3, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



(V-1)

(V-2)

5



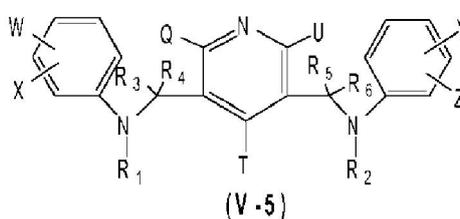
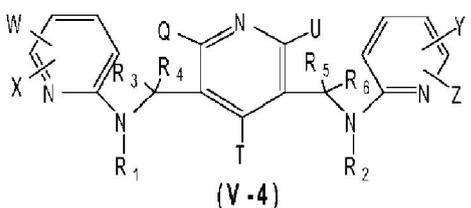
10 en la que

cada K es independientemente N o CH;
 Q, T, U, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

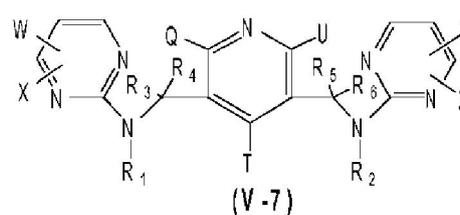
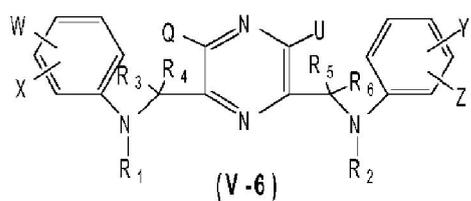
15

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula V-4 a V-9, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

20

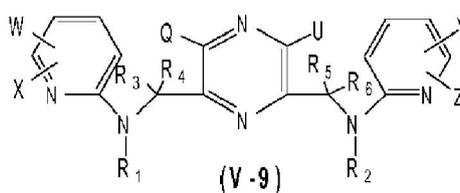
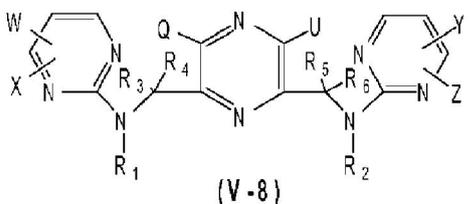


25



30

35



40

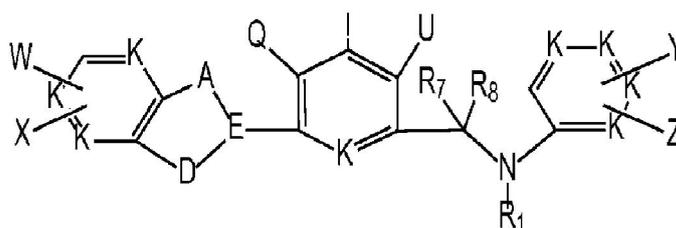
45 en la que

cada K es independientemente N o CH;
 Q, T, U, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

50

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula VIa o VIb, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

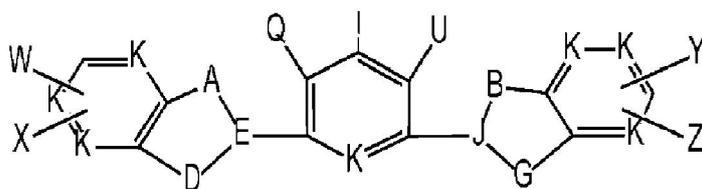
55



60

Fórmula VIa

65



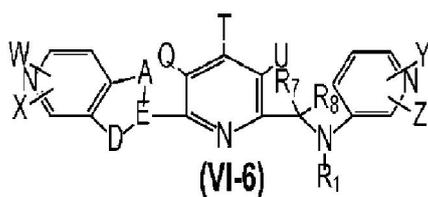
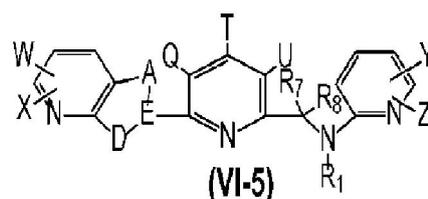
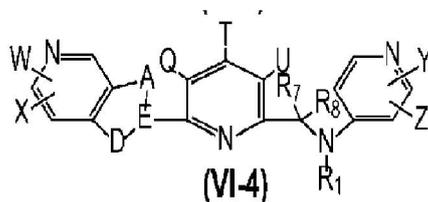
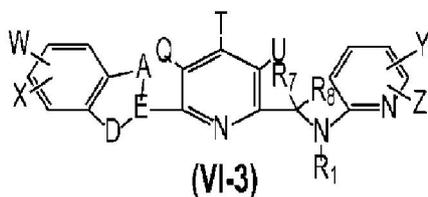
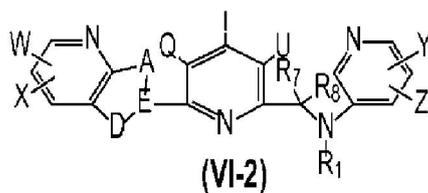
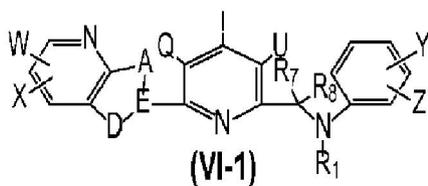
Fórmula VIb

en la que

cada K es independientemente N o CH;
 Q, T, U, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
 A y B y -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente.

En una subrealización de Fórmula VIa o b, Y y Z son cada uno hidrógeno. Como alternativa, W y X son cada uno hidrógeno. En aún otra subrealización, W, X, Y y Z son todos hidrógeno.

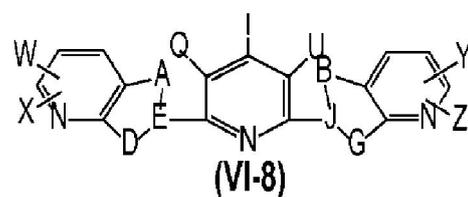
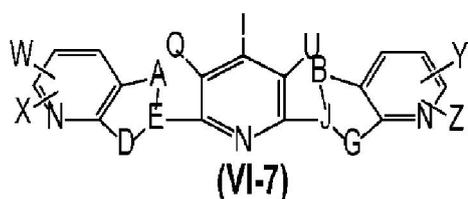
La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula VI-1 a VI-6, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

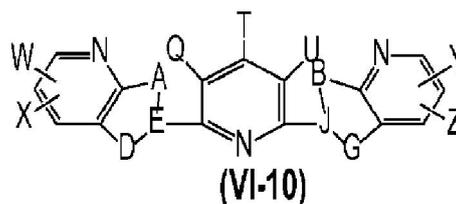
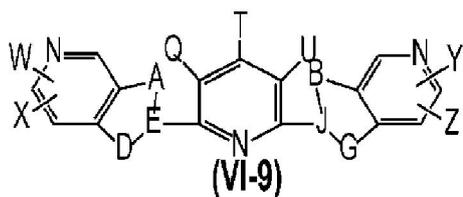


en la que

Q, T, U, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
 A y -D-E- son como se ha definido anteriormente.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula VI-7 a VI-10, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

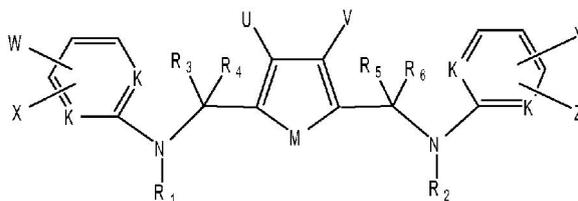




en la que

- 10 Q, T, U, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
 A y B y -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente.

15 La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula VII o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

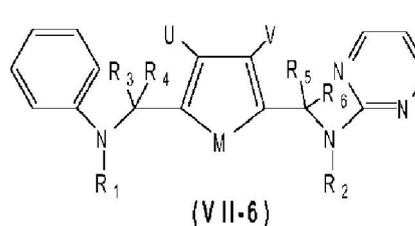
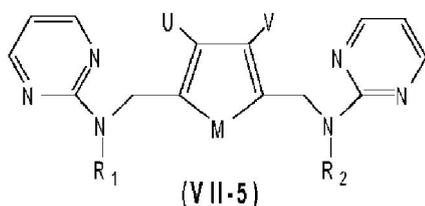
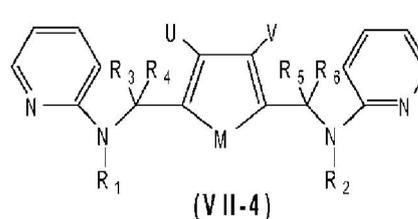
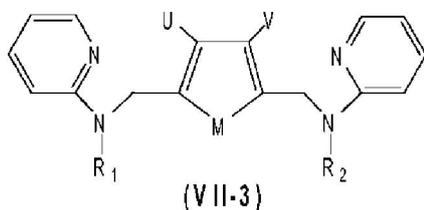
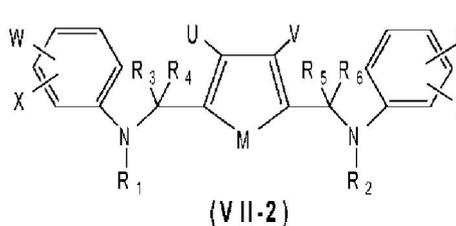
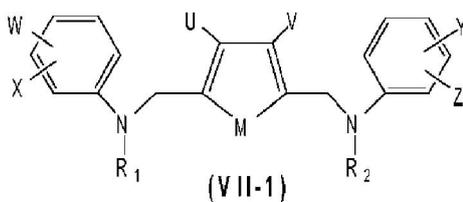


25 en la que

- cada K es independientemente N o CH;
 U, V, W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente; y
 30 M es O, S o NR₃.

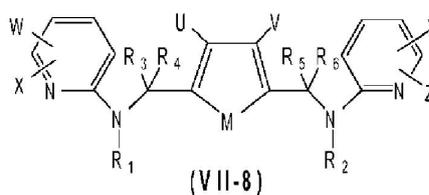
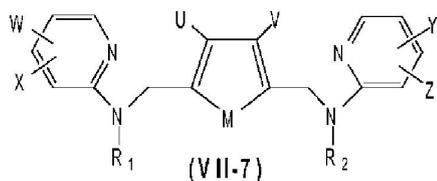
En una subrealización de Fórmula VII, Y y Z son cada uno hidrógeno. Como alternativa, W y X son cada uno hidrógeno. En aún otra subrealización, W, X, Y y Z son todos hidrógeno.

35 La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula VII-1 a VII-10, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

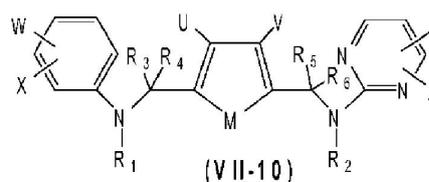
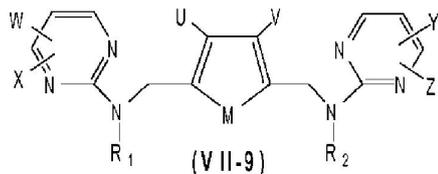


65

5



10



15

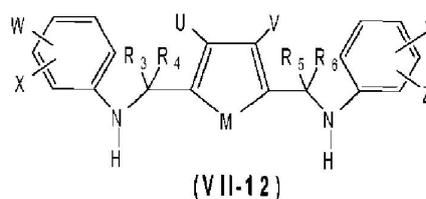
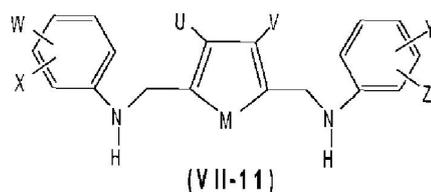
20 en la que

U, V, W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente; y
 M es O, S o NR₃.

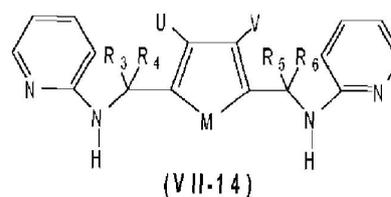
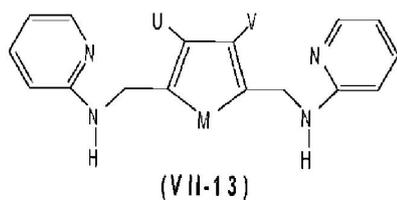
25

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula VII-11 a VII-20, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

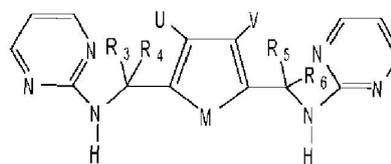
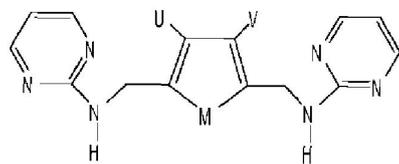
30



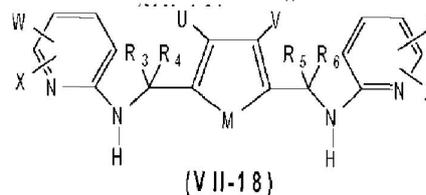
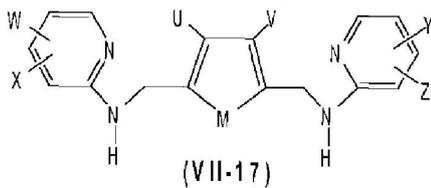
35



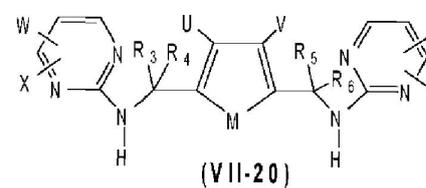
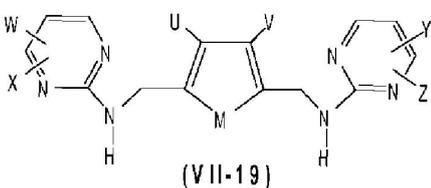
40



50



55



60

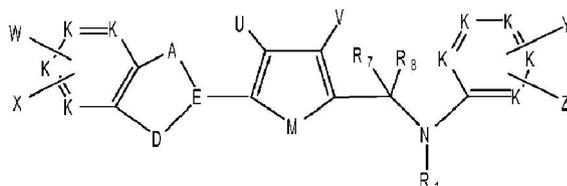
65

en la que

- 5 U, V, W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente; y
 M es O, S o NR₃.

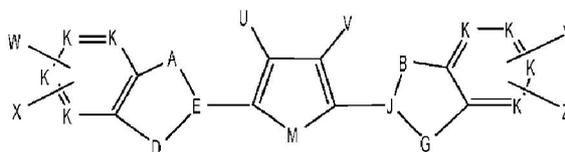
La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula VIIIa o VIIIb, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

10



Fórmula VIIIa

20



Fórmula VIIIb

30

en la que

- 35 cada K es independientemente N o CH;
 U, V, W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
 A y B y -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente; y
 M es O, S o NR₃.

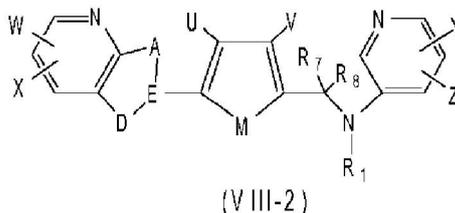
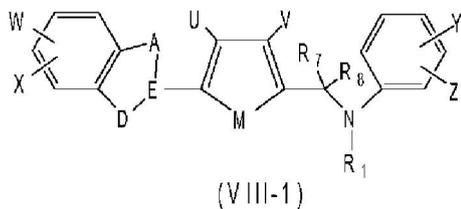
40

En una subrealización de Fórmula VIIIa o b, Y y Z son cada uno hidrógeno. Como alternativa, W y X son cada uno hidrógeno. En aún otra subrealización, W, X, Y y Z son todos hidrógeno.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula VIII-1 a VIII-4, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

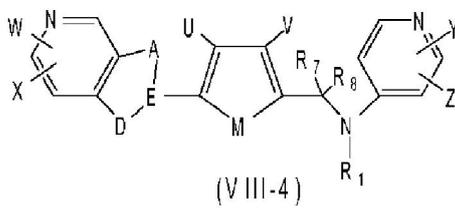
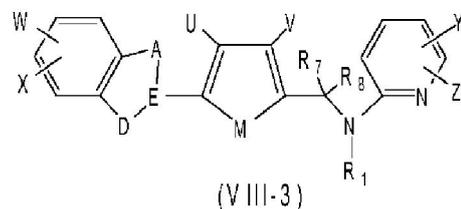
45

50



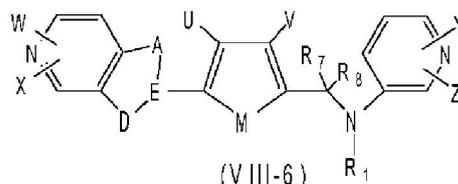
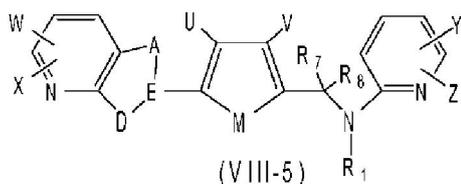
55

60

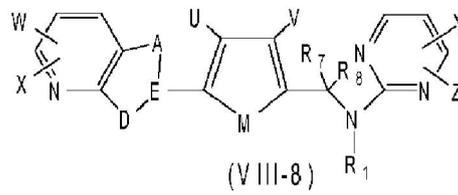
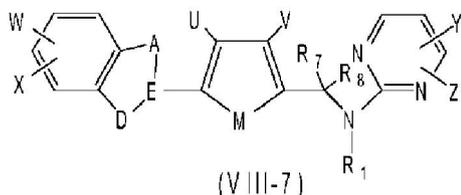


65

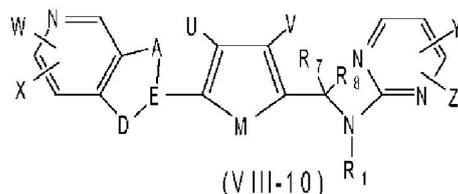
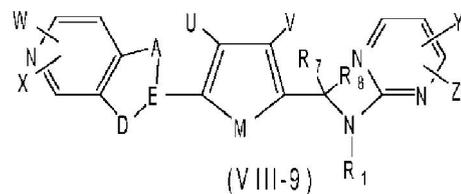
5



10

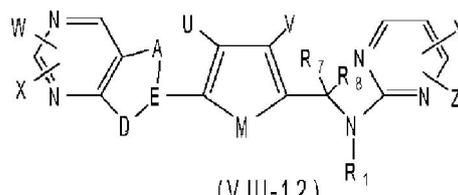
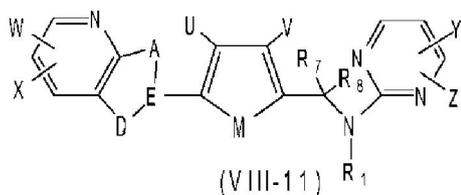


15



20

25



30

en la que

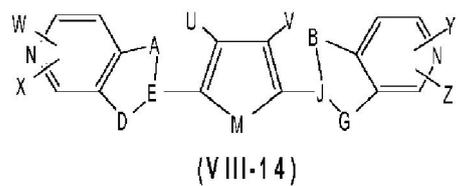
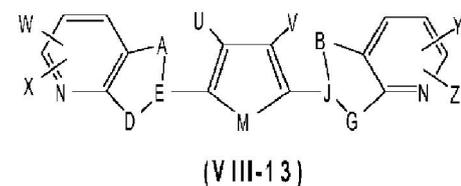
35

M, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
 A y -D-E- son como se ha definido anteriormente.

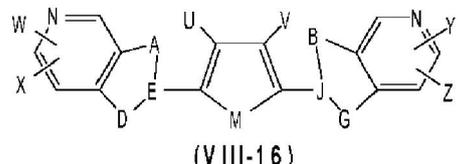
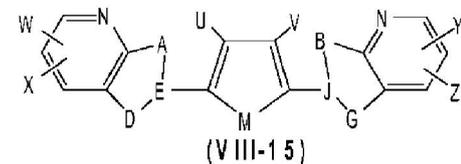
40

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula VIII-13 a VIII-20, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

45

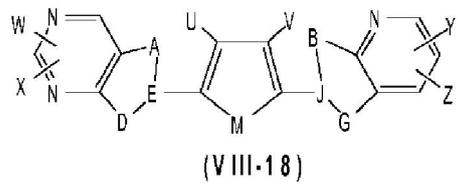
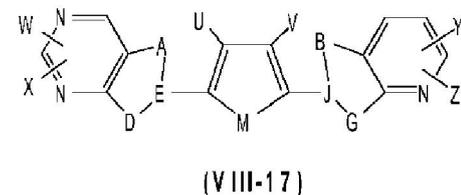


50

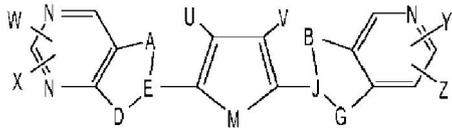


55

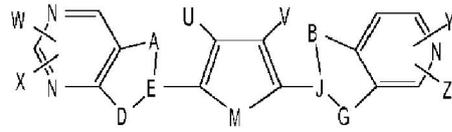
60



65



(VIII-19)



(VIII-20)

5

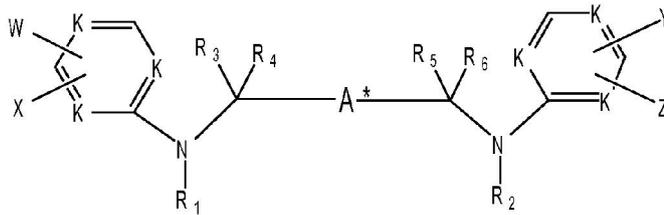
en la que

M, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
 A, B, -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente.

10

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula IX o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

15



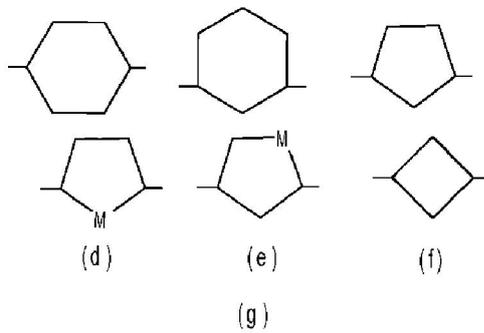
20

Formula IX

25 en la que

cada K es independientemente N o CH;
 W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente;
 A* se selecciona independientemente del grupo que consiste en las fórmulas a-g:

30



35

40

Y

(g)

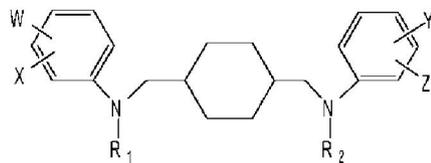
;

45

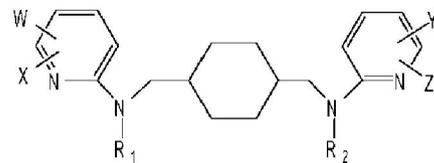
M es O, S o NR₃.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula IX-1 a IX-12, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

50

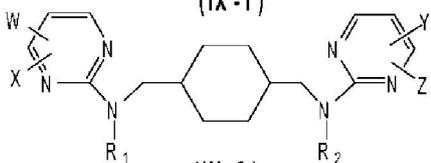


(IX-1)

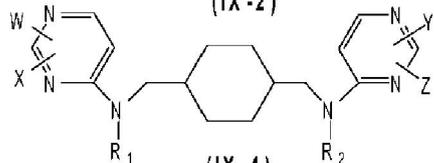


(IX-2)

55

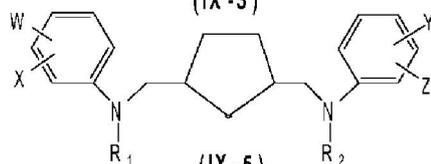


(IX-3)

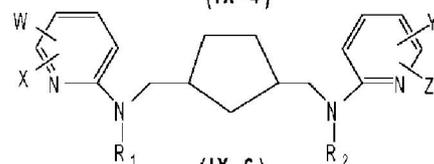


(IX-4)

60



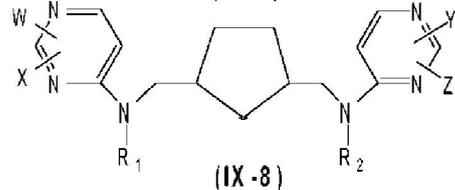
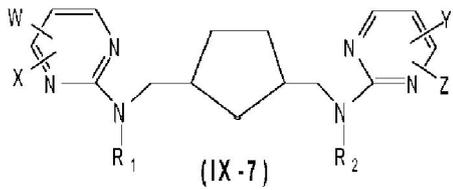
(IX-5)



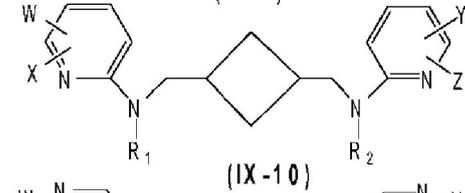
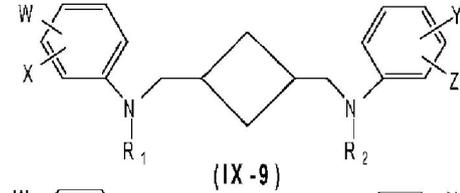
(IX-6)

65

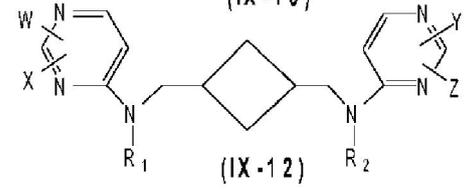
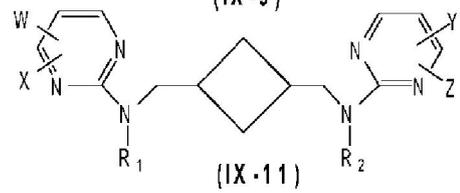
5



10



15



20

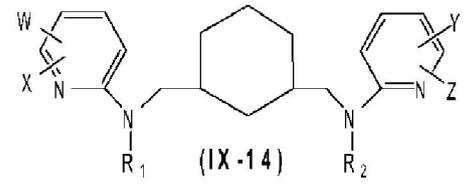
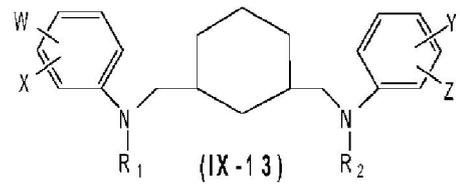
en la que

W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente; y
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

25

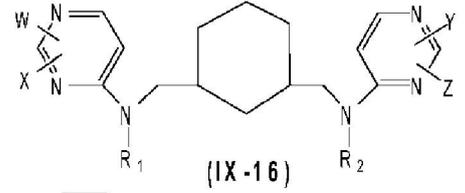
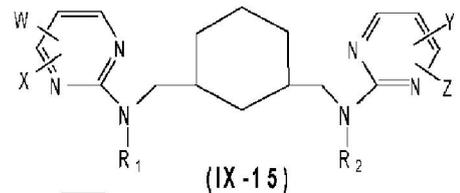
La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula IX-13 a IX-24, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

30

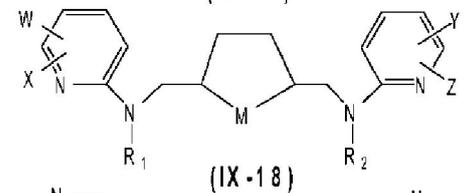
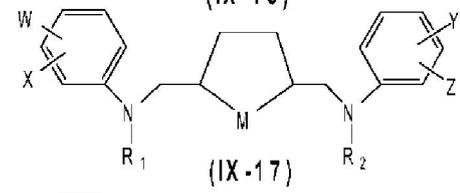


35

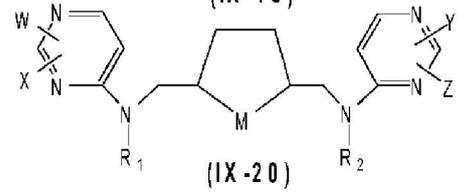
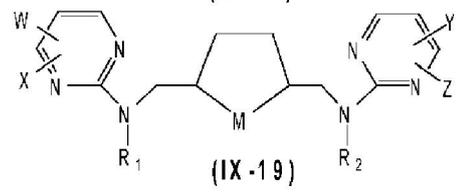
40



45



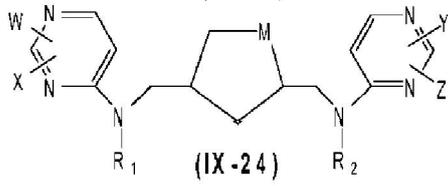
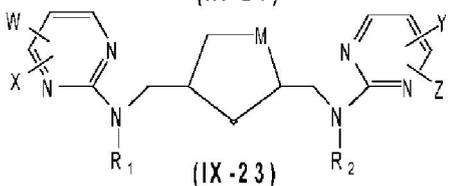
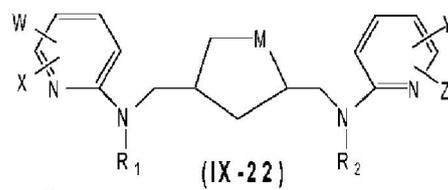
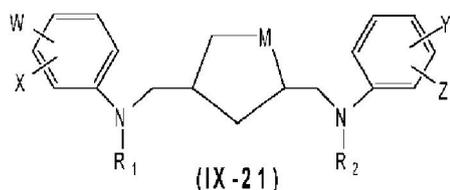
50



55

60

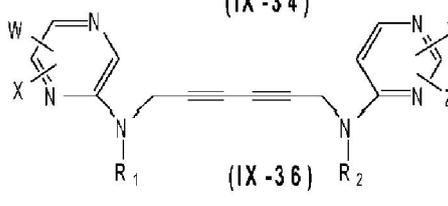
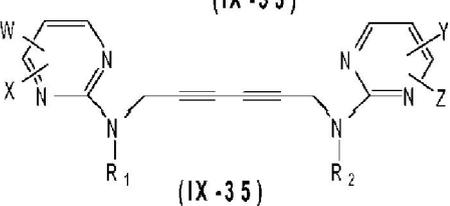
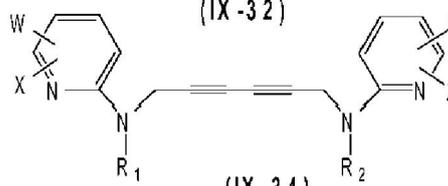
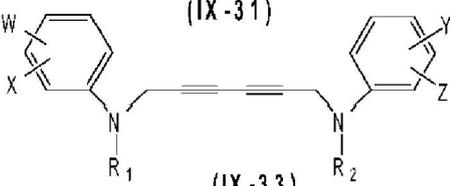
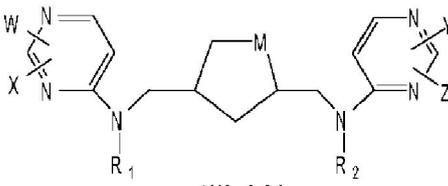
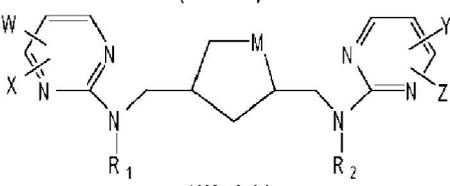
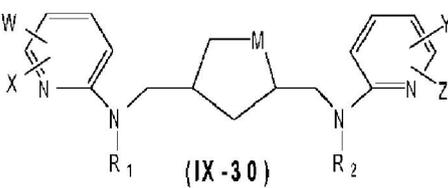
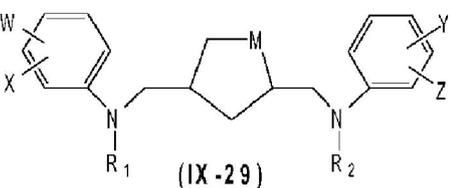
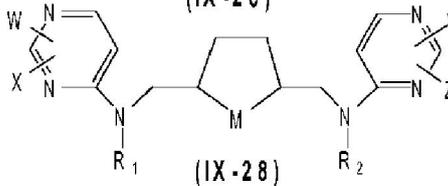
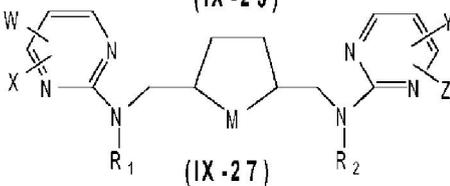
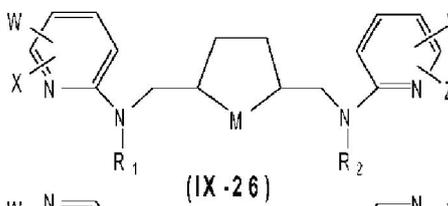
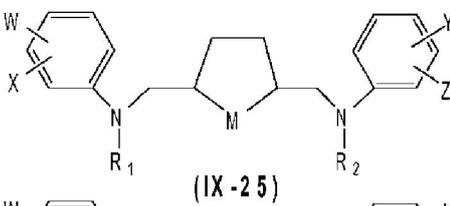
65



en la que

M, W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente; y
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

15 La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula IX-25 a IX-36, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

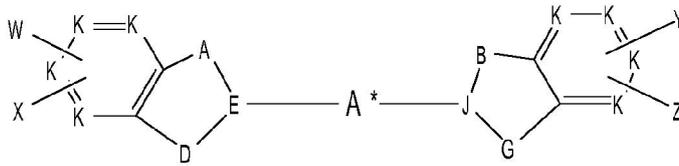


en la que

M, W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente; y
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula X o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



10

Formula X

en la que

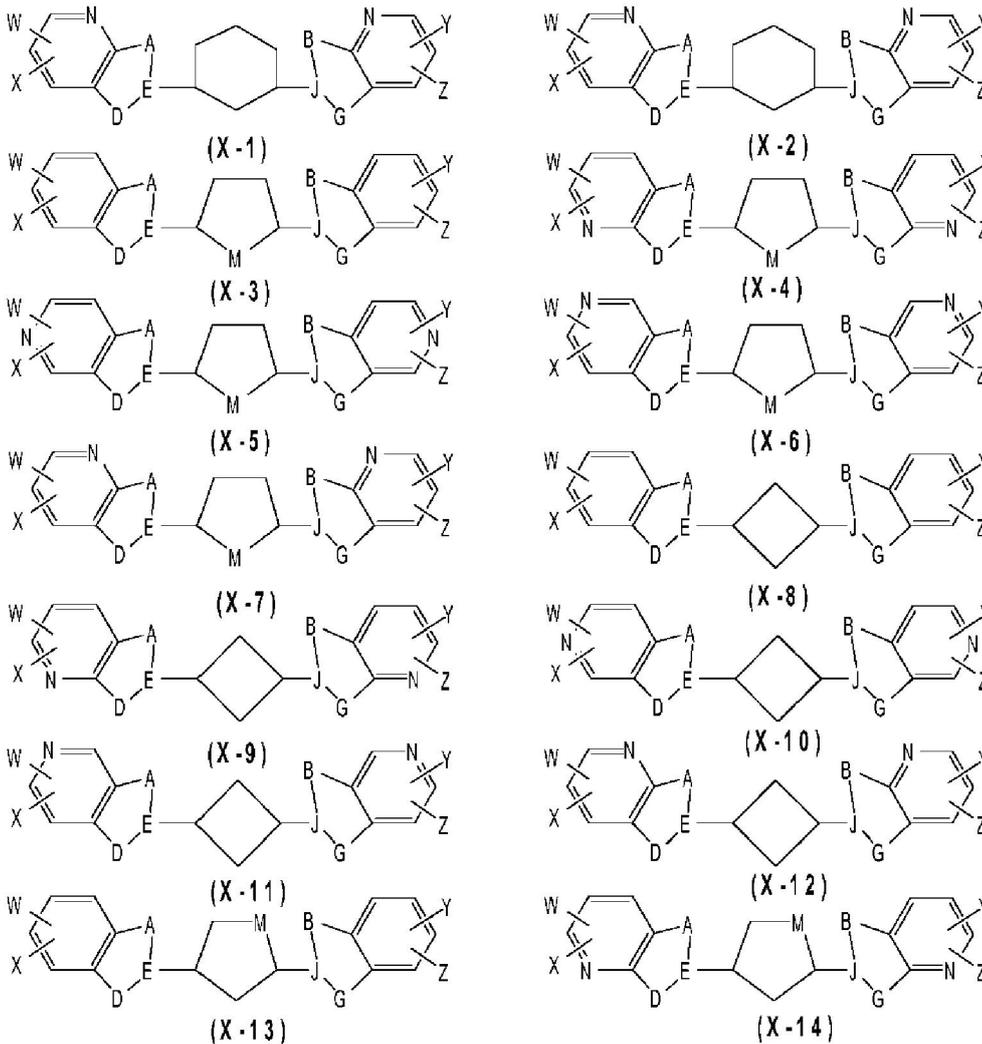
15

- cada K es independientemente N o CH;
- W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente;
- R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
- A y B y -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente; y
- A* es como se ha definido en lo que antecede; y
- 20 M es como se ha definido anteriormente.

20

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula X-1 a X-14, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

25



30

35

40

45

50

55

60

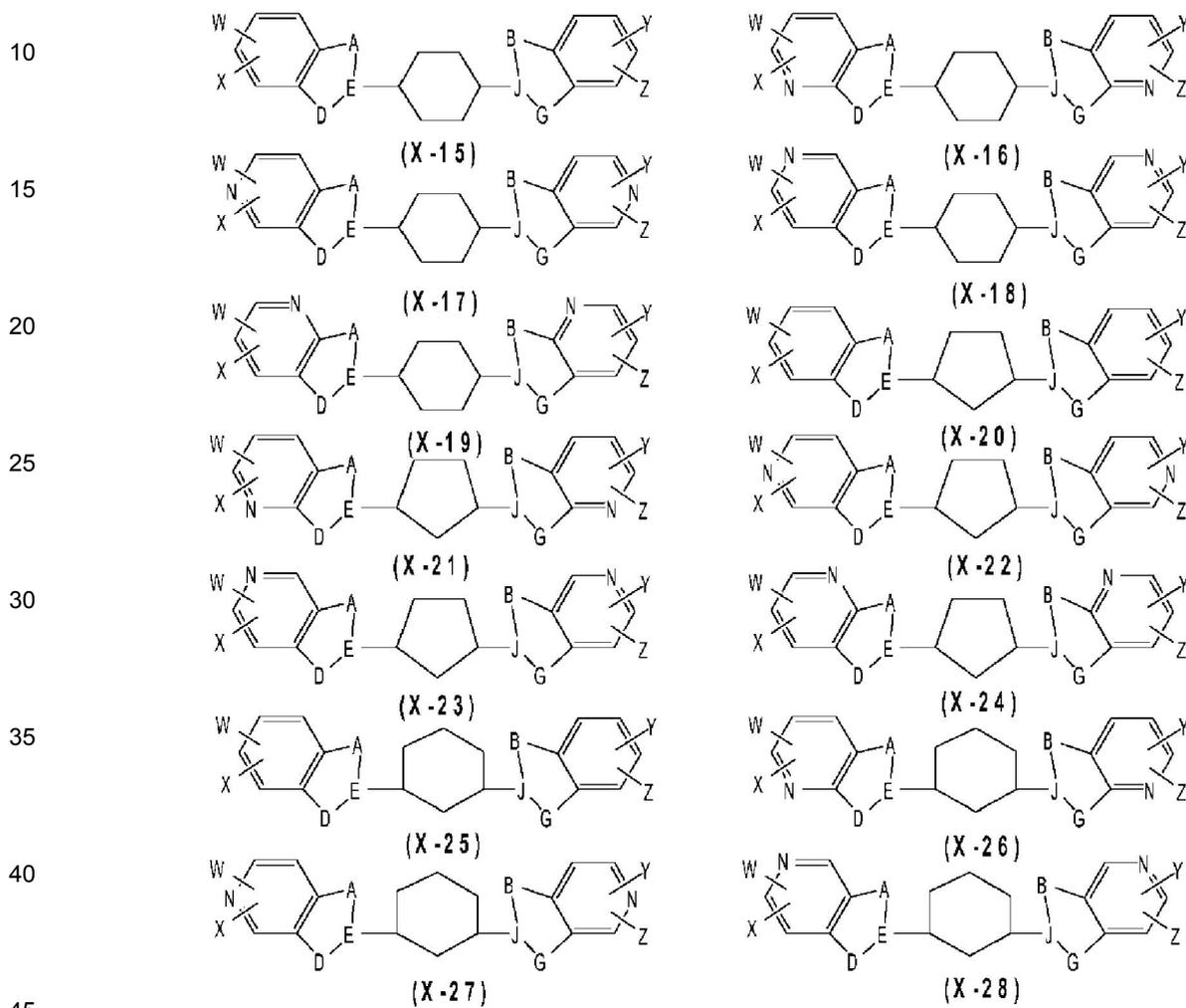
en la que

65

- M, W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
A y B y -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente.

5 La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula X-15 a X-28, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



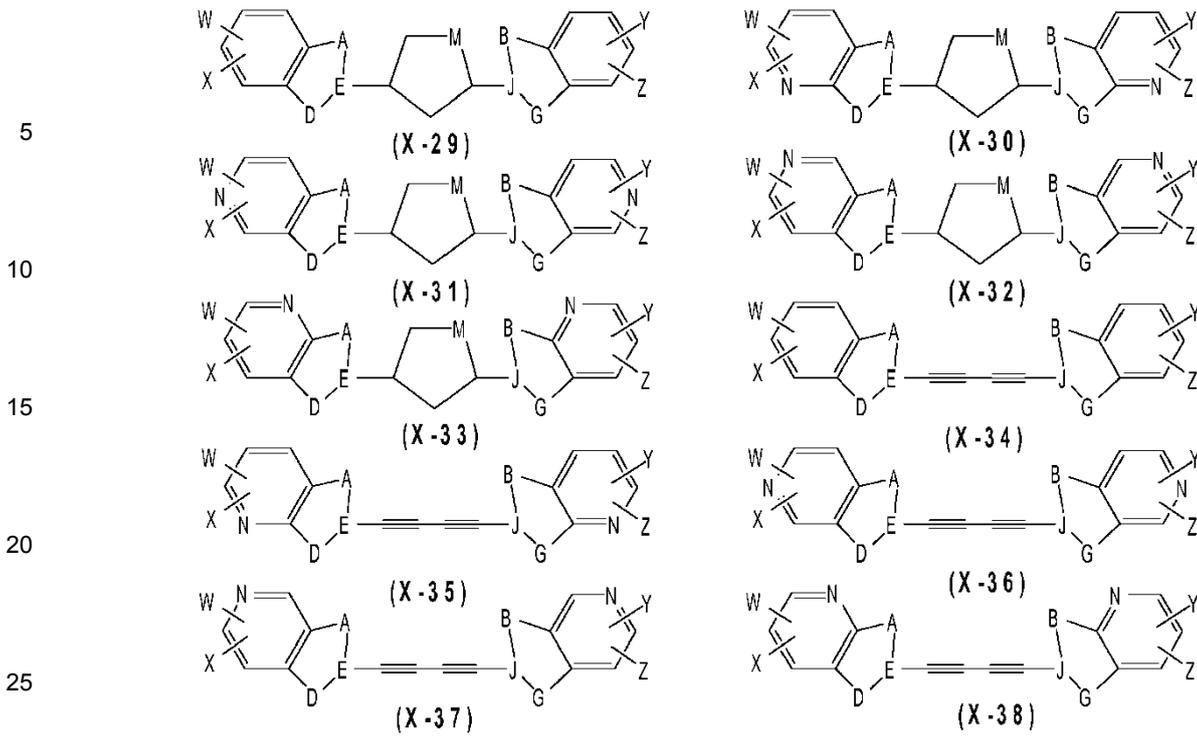
50 en la que

M, W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente;
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
A y B y -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente.

55 La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula X-29 a X-38, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

60

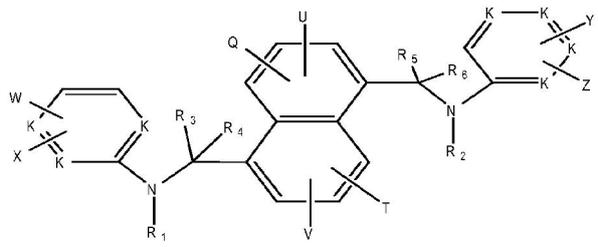
65



en la que

M, W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
 A y B y -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula XI o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



Fórmula XI

en la que

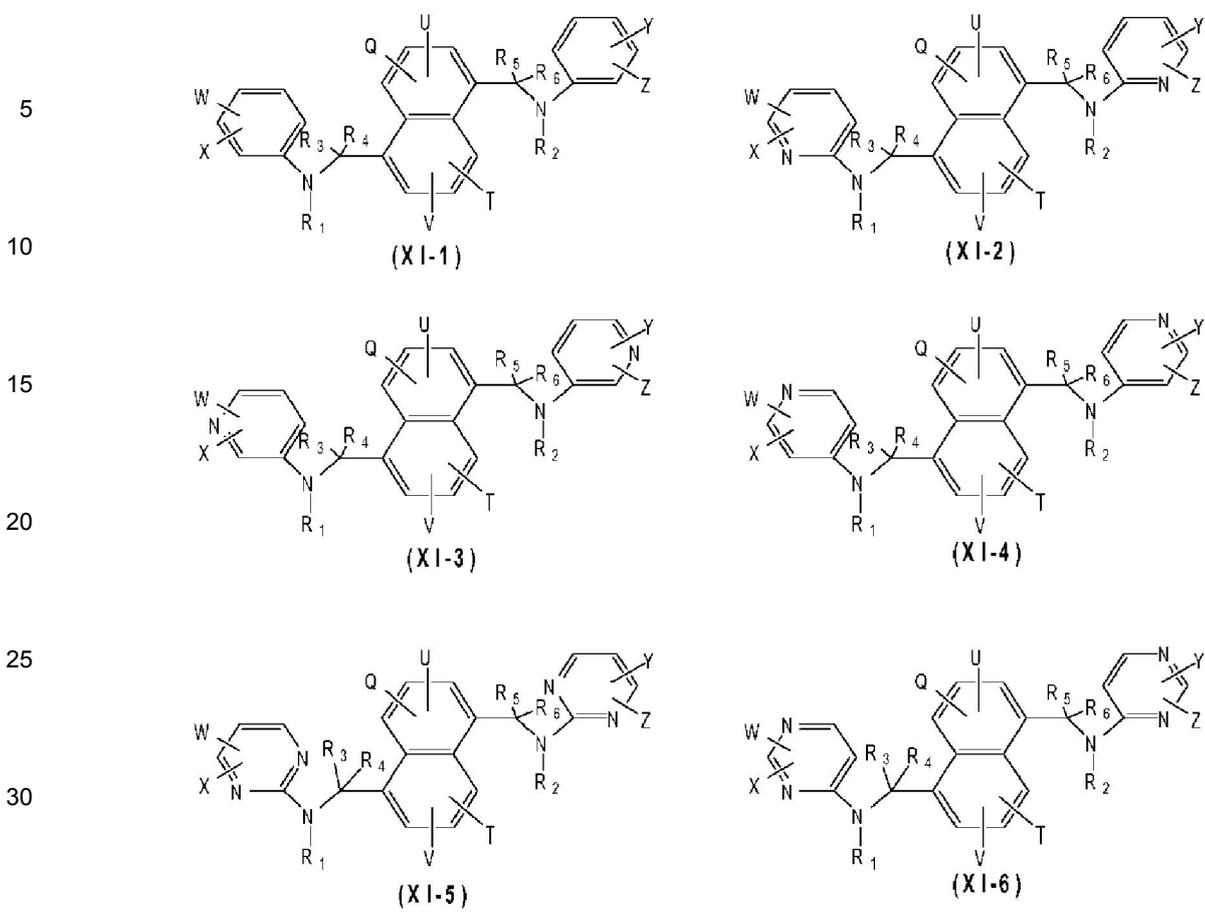
cada K es independientemente N o CH;
 Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

En una subrealización de Fórmula XI, Y y Z son cada uno hidrógeno. Como alternativa, W y X son cada uno hidrógeno. En aún otra subrealización, W, X, Y y Z son todos hidrógeno.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula XI-1 a XI-6, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

60

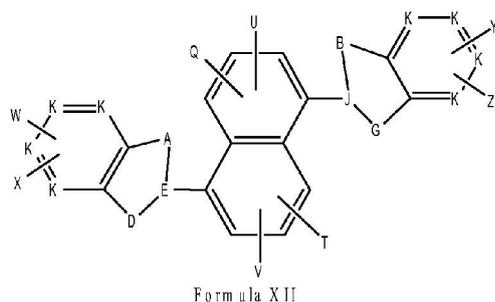
65



en la que

Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente; y
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula XII o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



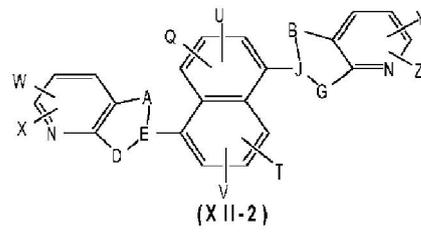
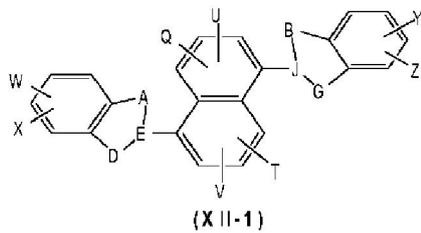
en la que

cada K es independientemente N o CH;
Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
A y B y -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente.

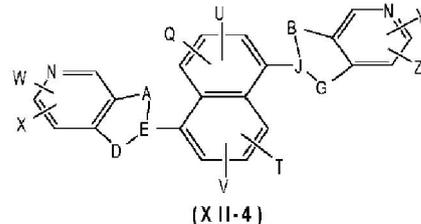
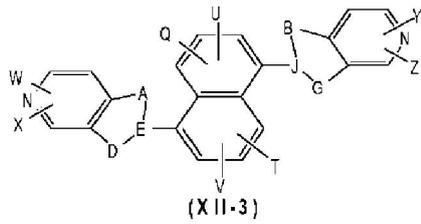
En una subrealización de Fórmula XII, Y y Z son cada uno hidrógeno. Como alternativa, W y X son cada uno hidrógeno. En aún otra subrealización, W, X, Y y Z son todos hidrógeno.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula XII-1 a XII-5, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

5



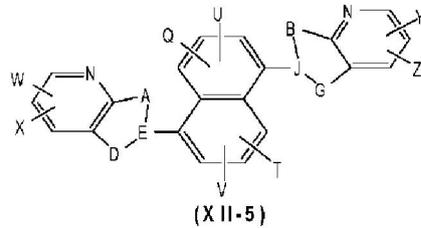
10



15

20

25



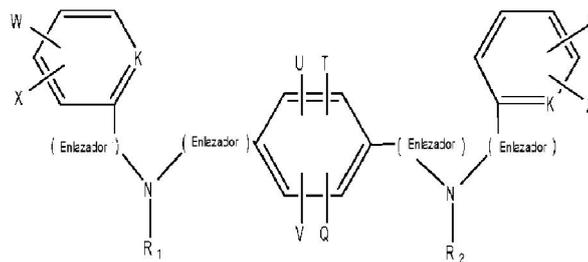
30

en la que

35 Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se han definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈ son como se ha definido anteriormente; y
 A y B y -D-E- y -G-J- son como se ha definido anteriormente.

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula XIII o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

40



45

50

Fórmula XIII

en la que

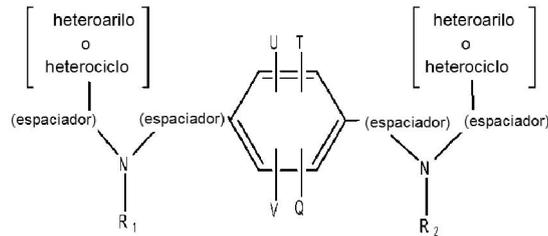
55 K, Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente; y
 "espaciador" es, de forma independiente, un enlace, alquilo C₁-C₅, alquenoilo C₂-C₅, alquinoilo C₂-C₅, alcoxi C₁-C₅,
 60 alquenoxi C₂-C₅ y alquinoxi C₂-C₅ de cadena lineal o ramificada, en el que el grupo alquilo puede estar sustituido
 por un heteroátomo (tal como N, O o S), por ejemplo -CH₂-OCH₂-, -CH₂CH₂-OCH₂-, -CH₂CH₂-OCH₂CH₂-, -
 CH₂-OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂-OCH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-OCH₂-, -CH₂CH₂CH₂-OCH₂CH₂-, -CH₂CH₂-
 OCH₂CH₂CH₂-, -(CH₂)_n-OH(CH₃)-(CH₂)_n-, CH₂-OH(CH₃)-O-CH₂-, -(CH₂)_n-, -(CH₂)_n-CO-, -(CH₂)_n-N-, -
 (CH₂)_n-O-, -(CH₂)_n-S-, -(CH₂O)-, -(OCH₂)-, -(SCH₂)-, -(CH₂S-), -(arilo-O)-, -(O-arilo)-, -(alquilo-O)-, -
 (O-alquilo)-, en la que n es, de forma independiente, 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10.

65

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula XIVa o XIVb o una sal o éster farmacéuticamente

aceptable del mismo:

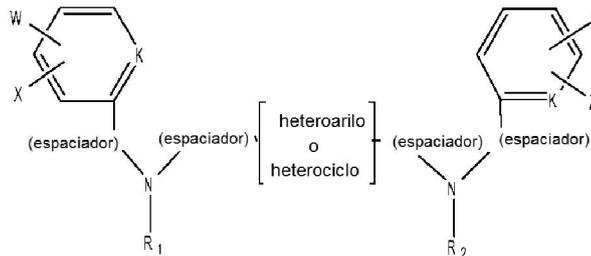
5



Fórmula XIV a

10

15



Fórmula XIV b

20

25

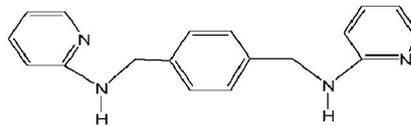
en la que

K, Q, T, U, V, W, X, Y y Z son como se ha definido anteriormente;
 R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ son como se ha definido anteriormente;
 "espaciador" es como se ha definido en lo que antecede; y
 "heterociclo" y "heteroaromático" son como se define en el presente documento.

30

En una realización particular, la composición farmacéutica utilizada en la invención comprende un compuesto de Fórmula XV, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

35



Fórmula XV

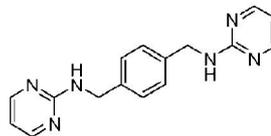
40

En una subrealización particular, la composición farmacéutica utilizada en la invención comprende un compuesto que es una sal de un compuesto de Fórmula XV, particularmente una sal de cloruro.

45

En otra realización particular, la composición farmacéutica utilizada en la invención comprende un compuesto de Fórmula XVI, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

50

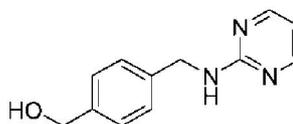


Fórmula XVI.

55

La divulgación proporciona también un compuesto de Fórmula XVII, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:

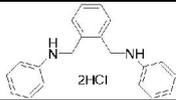
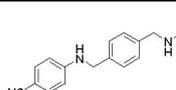
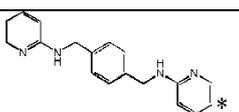
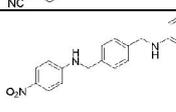
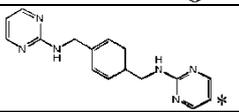
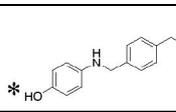
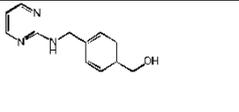
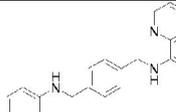
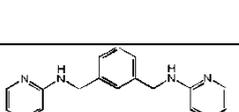
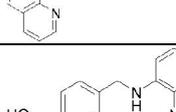
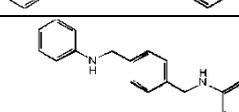
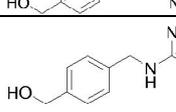
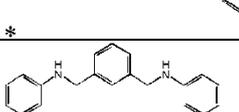
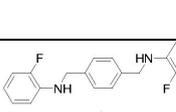
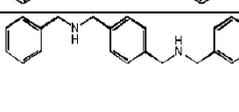
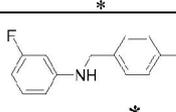
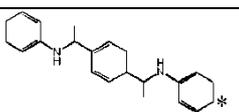
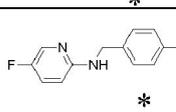
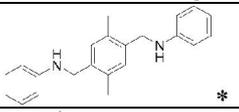
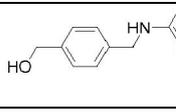
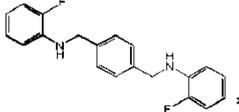
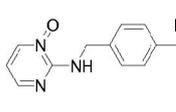
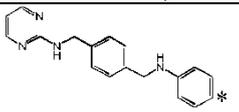
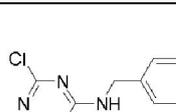
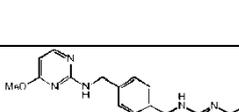
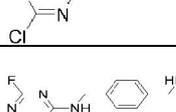
60



65

Fórmula XVII. La divulgación proporciona los siguientes compuestos. Los compuestos utilizados en la invención están marcados con un *:

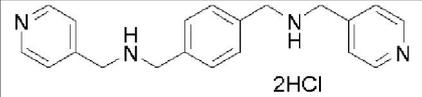
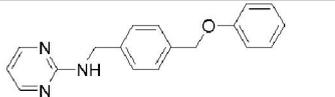
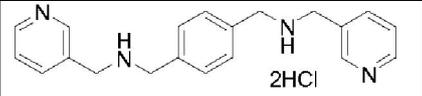
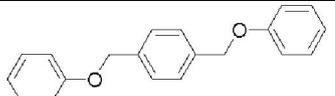
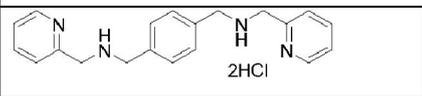
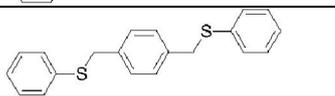
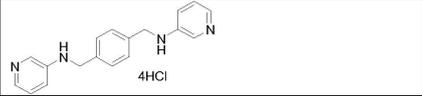
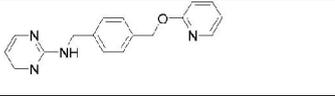
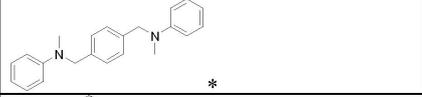
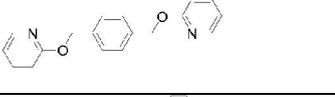
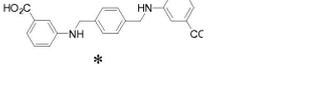
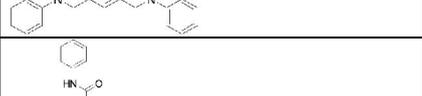
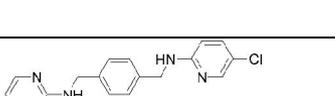
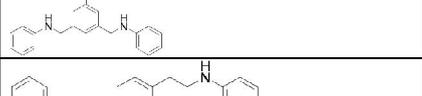
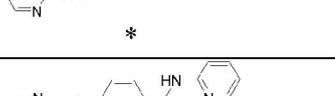
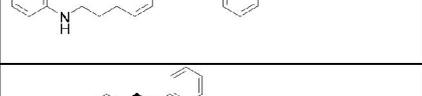
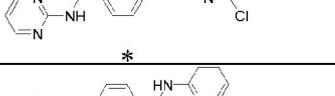
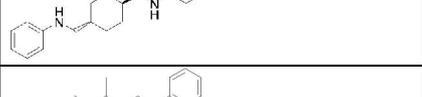
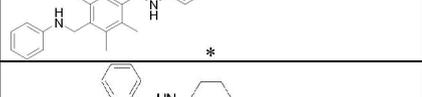
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65

Compuesto		Cl ₅₀ (nM) frente a SDF-1	Compuesto		Cl ₅₀ (nM) frente a SDF-1
TN-14003 (Ref)	MSX-207	< 1		MSX-176	> 100
AMD-3100 (Ref)	MSX-162	100		MSX-177	> 1000
	MSX-121	<10		MSX-178	> 1000
	MSX-122	<10		MSX-179	> 1000
	MSX-123	<10		MSX-180	ND
	MSX-134	<10		MSX-181	ND
	MSX-135	<10		MSX-182	ND
	MSX-146	<10		MSX-183	<10
	MSX-168	< 100		MSX-184	> 100
	MSX-169	< 100		MSX-185	< 100
	MSX-173	> 100		MSX-186	> 1000
	MSX-183	<10		MSX-189	> 1000
	MSX-195	10		MSX-190	10
	MSX-200	10		MSX-191	100

(Continua)

	MSX-205	1		MSX-192	1
	MSX-125	>10		MSX-193	1
	MSX-126	>1000		MSX-194	1
	MSX-127	>1000		MSX-196	100
	MSX-130	>1000		MSX-197	1
	MSX-133	>1000		MSX-198	<100
	MSX-137	>1000		MSX-199	ND
	MSX-138	>1000		MSX-201	1
	MSX-139	10		MSX-202	1
	MSX-140	10		MSX-203	1
	MSX-141	>1000		MSX-204	1000
	MSX-142	>1000		MSX-206	10
	MSX-156s	>1000		MSX-207	1
	MSX-158	>1000		MSX-208	100

(Continua)

5		MSX-159s	> 1000		MSX-209	10
10		MSX-160	> 1000		MSX-210	1000
10		MSX-161s	> 1000		MSX-211	1000
15		MSX-163	10		MSX-212	100
20		MSX-164	> 100		MSX-213	>1000
25		MSX-166	> 1000		MSX-214	100
30		MSX-167	> 100		MSX-219	10
35		MSX-170	< 100		MSX-221	1
40		MSX-171	> 1000		MSX-222	1
45		MSX-172	10			
50		MSX-174	> 100			
55		MSX-175	> 100			

Definiciones

El término alquilo, tal como se usa en el presente documento, a no ser que se especifique lo contrario, incluye, pero no se limita a los mismos, un hidrocarburo típicamente de C₁ a C₁₀ primario, secundario o terciario saturado, lineal, ramificado o cíclico e incluye específicamente metilo, trifluorometilo, etilo, propilo, isopropilo, ciclopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, pentilo, ciclopentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclohexilmetilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo y 2,3-dimetilbutilo. El término incluye, opcionalmente, grupos alquilo sustituidos. Los restos con los que puede estar sustituido el grupo alquilo se seleccionan del grupo que consiste en hidroxilo, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, desprotegidos o protegidos, según sea necesario, como conocen los expertos en la técnica, por ejemplo, como se enseña en Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

Siempre que se usan los términos "alquilo C₁-C₅", "alquenilo C₂-C₅", "alcoxi C₁-C₅", "alquenoxi C₂-C₅", "alquinilo C₂-C₅" y "alquinoxio C₂-C₅", se considera que incluyen, independientemente, cada miembro del grupo, de manera que, por ejemplo, alquilo C₁-C₅ incluye las funcionalidades alquilo C₁, C₂, C₃, C₄ y C₅ lineales, ramificados y, cuando sea necesario, cíclicos; alquenilo C₂-C₅ incluye las funcionalidades alquenilo C₂, C₃, C₄ y C₅ lineales, ramificados y,

cuando sea necesario, cíclicos; alcoxi C₁–C₅ incluye las funcionalidades alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄ y C₅ lineales, ramificados y, cuando sea necesario, cíclicos; alquenoxi C₂–C₅ incluye las funcionalidades alquenoxi C₂, C₃, C₄ y C₅ lineales, ramificados y, cuando sea necesario, cíclicos; alquinilo C₂–C₅ incluye alquinilo C₁, C₂, C₃, C₄ y C₅ lineales, ramificados y, cuando sea necesario, cíclicos; y alquinoxí C₂–C₅ incluye las funcionalidades alquinoxí C₂, C₃, C₄ y C₅ lineales, ramificados y, cuando sea necesario, cíclicos.

El término alquilo inferior, tal como se utiliza en el presente documento, y, a menos que se especifique lo contrario, incluye un grupo alquilo de C₁ a C₄ saturado lineal, ramificado o, si es apropiado, cíclico (por ejemplo, ciclopropilo), que incluye, opcionalmente, formas sustituidas. A menos que se indique específicamente de otro modo en la presente solicitud, cuando alquilo es un resto adecuado, es preferente alquilo inferior. De forma similar, cuando alquilo o alquilo inferior es un resto adecuado, es preferente alquilo o alquilo inferior no sustituido.

El término alquilamino o arilamino se refiere a un grupo amino que tiene uno o dos sustituyentes alquilo o arilo, respectivamente.

El término "protegido" tal como se usa en el presente documento y, a menos que se defina lo contrario, se refiere a un grupo que se añade a un átomo de oxígeno, nitrógeno o fósforo para evitar su reacción posterior o para otros fines. Los expertos en la materia de la síntesis orgánica conocen una amplia variedad de grupos protectores de oxígeno y nitrógeno.

El término arilo, tal como se utiliza en el presente documento, y a menos que se especifique lo contrario, se refiere a fenilo, bifenilo o naftilo y, preferiblemente, fenilo. El término incluye tanto restos sustituidos como no sustituidos. El grupo arilo puede estar sustituido por cualquier sustituyente deseado que no afecta de forma adversa a las propiedades biológicas clave, incluyendo, pero sin limitaciones a los mismos, restos seleccionados de entre el grupo que consiste en hidroxilo, tiol, amino, alquilamino, arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, halógeno (F, Cl, I, Br), carboxi, éster, acilo, alquilo, alquenilo, alquinilo, sulfato, ácido fosfórico, ácido fosfónico, fosfato o fosfonato, desprotegidos o protegidos, según sea necesario, como conocen los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene et al., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Segunda Edición, 1991.

El término alcarilo o alquilarilo se refiere a un grupo alquilo con un sustituyente arilo. El término aralquilo o arilalquilo se refiere a un grupo arilo con un sustituyente alquilo.

El término halógeno, como se usa en el presente documento, incluye cloro, bromo, yodo y flúor.

El término acilo se refiere a un éster de ácido carboxílico en el que el resto no carbonilo del grupo éster se selecciona de alquilo lineal, ramificado o cíclico o alquilo inferior, alcoxialquilo, incluyendo metoximetilo, aralquilo, incluyendo bencilo, ariloxialquilo, tal como fenoximetilo, arilo, incluyendo fenilo opcionalmente sustituido con halógeno, alquilo C₁ a C₄ o alcoxi C₁ a C₄, ésteres de sulfonato, tales como sulfonilalquilo o sulfonilaralquilo, incluyendo metanosulfonilo, el monoéster, diéster o triéster de trifosfato, tritilo o monometoxitritilo, bencilo sustituido, trialquilsililo (por ejemplo dimetil-t-butilsililo) o difenilmetilsililo. Los grupos arilo en los ésteres comprenden óptimamente un grupo fenilo. El término "acilo inferior" se refiere a un grupo acilo en el que el resto no carbonilo es alquilo inferior.

La expresión "sal o éster farmacéuticamente aceptable" se utiliza a lo largo de toda la memoria descriptiva para describir cualquier forma farmacéuticamente aceptable (tal como un éster, éster de fosfato, sal de un éster o un grupo relacionado) de un compuesto que, tras la administración a un paciente, proporciona el compuesto descrito en la memoria descriptiva. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de bases y ácidos inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido málico, ácido maleico, ácido succínico, ácido tartárico, ácido cítrico y similares. Las sales adecuadas incluyen las derivadas de metales alcalinos, tales como potasio y sodio, metales alcalinotérreos, tales como calcio y magnesio, entre muchos otros ácidos bien conocidos en la materia.

El término "heterocíclico" se refiere a un grupo cíclico no aromático que puede estar parcial o totalmente saturado y en el que hay al menos un heteroátomo, tal como oxígeno, azufre, nitrógeno o fósforo en el anillo. El término heteroarilo o heteroaromático, tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a un aromático que incluye al menos un azufre, oxígeno, nitrógeno o fósforo en el anillo aromático. Ejemplos no limitantes de heterocíclicos y heteroaromáticos son pirrolidinilo, tetrahidrofurilo, piperazinilo, piperidinilo, morfolino, tiomorfolino, tetrahidropiranilo, imidazolilo, pirrolinilo, pirazolinilo, indolinilo, dioxolanilo o 1,4-dioxanilo, aziridinilo, furilo, furanilo, piridilo, pirimidinilo, benzoxazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,3,4-tiadiazol, indazolilo, 1,3,5-triazinilo, tienilo, tetrazolilo, benzofuranilo, quinolilo, isoquinolilo, benzotienilo, isobenzofurilo, indolilo, Isoindolilo, bencimidazolilo, purina, carbazolilo, oxazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isooxazolilo, pirrolilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, xantinilo, hipoxantinilo, pirazol, 1,2,3-triazol, 2,4-triazol, 1,2,3-oxadiazol, tiазina, piridazina, benzotiofenilo, isopirrol, tiofeno, pirazina o pteridinilo, en los que dicho grupo heteroarilo o heterocíclico puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, haloalquilo, alquilo, alcoxi, hidroxilo, derivados de carboxilo, amido, hidroxilo, acilo, amino, alquilamino, dialquilamino,

arilamino, alcoxi, ariloxi, nitro, ciano, ácido sulfónico, sulfato, ácido fofónico, fosfato o fosfonato, desprotegidos orotegidos, según sea necesario, tal como conocen los expertos en la materia, por ejemplo, como se enseña en Greene, et al., "Protective Groups in Organic Synthesis," John Wiley and Sons, Segunda edición, 1991. Los heterociclos y los grupos heteraromáticos incluyen purinas y pirimidinas.

Grupos de oxígeno y nitrógeno funcionales en el grupo heteroarilo pueden protegerse según sea necesario o se desee. Los grupos protectores adecuados son bien conocidos por los expertos en la técnica, e incluyen trimetilsililo, dimetilhexilsililo, *t*-butildimetilsililo, y *t*-butildifenilsililo, tritilo, o tritilo sustituido, grupos alquilo, grupos acilo tales como acetilo y propionilo, metanosulfonilo y *p*-toluenosulfonilo.

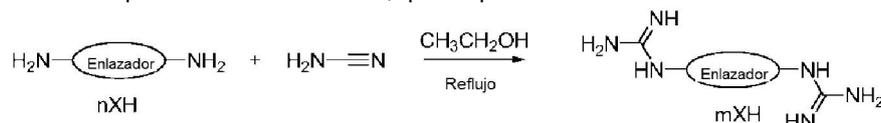
El término purina o pirimidina incluye, pero sin limitaciones, adenina, N⁶-alquilpurinas, N⁶-acilpurinas (en las que acilo es C(O)(alquilo, arilo, alquilarilo o arilalquilo), N⁶-bencilpurina, N⁶-halopurina, N⁶-vinilpurina, purina N⁶-acetilénica, N⁶-acilpurina, N⁶-hidroxialquilpurina, N⁶-tioalquilpurina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, timina, citosina, 5-fluorocitosina, 5-metilcitosina, 6-azapirimidina, incluyendo 6-azacitosina, 2- y/o 4-mercaptopirimidina, uracilo, 5-halouracilo, incluyendo 5-fluorouracilo, C⁵-alquilpirimidinas, C⁵-bencilpirimidinas, C⁵-halopirimidinas, C⁵-vinilpirimidina, pirimidina C⁵-acetilénica, C⁵-acilpirimidina, C⁵-hidroxialquilpurina, C⁵-amidopirimidina, C⁵-cianopirimidina, C⁵-nitropirimidina, C⁵-amino-pirimidina, N²-alquilpurinas, N²-alquil-6-tiopurinas, 5-azacitidinilo, 5-azauracililo, triazolopiridinilo, imidazolopiridinilo, pirrolpirimidinilo, y pirazolopirimidinilo. Las bases de purina incluyen, entre otras, guanina, adenina, hipoxantina, 2,6-diaminopurina, y 6-cloropurina.

Procesos para la preparación de compuestos activos

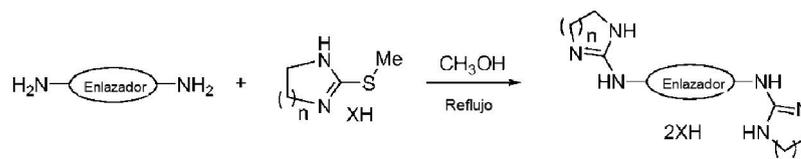
Métodos generales. Los espectros de RMN de ¹H o RMN de ¹³C se registraron en espectrómetro de INOVA de 400 MHz o de 100 MHz o espectrómetro INOVA 150 MHz o 600 MHz. Los espectros obtenidos se referenciaron con respecto al pico de disolvente residual. Se registraron en cloroformo deuterado, dimetilsulfóxido-*d*₆, óxido de deuterio o acetona-*d*₆. Los puntos de fusión se midieron en un aparato de punto de fusión capilar Thomas Hoover y no se corrigieron. Los espectros de masas de EI de baja resolución se registraron en un espectrómetro JEOL. El análisis de los elementos lo realizó Atlantic Microlab (Norcross, GA). La cromatografía en columna instantánea se realizó usando gel de sílice 60 de Scientific Absorbent Incorporated. La cromatografía de capa fina (TLC) analítica se realizó sobre placas reforzadas de vidrio recubiertas previamente de Scientific Adsorbents Incorporated (gel de sílice 60 F₂₅₄). Las placas se visualizaron usando vapores ultravioleta o de yodo o ácido fosfomolibdico (PMA).

Se utilizaron seis métodos diferentes para preparar los compuestos de la divulgación y los datos de caracterización se enumeraron en la Tabla 1.

Método A: Adición nucleofílica entre aminas y cianamidas. Este método se realiza de acuerdo con un procedimiento bibliográfico modificado (Braun, et al. (1938) J. Am. Chem. Soc. 3: 146–149). Se agitaron 1,0 eq. de diamina dihidrohaluro y 3,0 eq. de cianamida en etanol absoluto juntos a reflujo durante horas. El disolvente se eliminó a presión reductora para obtener la sal bruta, que se purificó mediante recristalización en metanol.

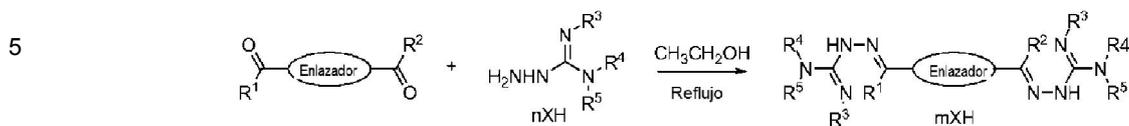


Método B: Adición-eliminación entre aminas y derivados de mercapto metilo. Este método se realiza de forma similar a un procedimiento bibliográfico (Linton, et al. (2001) J. Org. Chem. 66(22): 7313–7319). Se disolvieron 1,0 eq. de diamina y 2,0 eq. de derivados de hidrohaluro de mercaptometilo en metanol. Se fijó un condensador equipado con una trampa de NaOH en la parte superior. Después de someter a reflujo durante horas, la solución se redujo a un volumen mínimo a presión reducida. Se añadió etilo para producir precipitado blanco. Este se recristalizó en metanol caliente para dar producto puro.



Método C: Condensación entre aldehídos/cetonas y amino guanidinas para dar derivados de guanilhidrozoa. Este método se modifica a partir del procedimiento de la literatura (Murdock, et al. (1982) J. Med. Chem. 25:505–518). Una mezcla de 1,0 eq. de dialdehído/cetona y 2,0 eq. de hidrohaluros de aminoguanidina en

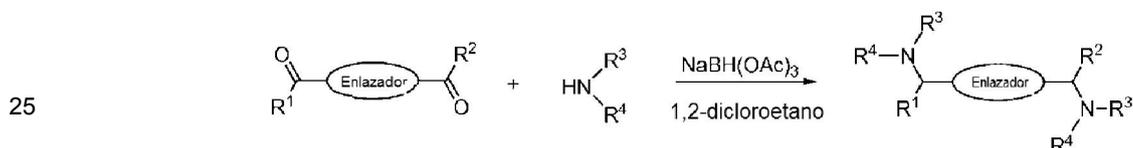
etanol se calentó a reflujo durante horas.. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se filtró para dar los hidrohaleuros de guanilhidroazona.



Método D: Aminación reductora entre aldehídos/cetonas y aminas (Abdel-Magid, et al. (1996) J. Org. Chem. 61:3849–3862). Se mezclaron 1.0 eq. de dialdehídos o cetonas y 2.0 eq. de aminas en 1, 2-dicloroetano y, después, se trataron con 3.0 eq. de triacetoxiborohidruro de sodio (en reacciones de cetonas también se puede añadir 1.0-2.0 mol de ácido acético). La mezcla se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de argón o nitrógeno durante horas hasta la desaparición de los reactivos en placas de TLC. La mezcla de reacción se inactivó añadiendo NaOH 1N y el producto se extrajo con éter etílico, se lavó con salmuera y se secó con MgSO₄.anhidro. El disolvente se evaporó para dar la base bruta libre, que se pudo purificar mediante cromatografía. La base libre se disolvió en hidrocloreuro etanólico o ácido tartárico para dar las sales que habitualmente pueden recristalizar en MeOH/Et₂O.

15

20

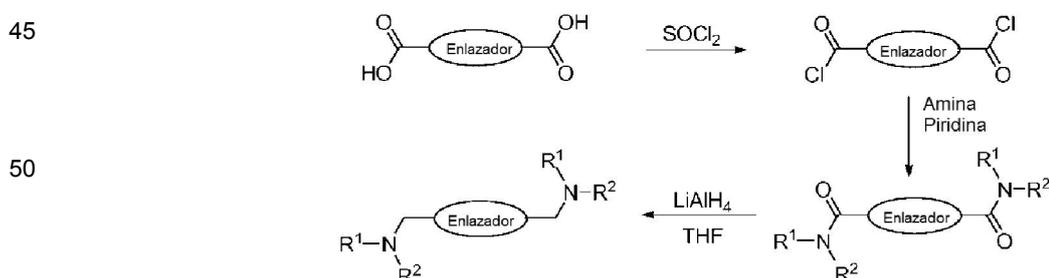


Método E: Reducción de amidas (Micovic y Mihailovic (1953) J. Org. Chem. 18:1190). Las amidas pueden prepararse a partir del correspondiente ácido carboxílico o cloruros carboxílicos. Una mezcla de ácido carboxílico y cloruro de tionilo se calentó a reflujo durante horas en un sistema anhidro con un condensador equipado con una trampa de NaOH en la parte superior. El exceso de cloruro de tionilo se eliminó a presión reducida para obtener el cloruro de carboxilo. El cloruro de carboxilo se disolvió en diclorometano después de la adición de 2.0 eq. de amina y 3 eq. de piridina. La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta la desaparición de los reactivos en las placas de TLC. El disolvente se eliminó a presión reducida para obtener las amidas brutas que se pueden purificar mediante cromatografía.

35

La mezcla de 1 eq. de amida y 1,9 eq. de LiAlH₄ en THF se calentó a reflujo hasta la desaparición de la amida de las placas de TLC. A continuación, la solución se inactivó con la adición de agua y 15 % de NaOH acuoso como se describe en la lit. 5 y se extrajo con éter etílico, se secó sobre MgSO₄. La eliminación del disolvente dio el producto de amina libre que se puede purificar mediante cromatografía. La base libre se disolvió en hidrocloreuro etanólico o ácido tartárico para dar las sales que habitualmente pueden recristalizar en MeOH/Et₂O.

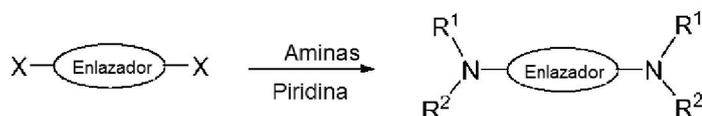
40



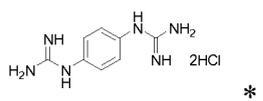
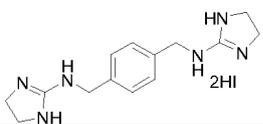
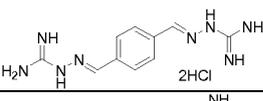
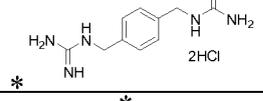
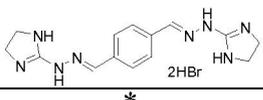
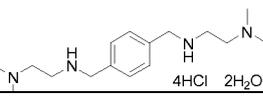
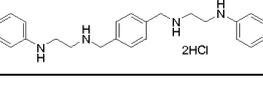
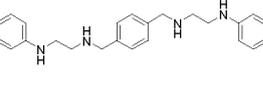
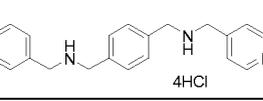
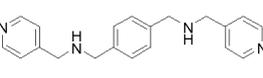
Método F: Sustitución nucleofílica de haluros con aminas. Una mezcla de 1.0 eq. de haluros, 2.0 eq. de aminas y 3 eq. de piridina en etanol se sometió a reflujo durante horas hasta la desaparición de los reactivos. La solución se condensó y se extrajo con éter etílico, se lavó con salmuera, se secó con MgSO₄. La eliminación del disolvente dio el producto de amina libre que se puede purificar mediante cromatografía. La base libre se disolvió en hidrocloreuro etanólico o ácido tartárico para dar las sales que habitualmente pueden recristalizar en MeOH/Et₂O.

55

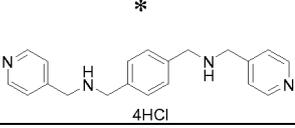
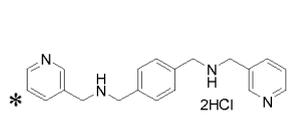
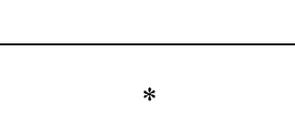
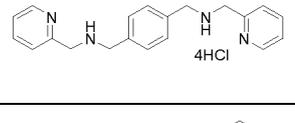
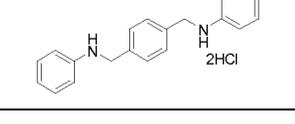
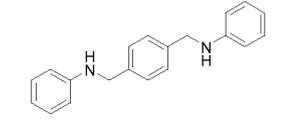
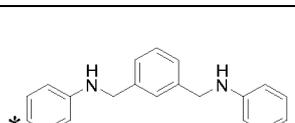
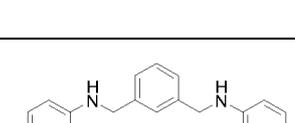
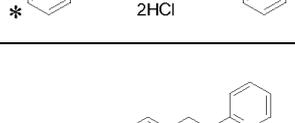
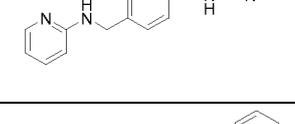
60



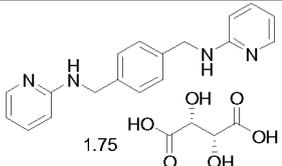
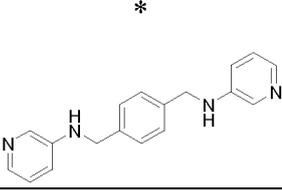
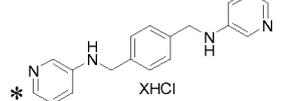
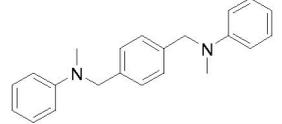
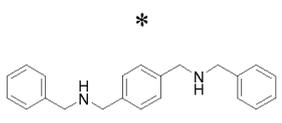
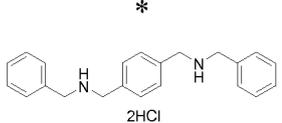
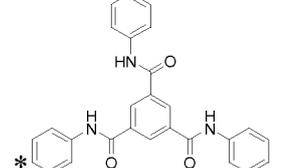
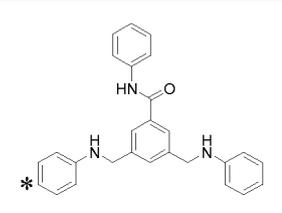
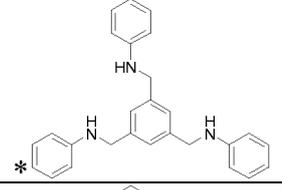
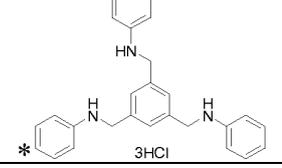
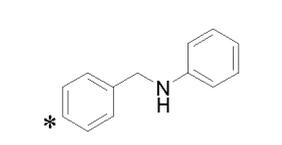
Los compuestos marcados con * son para fines de referencia

Tabla 1. DATOS DE CARACTERIZACIÓN PARA LOS COMPUESTOS PREPARADOS					
Entrada	Estructura	RMN ¹ H/RMN ¹³ C	P.f. (°C)	Análisis de elementos hallado (calc.)	MS (EI ⁺): m/z (M ⁺) Hallado (calc.)
WZ1S		D ₂ O: 600 Mz 1H: 7,40 (4H, s) 13C : 159,019.136,364, 129,981	302–304 (°C)	C ₈ H ₁₄ Cl ₂ N ₆ C: 36,34 (36,24); H: 5,34 (5,32); N: 31,76 (31,70) Cl: 26,70 (26,74)	
WZ3S		DMSO: 400 Mz 8,66 (2H, s); 7,6–8,6 (4H, br); 7,31 (4H, s); 4,36 (4H, s); 3,60 (8H, s) 13C: 159,31, 136,50, 127,53, 45,06, 42,54	294–296 (°C)	C ₁₄ H ₂₂ I ₂ N ₆ C: 32,06 (31,84) H: 4,35 (4,20) N: 15,77 (15,91)	
WZ4S		DMSO: 400 Mz 1H: 12,28 (2H, s); 8,21 (2H, s); 7,94 (4H, s); 7,60–8,20 (8H, br) 13C: 155,52, 145,98, 135,18, 127,84	316–318 (°C)	C ₁₀ H ₁₆ Cl ₂ N ₈ ·0,7H ₂ O C: 36,07 (36,20); H: 5,23 (5,29); N: 33,42 (33,77); Cl: 21,11 (21,37)	
WZ5S		DMSO: 400 Mz 1H: 8,08 (2H, s); 7,32 (4H, s); 6,85–7,71 (8H, br); 4,37 (4H, s) 13C: 157,12, 136,61, 127,53, 43,65	278–281 (°C)		
WZ6S		DMSO: 400 Mz 1H: 12,39 (2H, s); 8,3–9,2 (4H, br); 8,22 (2H, s); 7,92 (4H, s); 3,75 (8H, s) 13C: 195,31, 136,50, 127,53, 45,06, 42,54	349–352 (°C)	C ₁₄ H ₂₀ Br ₂ N ₈ C: 41,19 (40,96) H: 6,35 (6,19) N: 28,32 (28,66)	
WZ7S		D ₂ O: 1H (600 MHz): 7,58 (4H, s); 4,37 (4H, s), 3,58 (8H, s); 2,98 (12H, s) 13C (400 Mz): 131,95, 130,81, 52,45, 51,30, 43,45, 41,45	250–252 (°C)	C ₁₆ H ₃₈ Cl ₄ N ₄ O ₂ C: 41,75 (41,83) H: 8,32 (8,26) N: 12,17 (11,92)	
WZ8S		D ₂ O: 400 Mz 1H: 7,45 (4H, s); 7,24 (4H, t, J = 7,2 Hz); 6,82 (2H, t, J = 7,2 Hz); 6,73 (4H, d, J = 7,2 Hz); 4,27 (4H, s); 3,47 (4H, t, J = 6,2 Hz); 3,24 (4H, t, J = 6,2 Hz)	320–322 (°C)	C ₂₄ H ₃₂ Cl ₂ N ₄ C: 64,42 (64,32) H: 7,21 (7,21) N: 12,52 (12,30)	
WZ8		CDCI ₃ : 1H (600 MHz): 7,29 (4H, s); 7,18 (4H, t, J = 5,2 Hz); 6,71 (2H, t, J = 4,8 Hz); 6,64 (4H, d, J = 6 Hz), 3,81 (4H, s); 3,23 (4H, t, J = 3,6 Hz); 2,91 (4H, t, J = 3,6 Hz); 4,12 (2H, br) 13C (400 Mz): 148,64; 139,18; 129,38; 128,36; 117,53; 113,13; 53,49; 48,17; 43,65	42–43		
WZ9S		D ₂ O: 400 Mz 1H: 8,87 (4H, d, J = 7,2 Hz); 8,12 (4H, d, J = 7,2 Hz); 7,63 (4H,); 4,66 (4H,); 4,48 (4H, s) 13C: 151,21; 142,45; 131,84; 131,18; 127,47; 51,35; 49,03	244–246 (°C)	C ₂₀ H ₂₆ Cl ₄ N ₄ ·0,7H ₂ O C: 50,60 (50,37) H: 5,74 (5,79) N: 11,49 (11,75)	
WZ9		CDCI ₃ : 1H (600 Mz): 8,55 (4H, d, J = 5,4 Hz); 7,32 (4H, s); 7,30 (4H, d, J = 5,4 Hz); 3,83 (4H,); 3,81 (4H, s); 1,73 (2H, s) 13C (400 Mz): 149,73; 149,38; 138,72; 128,21; 122,93; 52,84; 51,72			

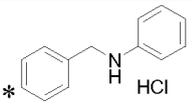
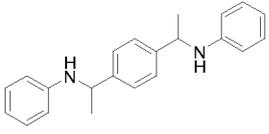
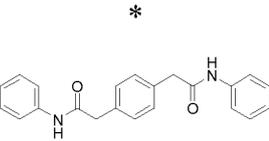
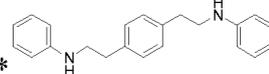
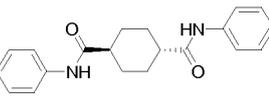
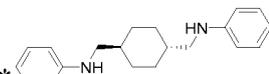
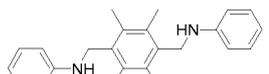
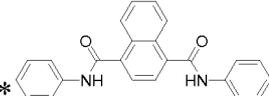
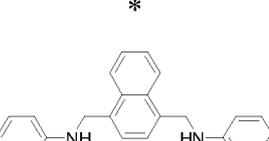
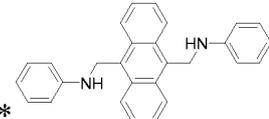
ES 2 634 939 T3

WZ29 S		D ₂ O: 600 Mz 1H: 8,87 (4H, d, J = 7,2 Hz); 8,12 (4H, d, J = 7,2 Hz); 7,63 (4H, s); 4,66 (4H, s); 4,48 (4H, s)		C ₂₀ H ₂₆ Cl ₄ N ₄ ·0,7H ₂ O C: 50,57 (50,37) H: 5,70 (5,79) N: 11,55 (11,75)	
WZ10 S		D ₂ O: 1H: 600 MHz 8,61 (2H, dd, J = 6 Hz, 1,2 Hz); 8,60 (2H, d, J = 2,4 Hz); 7,99 (2H, dt, J = 7,8 Hz, 1,8 Hz); 7,56 (6H, m); 4,39 (4H, s); 4,37 (4H, s) 13C: 400 MHz 148,85; 149,82; 139,26; 132,13; 130,81; 127,48; 124,83; 50,48; 48,15	318– 320 (°C)	C ₂₀ H ₂₄ Cl ₂ N ₄ C: 60,45 (61,38) H: 6,17 (6,18) N: 13,89 (14,32)	
WZ11 S		D ₂ O: 1H: 8,76 (2H, d, J = 4,8 Hz); 8,35 (2H, dt, J = 8 Hz, J = 1,2 Hz); 7,91 (2H, d, J = 8 Hz); 7,86 (2H, t, J = 6,4 Hz); 4,62 (4H, s); 4,47 (4H, s) 13C: 146,12; 145,53; 144,95; 131,84; 131,07; 127,47; 127,26; 51,18; 47,91	236– 238 (°C)	C ₂₀ H ₂₆ Cl ₄ N ₄ ·0,5H ₂ O 0,2CH ₃ COOC H ₂ CH ₃ C: 50,59 (50,89) H: 6,08 (5,87) N: 11,46 (11,41)	
WZ13 S		DMSO–D ₂ O: 400 Mz 1H: 7,35 (4H, s), 7,30 (4H, m), 7,10 (6H, m), 4,41 (4H, s) 13C: 137,85, 133,27, 129,88, 129,46, 126,58, 121,70, 51,82			
WZ13		CDCl ₃ : 400 Mz 1H: 7,38 (4H, s); 7,22 (4H, t, J = 7,6 Hz); 6,76 (2H, t, J = 7,6 Hz); 7,67 (4H, d, J = 7,6 Hz); 4,35 (4H, s); 4,06 (2H, br) 13C: 148,28, 138,65, 129,46, 127,98, 117,78, 113,03, 48,20	126– 127		
WZ14		CDCl ₃ : 400 Mz 1H: 7,43 (1H, s); 7,36 (3H, m); 7,23 (4H, m); 6,78 (2H, t, J = 7,7 Hz); 6,68 (4H, d, J = 7,7 Hz); 4,07 (2H, s) 13C: 148,26, 140,09, 129,44, 129,03, 126,74, 126,54, 117,77, 113,05, 48,42			288,5 (288,4)
WZ14 S		D ₂ O: 400 Mz 1H: 7,49 (6H, m); 7,37 (3H, m) 7,21 (4H, m); 7,15 (1H, s); 4,59 (4H, s) 13C: 133,95, 132,22, 131,68, 131,06, 130,32, 129,86, 122,93, 54,6			
WZZL 811		DMSO: 400 Mz 1H: 7,93 (2H, dd, J = 4,8 Hz, 1,2 Hz); 7,34 (2H, td, J = 12,8 Hz, 2 Hz); 7,25 (4H, s); 6,96 (2H, t, J = 6 Hz), 6,45 (4H, m); 4,41 (4H, d, J = 6 Hz) 13C: 158,66, 147,53, 138,84, 136,60, 127,11, 111,67, 108,11, 43,93	192– 194		290,5 (290,4)
WZZL 811S		D ₂ O: 400 Mz 1H: 7,89 (2H, td, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz); 7,79 (2H, d, J = 6,4 Hz); 7,43 (4H, s); 7,02 (2H, d, J = 8,4 Hz); 6,90 (2H, t, J = 6,4 Hz);		C ₁₈ H ₁₈ N ₄ ·2HCl C: 59,28 (59,51) H: 5,44 (5,55) N: 15,19 (15,4) Cl: 19,73 (19,52)	
WZZL 811TS		DMSO: 1H (600 Mz): 9,07 (2H, br), 7,95 (4H, m); 7,49 (4H, d, J = 8,4 Hz); 7,40 (4H, s); 7,11 (6H, m); 6,90 (2H, t, J = 6 Hz); 4,58 (4H, d, J = 5,4 Hz); 3,68 (2H, br) 2,84 (4H, S) 13C (400 Mz): 152,56, 145,40, 143,49, 137,82, 136,26, 135,88, 128,12, 127,93, 125,48, 112,42, 44,56, 20,78			

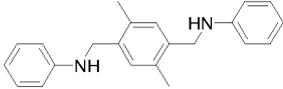
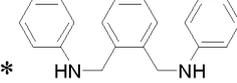
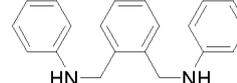
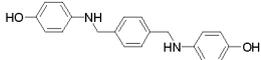
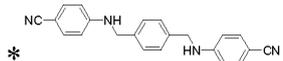
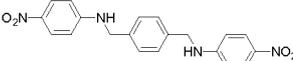
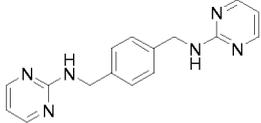
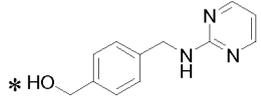
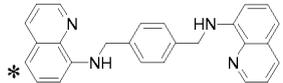
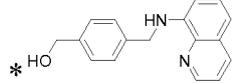
ES 2 634 939 T3

WZZL 811LT R		D2O: 400 Mz 1H: 7,88 (2H, t, J = 9,2 Hz); 7,78 (2H, d, J = 6,4 Hz); 7,42 (4H, s); 7,02 (2H, d, J = 9,2 Hz); 6,89 (2H, t, J = 6,4 Hz); 4,62 (4H, s); 4,45 (3H, s) 13C: 173,18, 158,52, 147,25, 138,78, 136,79, 127,14, 111,69, 108,23, 72,16, 43,94		C ₁₈ H ₁₈ N ₄ ,1.75 C ₄ H ₆ O ₆ C: 53,51 (54,3) H: 5,35 (5,19) N: 10,11 (10,13)	
WZ17		DMSO 1H (600 Mz): 7,96 (2H, D, J = 3 Hz); 7,73 (2H, dd, J = 3 Hz, 1,2 Hz); 7,32 (4H, s); 7,02 (2H, dd, J = 6 Hz, 4,2 Hz); 6,86 (2 Hz, dq, J = 6 Hz, 4,2 Hz, 1,8 Hz); 6,46 (2H, t, 6 Hz); 6,25 (4H, d, J = 6 Hz); 13C (400 Mz): 145,30, 138,79, 137,57, 136,17, 128,00, 124,21, 118,39, 46,42,			290,4 (290,4)
WZ17 S		D2O: 600 Mz 1H: 7,92 (4H, m); 7,67 (4H, m); 7,42 (4H, s); 4,49 (4H, s) 13C: 147,21, 136,80, 128,30, 128,25, 127,85, 127,16, 124,26, 45,73			
WZ18		CDCl ₃ : 400 Mz 1H: 7,24 (4H, m); 7,19 (4H, s); 6,75 (4H, m); 4,53 (4H, s); 3,02 (6H, s) 13C: 149,90, 137,83, 129,35, 127,16, 116,69, 112,52, 56,53, 38,69			
WZ19		DMSO 1H (600 Mz): 7,32 (8H, m); 7,28 (4H, s); 7,22 (2H, tt, J = 7,2 Hz, 1,2 Hz); 3,66 (4H, s); 3,65 (4H, s); 2,53 (2H, s) 13C (400 Mz): 140,44, 139,12, 128,49, 128,33, 128,26, 127,04, 53,24, 53,00			
WZ19 S		DMSO : 400 Mz 1H: 9,66 (4H, s); 7,59 (4H, s); 7,54 (4H, m); 7,43 (6H, m); 4,17 (4H, s); 4,13 (4H, s)			
WZ20		DMSO 1H (600 Mz): 10,60 (3H, s); 8,71 (3H, s); 7,83 (6H, d, J = 7,8 Hz); 7,40 (6H, t, J = 7,8 Hz); 7,15 (3H, t, J = 7,2 Hz); 13C (400 Mz): 164,54, 138,94, 135,50, 129,79, 128,75, 124,00, 120,41	318– 320		
WZ21		CDCl ₃ : 400 Mz 1H: 7,79 (3H, s); 7,62 (2H, d, J = 7,8 Hz); 7,58 (1H, s); 7,38 (2H, t, J = 7,8 Hz); 7,18 (5H, m); 6,75 (2H, td, J = 7,8 Hz, 1,2 Hz); 6,64 (4H, d, J = 6,6 Hz); 4,41 (4H, s) 13C: 165,97, 147,92, 141,07, 138,00, 135,79, 129,80, 129,46, 129,18, 125,03, 124,78, 120,52, 118,02, 113,15,48,04			407,6 (407,5)
WZ22		CDCl ₃ : 400 Mz 1H: 7,31 (3H, s); 7,18 (6H, m); 6,74 (3H, tt, J = 7,2 Hz, 0,8 Hz); 6,63 (6H, dm, J = 7,2 Hz); 4,32 (6H, s); 4,03 (3H, br) 13C: 148,24, 140,60, 129,44, 125,66, 117,84, 113,10, 48,42			393,5 (393,5)
WZ22 S		D2O: 400 Mz 1H: 7,41 (9H, m); 7,16 (3H, s); 6,98 (6H, m); 4,51 (6H, S)			
WZ23		CDCl ₃ : 1H (600 Mz): 7,41 (4H, m); 7,32 (1H, t, J = 7,2 Hz); 7,22 (2H, t, J = 7,2 Hz); 6,76 (1H, td, J = 7,2 Hz, 1,2 Hz); 6,68 (2H, d, J = 7,2 Hz); 4,37 (2H, s); 4,06 (1H, br) 13C (400 Mz): 148,33, 139,62, 129,44, 128,81, 127,68, 127,39, 117,72, 113,01,48,46	34–35		

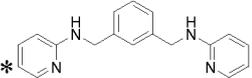
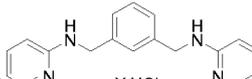
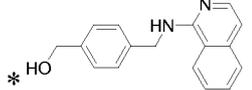
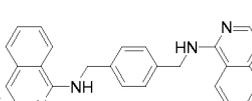
ES 2 634 939 T3

WZ23 S		CDCI3: 600 Mz 1H: 11,85 (2H, br); 7,30 (10H, m); 4,36 (2H, s) 13C: 134,37, 131,26, 129,86, 129,60, 129,58, 129,44, 128,87, 124,17, 56,18	211– 212		
WZ24		CDCI3: 400 Mz 1H: 7,32 (4H, s); 7,11 (4H, t, J = 7,8 Hz); 6,66 (2H, tm, J = 7,2 Hz); 6,52 (4H, dm, J = 7,6 Hz); 4,48 (2H, m); 1,52 (3H, s); 1,50 (3H, s) 13C: 147,51, 143,93, 143,96, 129,30, 126,35, 117,35, 117,36, 113,43, 53,31, 53,29, 25,01,24,91			
WZ25		DMSO 1H (600 Mz): 10,13 (2H, s); 7,58 (4H, d, J = 7,2 Hz); 7,28 (8H, t, J = 8,1 Hz); 7,02 (2H, t, J = 7,2 Hz); 3,61 (4H, s) 13C (400 Mz): 169,13, 139,23, 134,24, 129,05, 128,69, 123,18, 119,10, 42,95			
WZ26		CDCI3 1H (600 Mz): 7,20 (8H, m); 6,73 (2H, t, J = 7,2 Hz); 6,64 (4H, d, J = 7,2 Hz); 3,69 (2H, br); 3,42 (4H, t, J = 7,2 Hz); 2,92 (4H, t, J = 7,2 Hz) 13C (400 Mz): 148,21, 137,60, 129,49, 129,22, 117,87, 113,18, 45,24, 35,32			316,5 (316,4)
WZ27		DMSO 1H (600 Mz): 9,86 (2H, s); 7,60 (4H, d, J = 1,8 Hz); 7,28 (4H, t, J = 7,8 Hz); 7,02 (2H, t, J = 7,2 Hz); 2,35 (2H, br); 1,92 (4H, d, J = 6,6 Hz); 1,49 (4H, m) 13C (400 Mz): 173,95, 139,43, 128,64, 122,93, 119,04, 44,10, 28,29			
WZ28		CDCI3 1H (600 Mz): 7,18 (4H, m); 6,69 (2H, tt, 7,8 Hz, 0,6 Hz); 6,60 (4H, dd, J = 9,0 Hz, 0,6 Hz); 3,72 (2H, s); 2,99 (4H, d, J = 6,6 Hz); 1,92 (4H, d, J = 6,6 Hz); 1,59 (2H, m); 1,03 (4H, m) 13C (400 Mz): 148,71, 129,45, 117,19, 112,82, 50,65, 37,94, 30,96			294,5 (294,4)
WZ30		CDCI3 1H (600 Mz): 7,26 (4H, m); 6,78 (2H, t, J = 7,8 Hz); 7,71 (4H, d, J = 7,8 Hz); 4,28 (4H, s); 3,48 (2H, br); 2,32 (12H, s) 13C (400 Mz): 148,44, 134,94; 134,31; 129,53; 117,67; 112,73; 43,70, 16,52			344,7 (344,5)
WZ31		DMSO: 400 Mz 1H: 10,66 (2H, q, J = 3,2 Hz); 8,24 (2H, m); 7,83 (6H, m); 6,67 (2H, q, J = 3,2 Hz); 7,40 (4H, t, J = 7,2 Hz); 7,15 (2H, t, J = 7,2 Hz) 13C: 166,84, 139,15, 136,65, 129,79, 128,78, 127,30, 125,57, 124,36, 123,88, 119,91,			
WZ32		CDCI3 1H (600 Mz): 8,15 (2H, q, J = 3,6 Hz); 7,58 (2H, q, J = 3,6 Hz); 7,51 (2H, s); 7,23 (4H, t, J = 7,2 Hz); 6,77 (2H, t, J = 7,2 Hz); 6,71 (4H, d, J = 7,2 Hz); 4,76 (4H, s); 4,11 (2H, br); 13C (400 Mz): 148,24, 134,54, 132,15, 129,56, 126,51, 126,02, 124,58, 117,97, 113,06, 46,75			338,5 (338,4)
WZ33		CDCI3: 400 Mz 1H: 8,36 (4H, dd, J = 7,2 Hz, 3,2 Hz); 7,55 (4H, dd, J = 7,2 Hz, 3,2 Hz); 7,32 (4H, t, J = 8,0 Hz); 6,85 (6H, m); 5,20 (4H, s); 3,98 (2H, br) 13C: 148,51, 130,86, 130,53, 129,68, 126,50, 125,13, 118,15, 112,94,41,34			

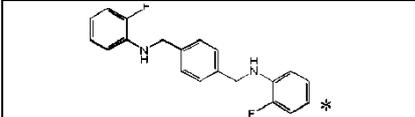
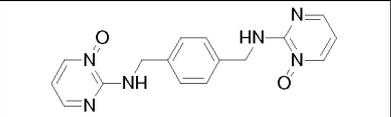
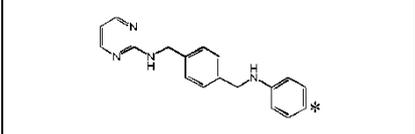
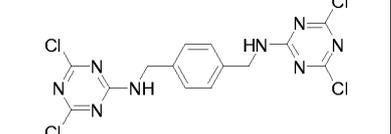
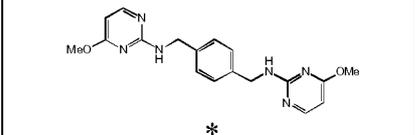
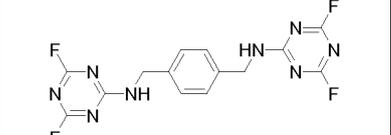
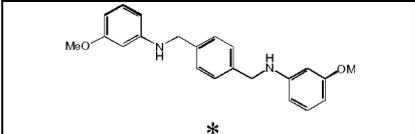
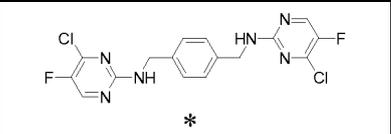
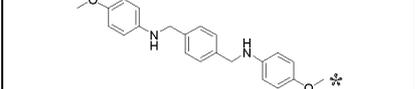
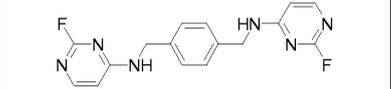
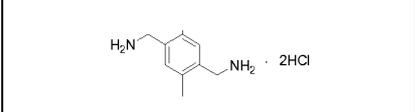
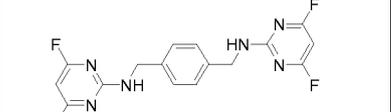
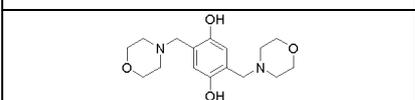
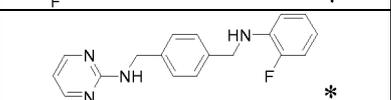
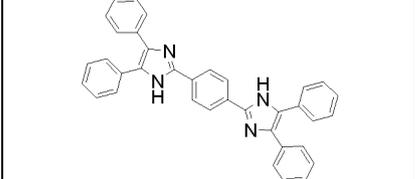
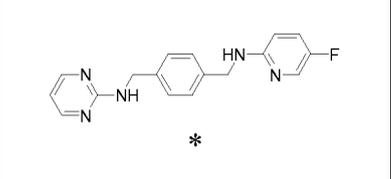
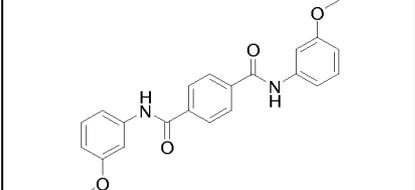
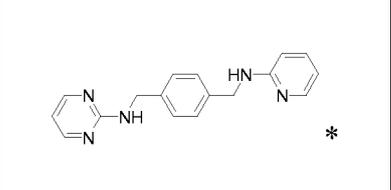
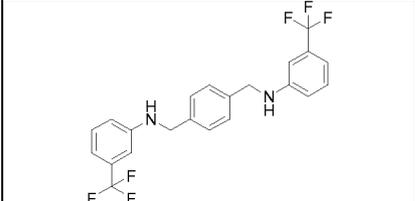
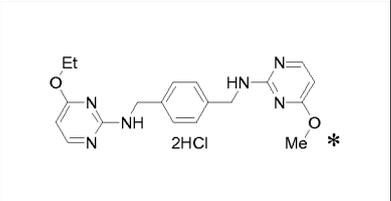
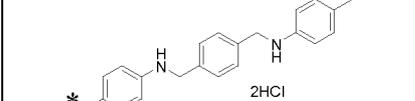
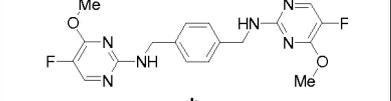
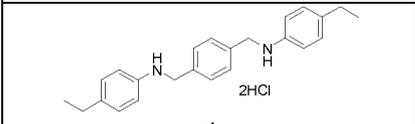
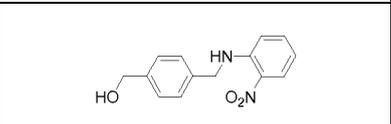
ES 2 634 939 T3

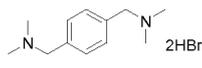
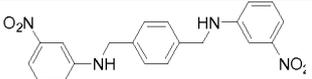
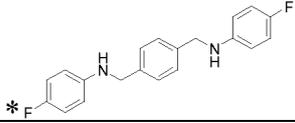
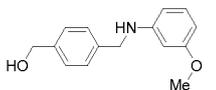
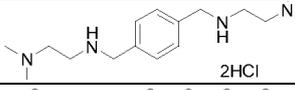
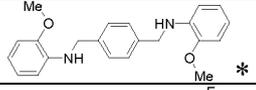
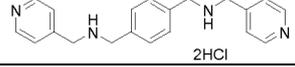
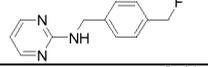
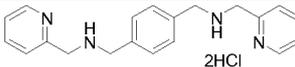
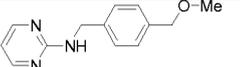
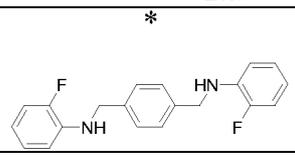
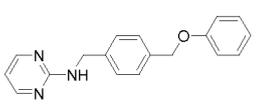
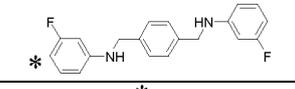
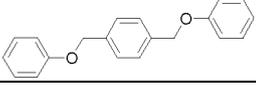
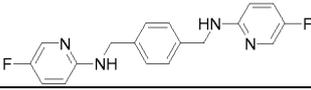
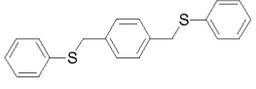
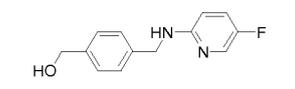
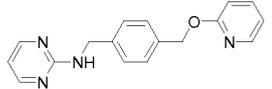
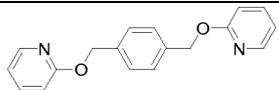
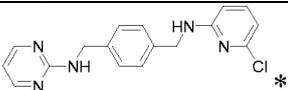
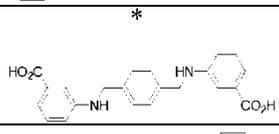
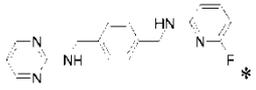
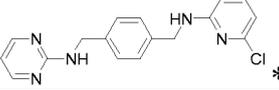
WZ34		CDCI3: 400 Mz 1H: 7,21 (6H, m); 6,76 (2H, t, J = 7,2 Hz); 6,67 (4H, d, J = 8,0 Hz); 4,24 (4H, s); 3,90 (2H, br); 2,32 (6H, s) 13C: 148,42, 136,25, 134,21, 130,85, 129,50, 117,82, 113,04, 46,44, 18,68			316,5 (316,4)
WZ35	* 	CDCI3 1H (600 Mz): 7,44 (2H, m); 7,30 (2H, m); 7,19 (4H, tt, J = 6,6 Hz, 1,8 Hz); 6,77 (2H, t, J = 7,8 Hz); 6,68 (4H, d, J = 7,8 Hz); 4,60 (2H, br); 4,40 (4H, s) 13C (400 Mz): 148,13, 137,44, 129,56, 129,51, 128,17, 118,21, 113,41, 46,55			
WZ35 S	*  2HCl	DMSO: 400 Mz 1H: 8,25 (4H, br); 7,43 (2H, m); 7,27 (2H, m); 7,16 (4H, t, J = 7,8 Hz); 6,79 (6H, m); 4,39 (4H, s)			
WZ36		Acetone-d6: 400 Mz 1H: 7,39 (2H, s); 7,33 (4H, s); 6,61 (4H, m); 6,54 (4H, m); 4,86 (2H, s); 4,23 (4H, s) 13C: 149,83, 143,17, 140,13, 128,30, 116,61, 114,88, 49,11			
WZ37	* 	DMSO: 400 Mz 1H: 7,42 (4H, d, J = 9,2 Hz); 7,29 (4H, s); 7,26 (2H, t, J = 6,0 Hz); 6,63 (4H, d, J = 9,2 Hz); 4,30 (4H, d, J = 6,0 Hz) 13C: 152,04, 137,68, 133,31, 127,31, 120,54, 112,22, 95,88,45,41			338,5 (338,4)
WZ38	* 	DMSO: 400 Mz 1H: 7,97 (4H, d, J = 9,2 Hz); 7,88 (2H, t, J = 5,6 Hz); 6,66 (4H, d, J = 9,2 Hz); 4,39 (4H, d, J = 5,6 Hz) 13C: 154,40, 137,42, 135,86, 127,42, 126,14, 45,50			
WZ40		DMSO 1H (600 Mz): 8,24 (4H, d, J = 3,2 Hz); 7,63 (2H, t, J = 4,0 Hz); 7,21 (4H, s); 6,54 (2H, t, J = 3,2 Hz); 4,43 (4H, d, J = 4,0 Hz) 13C (400 Mz): 162,26, 157,95, 138,59, 126,86, 110,15,43,62			292,4 (292,3)
WZ41	* 	CDCI3: 400 Mz 1H: 8,28 (2H, d, J = 4,8 Hz); 7,34 (4H, s); 6,56 (1H, t, J = 4,8 Hz); 5,46 (1H, br); 4,69 (2H, s); 4,62 (2H, d, J = 6,0 Hz); 2,08 (1H, s) 13C: 162,27, 157,93, 140,71, 138,74, 126,74, 126,36, 110,14, 62,73, 43,65			215,2 (215,3)
WZ42	* 	CDCI3 1H (600 Mz): 8,73 (2H, dd, J = 3,6 Hz, 1,2 Hz); 8,08 (2H, dd, J = 7,8 Hz, 1,2 Hz); 7,43 (4H, s); 7,37 (4H, m); 7,07 (2H, d, J = 7,8 Hz); 6,67 (2H, d, J = 7,8 Hz); 6,6 (2H, t, J = 5,4 Hz); 4,57 (4H, d, J = 5,4 Hz) 13C (400 Mz): 147,14, 144,77, 138,43, 138,36, 136,23, 128,84, 127,98, 127,94, 121,63, 114,36, 105,32, 47,67			
WZ43	* 	CDCI3: 400 Mz 1H: 8,73 (1H, dd, J = 4,0 Hz, 1,6 Hz); 8,08 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 2,0 Hz); 7,45 (2H, d, J = 7,6 Hz); 7,37 (4H, m); 7,07 (1H, dd, J = 8,4 Hz, 1,6 Hz); 6,63 (2H, d, J = 8,4 Hz); 4,70 (2H, d, J = 6,0 Hz); 4,58 (2H, d, J = 6,0 Hz); 1,66 (1H, 6,0 HZ) 13C: 147,14, 144,65, 139,97, 138,90, 138,37, 136,26, 128,82, 127,93, 127,76, 127,55, 121,61, 114,41, 105,39, 65,32, 47,60			

ES 2 634 939 T3

WZ48		<p>CDCI3 1H (600 Mz): 8,10 (2H, d, J = 4,8 Hz); 7,40 (2H, tt, J = 6,0 Hz, 1,8 Hz); 7,37 (1H, s); 7,31 (2H, m); 7,28 (1H, s); 6,60 (2H, t, J = 6,0 Hz); 6,36 (2H, d, J = 8,4 Hz); 4,89 (2H,t, J = 6,0 Hz); 4,50 (4H,d, J = 6,0 Hz) 13C (400 Mz): 158,77, 148,44, 139,91, 137,67, 129,16, 126,64, 126,52, 113,42, 107,08, 46,42</p>			
WZ48 S		<p>D2O: 600 Mz 1H: 7,83 (2H, td, J = 9 Hz, 1,2 Hz); 7,72 (2H, d, J = 6,6 Hz); 7,45 (1H, t, J = 7,8 Hz); 7,36 (2H, d, J = 7,8 Hz); 7,27 (1H, s); 6,94 (2H, d, J = 9,0 Hz); 6,87 (2H, t, J = 6,6 Hz); 4,63 (4H, s)</p>			
WZ49		<p>CDCI3: 400 Mz 1H: 8,03 (1H, d, J = 6,0 Hz); 7,30 (2H, m), 7,61 (1H, td, J = 7,6 Hz, 1,2 Hz); 7,46 (3H, m); 7,37 (2H, m); 6,99 (1H, d, J = 5,6 Hz); 5,44 (1H, t, J = 6,0 Hz); 4,82 (2H, d, J = 6,0 Hz), 4,72 (2H, s), 1,79 (1H, s) 13C: 155,01, 141,51, 140,31, 139,06, 137,28, 129,96, 128,49, 127,60, 127,43, 126,17, 121,54, 118,25, 111,52, 65,30, 45,94</p>			
WZ50		<p>CDCI3: 400 Mz 1H: 8,03 (2H, d, J = 6,0 Hz); 7,78 (2H, d, J = 8,0 Hz); 7,70 (2H,d, J = 8,0 Hz); 7,60 (2H, td, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz); 7,45 (2H, td, J = 7,6 Hz, 1,6 Hz); 7,424 (4H, s); 6,98 (2H, d, J = 5,2 Hz); 5,57 (2H, br); 4,81 (4H, d, J = 5,2 Hz) 13C: 154,96, 141,33, 138,71, 137,26, 130,03, 128,59, 127,42, 126,22, 121,69, 118,28, 111,49, 45,90</p>			

La divulgación proporciona los siguientes compuestos. Los compuestos utilizados en la invención están marcados con un *:

5		MSX-183		MSX-189
10		MSX-195		MSX-190
15		MSX-200		MSX-191
20		MSX-205		MSX-192
25		MSX-125		MSX-193
30		MSX-126		MSX-194
35		MSX-127		MSX-196
40		MSX-130		MSX-197
45		MSX-137		MSX-198
50		MSX-138		MSX-199
55		MSX-139		MSX-201
60		MSX-140		MSX-202

		MSX-141		MSX-203
5		MSX-142		MSX-204
		MSX-156s		MSX-206
10		MSX-159s		MSX-207
		MSX-161s		MSX-208
15		MSX-183		MSX-209
20		MSX-184		MSX-210
		MSX-185		MSX-211
25		MSX-186		MSX-212
30		MSX-213		MSX-221
35		MSX-214		MSX-222
40		MSX-219		

45

Formulaciones

En los casos en los que los compuestos son bastante básicos o ácidos para formar sales de ácido o base inocuas estables, la administración del compuesto como una sal farmacéuticamente aceptable puede ser adecuada. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de adición de ácido orgánico formadas con ácidos que forman un anión fisiológico aceptable, por ejemplo tosilato, metanosulfonato, acetato, citrato, malonato, tartrato, succinato, benzoato, ascorbato, α -cetoglutarato y α -glicerofosfato. También se pueden formar sales inorgánicas adecuadas, incluidas las sales sulfato, nitrato, bicarbonato y carbonato.

55

Las sales farmacéuticamente aceptables se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto lo bastante básico, como una amina, con un ácido adecuado, dando un anión farmacéuticamente aceptable. También se pueden preparar sales de metales alcalinos (por ejemplo sodio, potasio o litio) o de metales alcalinotérreos (por ejemplo, calcio) de ácidos carboxílicos.

60

Método de tratamiento

Los compuestos descritos en el presente documento son particularmente útiles para el tratamiento o prevención de síntomas asociados con trastornos endocrinos. El huésped que se va a tratar es cualquier mamífero, preferiblemente un paciente humano, y puede ser de sexo femenino o masculino, aunque la causa última de los sofocos puede ser marcadamente diferente para ambos grupos. Por ejemplo, en pacientes de sexo femenino, el sofoco es típicamente

65

un síntoma primario causado por la variación hormonal menopáusica. Sin embargo, el sofoco también puede estar inducido por compuestos anti-estrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, acetato de leuprolida, etc.) o estar inducido quirúrgicamente por la eliminación de tejidos productores de estrógenos (por ejemplo, histerectomía abdominal total, salpingo-ooforectomía bilateral, etc). En los pacientes masculinos, los sofocos suelen producirse como un efecto secundario de la terapia dependiente de andrógenos para el cáncer de próstata metastásico. También pueden estar inducidos quirúrgicamente (por ejemplo, orquiectomía bilateral) o inducidos por fármacos (por ejemplo, tratamiento con un agonista de la hormona liberadora de gonadotropina, acetato de leuprolida, etc.).

En ciertas realizaciones, el huésped es una mujer en menopausia o premenopausia (también conocida como perimenopausia). La menopausia es el punto en la vida de una mujer en el que no ha tenido una menstruación durante 1 año. Para la mayoría de las mujeres, la menopausia se produce alrededor de los 50 años, pero el cuerpo de cada mujer tiene sus propios plazos. Algunas mujeres dejan de tener períodos en sus mediados de la década de los 40 años. Otros continúan teniéndolos bien entrados los 50. La perimenopausia o premenopausia es el proceso de cambio que conduce a la menopausia. Puede comenzar ya en los últimos años de los 30 o no comenzar hasta principios de los 50 años de edad. La duración de la premenopausia varía, pero suele durar de 2 a 8 años. Los síntomas asociados con la premenopausia incluyen cambios en el ciclo menstrual, sofocos, sudores nocturnos, sequedad vaginal, problemas de sueño, cambios de humor (oscilaciones del estado de ánimo, tristeza o irritabilidad), dolor durante el sexo, más infecciones urinarias, incontinencia urinaria, menos interés en el sexo, aumento de la grasa corporal alrededor de la cintura y problemas con la concentración y la memoria.

El efecto mejor conocido de la menopausia es el "sofoco", un aumento de la temperatura corporal repentino y temporal: La sensación de "instantaneidad" en un "sofoco" se produce cuando la temperatura corporal aumenta casi instantáneamente y comienza un retorno a lo normal mucho más lento. Los sofocos pueden llegar a ser tan fuertes que pueden elevar la temperatura corporal varios grados en un período muy corto de tiempo y hacer que la persona que lo sufre se sienta débil y rompa a sudar mucho. A pesar de la incomodidad para la persona, los sofocos no son considerados dañinos por los médicos.

Se puede diagnosticar a un huésped que necesita tratamiento por sufrir al menos un síntoma asociado con una alteración endocrina, tal como la menopausia. En particular, un huésped necesita tratamiento si el huésped ha sufrido por lo menos un sofoco, en particular al menos un sofoco, en los últimos seis meses anteriores al tratamiento. Más particularmente, el huésped ha sufrido por lo menos un sofoco en los tres meses, o en los dos meses, o en un mes antes del tratamiento.

En algunas realizaciones, el huésped padece o está en riesgo de padecer un trastorno endocrino.

Los trastornos endocrinos incluyen, sin limitación, trastornos suprarrenales, como insuficiencias suprarrenales, tal como enfermedad de Addison, hiperplasia suprarrenal congénita (síndrome adrenogenital) y deficiencia mineralocorticoide, síndrome de Conn y síndrome de Cushing, síndrome adrenogenital, incluyendo feocromocitoma, carcinoma adrenocortical y aldosteronismo remediable con gra/glucocorticoide; trastornos de homeostasis de la glucosa, tales como diabetes mellitus, hipoglucemia (hipoglucemia idiopática e insulinoma); enfermedad ósea metabólica, incluyendo osteoporosis, osteítis deformante (enfermedad del hueso de Paget), raquitismo y osteomalacia; trastornos de la glándula hipófisis, incluyendo diabetes insípida, hipopituitarismo (o panhipopituitarismo), tumores hipofisarios (adenomas hipofisarios, prolactinoma (o hiperprolactinemia), acromegalia, gigantismo y enfermedad de Cushing); trastornos de la glándula paratiroidea, incluyendo hiperparatiroidismo primario, hiperparatiroidismo secundario, hiperparatiroidismo terciario e hipoparatiroidismo (incluyendo pseudohipoparatiroidismo); trastornos hormonales sexuales, incluyendo trastornos del desarrollo sexual o trastornos intersexuales, hermafroditismo, disgenesia gonadal y síndromes de insensibilidad a los andrógenos; hipogonadismo, incluyendo deficiencia de gonadotropina, síndrome de Kallmann, síndrome de Klinefelter, insuficiencia ovárica, fallo testicular y síndrome de Turner; trastorno de identidad de género; pubertad tardía o precoz; trastornos de la función menstrual o de la fertilidad, incluyendo amenorrea y síndrome del ovario poliquístico; trastornos de la tiroides, incluyendo bocio, hipertiroidismo y enfermedad de Graves-Basedow, hipotiroidismo, tiroiditis y cáncer de tiroides; tumores de las glándulas endocrinas, tales como neoplasias endocrinas múltiples de tipos 1, 2a y 2b; y síndromes poliendocrinos autoinmunes. Ciertos trastornos subyacentes, tales como el VIH o ciertos tipos de cáncer, tal como se describe más adelante, pueden causar trastornos endocrinos que conducen a síntomas, incluyendo sofocos, en el huésped que sufre el trastorno. En ciertas realizaciones, se proporciona un método de tratamiento de un paciente que sufre un trastorno, tal como el VIH o ciertos cánceres como se describe más adelante, que conduce a síntomas de trastornos endocrinos, que comprende administrar los compuestos descritos en el presente documento.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento o prevención de los síntomas asociados con alteraciones endocrinas. En ciertas realizaciones, el huésped está sufriendo síntomas de premenopausia o menopausia. En otras realizaciones, el huésped padece un trastorno endocrino.

En otras realizaciones, el huésped está siendo tratado con un fármaco y, en particular, está siendo tratado con un agente quimioterapéutico. En ciertas realizaciones, los síntomas incluyen sofocos. Las mujeres y los hombres que

5 tienen cáncer, en particular los estimulados por las hormonas sexuales estrógeno y andrógeno, tales como los cánceres de mama, uterino y testicular, pueden sufrir sofocos, ya que la quimioterapia disminuye estos niveles corporales. En realizaciones particulares, el compuesto se administra a un huésped en riesgo de recibir un tratamiento quimioterapéutico o está recibéndolo. En realizaciones concretas, el huésped está en riesgo de recibir o está recibiendo tratamiento quimioterapéutico en los 10 días o en los 9 días, o en los 8 días o en los 7 días, o en los 6 días, o en los 5 días o en los 4 días, o en los 3 días, o en los 2 días o en un día o menos anteriores a recibir el compuesto o composición.

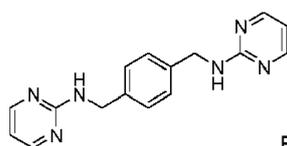
10 En algunas realizaciones, el compuesto se administra después de un tratamiento quimioterapéutico. En realizaciones particulares, el compuesto se administra al menos una hora después o al menos dos horas después o al menos tres horas después o al menos cuatro horas después o al menos cinco horas después o al menos seis horas después o al menos siete horas después o al menos ocho horas después o al menos doce horas después o al menos un día después, del tratamiento quimioterapéutico.

15 En algunas realizaciones, el compuesto se administra antes o junto con un tratamiento quimioterapéutico. En realizaciones particulares, el compuesto se administra al menos una hora antes o al menos dos horas antes o al menos tres horas antes o al menos cuatro horas antes o al menos cinco horas antes o al menos seis horas antes o al menos siete horas antes o al menos ocho horas antes o al menos doce horas antes o al menos un día antes, del tratamiento quimioterapéutico.

20 Los materiales activos pueden administrarse por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica, en forma líquida o sólida. Sin embargo, los compuestos son particularmente adecuados para la administración oral.

25 Un ejemplo no limitante de una dosis del compuesto estará en el intervalo de aproximadamente 1 a 50 mg/kg, preferiblemente de 1 a 20 mg/kg, de peso corporal al día, más generalmente de 0,1 a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal del receptor al día. El intervalo de dosificación eficaz de las sales farmacéuticamente aceptables se puede calcular en base al peso del compuesto parental que se va a administrar. Si la sal o éster presenta actividad por sí misma, se puede estimar la dosificación eficaz como se ha indicado anteriormente utilizando el peso de la sal o éster, o mediante otros medios conocidos por los expertos en la técnica.

30 En una realización particular, la invención proporciona un compuesto de Fórmula XVI o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula XVI o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratamiento o prevención de un síntoma de un trastorno endocrino.



Fórmula XVI.

45 En una subrealización particular, el compuesto es una sal de un compuesto de Fórmula XVI, particularmente una sal de cloruro. En realizaciones típicas, el síntoma es un sofoco. En la mayoría de las realizaciones particulares, el huésped padece o está en riesgo de padecer sofocos recurrentes.

50 Composiciones farmacéuticas

La invención proporciona composiciones farmacéuticas para su uso en la prevención o el tratamiento de un síntoma de un trastorno endocrino, que incluye al menos un compuesto de fórmula (I) y un vehículo farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, se incluye al menos un segundo compuesto activo en la composición. El segundo compuesto activo puede ser un quimioterapéutico, particularmente un agente activo contra un tumor primario.

55 El compuesto se administra convenientemente en una unidad de cualquier forma farmacéutica adecuada, incluyendo, pero sin limitaciones a las mismas, una que contiene de 7 a 3.000 mg, preferiblemente de 70 a 1.400 mg de ingrediente activo por forma farmacéutica unitaria. Generalmente, es conveniente una dosificación oral de 50-1000 mg. Idealmente, el ingrediente activo debe administrarse para alcanzar concentraciones plasmáticas máximas del compuesto activo de aproximadamente 1 μ M a 100 mM o de 0,2 a 700 μ M, o de aproximadamente 1,0 a 10 μ M.

60 La concentración del compuesto activo en la composición del fármaco dependerá de las tasas de absorción, inactivación y excreción del fármaco, así como de otros factores conocidos por los expertos en la técnica. Cabe destacar que los valores de las dosis también variarán con la gravedad de la afección que se va a aliviar. Debe entenderse además que, para cualquier sujeto concreto, los regímenes de dosificación específicos deben ajustarse

en el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o supervisa la administración de las composiciones, y los intervalos de concentración indicados en la presente memoria descriptiva son únicamente ejemplos y no están destinados a limitar el alcance o la práctica de la composición reivindicada. El ingrediente activo puede administrarse de una vez o puede dividirse en un número de dosis más pequeñas para administrar a intervalos variables de tiempo.

Un modo preferido de administración del compuesto activo es oral. Las composiciones orales incluirán, en general, un diluyente inerte o un vehículo comestible. Se pueden encerrar en cápsulas de gelatina, comprimidos oblongos o comprimir en comprimidos. Para el fin de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y usar en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Se pueden incluir como parte de la composición compuestos de unión o materiales coadyuvantes farmacéuticamente compatibles.

Los comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente disgregante tal como ácido algínico, Primogel, o almidón de maíz, un lubricante tal como estearato de magnesio o esteroides; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante tal como menta piperita, salicilato metílico o sabor a naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además del material del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso. Además, las formas farmacéuticas unitarias pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, recubrimientos de azúcar, goma laca u otros agentes entéricos.

El compuesto se puede administrar como componente de un elixir, suspensión, jarabe, oblea, goma masticable o similares. Un jarabe puede contener, además de los compuestos activos, sacarosa como un agente edulcorante y ciertos conservantes, pigmentos y colorantes y sabores.

El compuesto o sales farmacéuticamente aceptables del mismo también se pueden mezclar con otros materiales activos que no alteran la acción deseada o con materiales que complementan la acción deseada, tales como antibióticos, antifúngicos, antiinflamatorios o compuestos antivirales, o con agentes quimioterapéuticos. Las soluciones o suspensiones usadas para aplicación parenteral, intradérmica, subcutánea o tópica pueden incluir los componentes siguientes: un diluyente estéril tal como agua para inyectables, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metilparabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito sódico; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetracético; tampones tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro sódico o dextrosa. La preparación parental se puede introducir en ampollas, jeringuillas desechables o viales multidosis de vidrio o de plástico.

Típicamente, los compuestos activos se preparan con transportadores que protegerán al compuesto frente a la rápida eliminación del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, incluidos implantes y sistemas de liberación microencapsulada. Se pueden usar polímeros biodegradables, biocompatibles, tales como acetato de etilenvinilo, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para preparación de dichas formulaciones serán evidentes para los expertos en la técnica. Los materiales también se pueden obtener comercialmente en la firma Alza Corporation. Si se administran por vía intravenosa, los vehículos preferidos son solución salina fisiológica o solución salina tamponada con fosfato (PBS).

Como vehículos farmacéuticamente aceptables también se prefieren suspensiones liposómicas (incluidos liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales). Estos se pueden preparar se acuerdo con procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo como se describe en la patente de Estados Unidos n.º 4.522,811. Por ejemplo, se pueden preparar formulaciones en liposomas disolviendo lípido(s) adecuados, (tales como estearoil fosfatidil etanolamina, estearoil fosfatidil colina, aracadoil fosfatidol colina y colesterol) en un disolvente inorgánico que después se evapora, dejando tras de sí una película fina de lípido seco sobre la superficie del envase. Después, en el envase se introduce una solución acuosa del compuesto activo o sus derivados monofosfato, difosfato y/o trifosfato. Después, el envase se agita a mano para liberar el material lipídico de los laterales del envase y para dispersar los agregados lipídicos, de modo que se forma la suspensión liposómica.

Terapia de combinación y alternancia

En una realización, los compuestos descritos en el presente documento se administran en combinación o alternancia con otro compuesto activo.

En una realización, el compuesto se administra en combinación o alternancia con una terapia de reemplazo hormonal. En ciertas realizaciones, el compuesto se administra en combinación o alternancia con un estrógeno y/o una progesterona o progestágeno.

En una realización, el compuesto activo es un compuesto que se usa como quimioterapéutico. El compuesto proporcionado en combinación o alternancia puede seleccionarse, por ejemplo, de la siguiente lista:

Ácido 13-cis-retinoico	2-amino-6-mercaptipurina	2-CdA	2-clorodesoxiadenosina
5-fluorouracilo	5-FU	6-TG	6-Tioguanina
6-Mercaptopurina	6-MP	Accutane	Actinomicina-D
Adriamicina	Adrucilo	Agrylin	Ala-Cort
Aldesleukina	Alemtuzumab	Alitretinoína	Alkaban-AQ
Alkeran	Ácido todo-transretinoico	Interferón alfa	Altretamina
Ametopterina	Amifostina	Aminoglutetimida	Anagrelida
Anandron	Anastrozol	Arabinosilcitosina	Ara-C
Aranesp	Aredia	Arimidex	Aromasina
Trióxido de arsénico	Asparaginasa	ATRA	Avastina
BCG	BCNU	Bevacizumab	Bexaroteno
Bicalutamida	BiCNU	Blenoxano	Bleomicina
Bortezomib	Busulfán	Busulfex	C225
Leucovorina de calcio	Campath	Camptosar	Camptotecina-11
Capecitabina	Carac	Carboplatino	Carmustina
Oblea de carmustina	Casodex	CCNU	CDDP
CeNU	Cerubidina	cetuximab	Clorambucilo
Cisplatino	Factor de citrovorum	Cladribina	Cortisona
Cosmegen	CPT-11	Ciclofosfamida	Cytadren
Citarabina	Citarabina liposómica	Cytosar-U	Cytoxan
Dacarbazina	Dactinomicina	Darbepoetina alfa	Daunomicina
Daunorubicina	Clorhidrato de faunorubicina	Daunorubicina liposómica	DaunoXome
Decadron	Delta-Cortef	Deltasona	Denileukina diftitox
DepoCyt	Dexametasona	Acetato de dexametasona	Dexametasona fosfato sódico
Dexasona	Dexrazoxana	DHAD	DIC
Diodex	Docetaxel	Doxil	Doxorubicina
Doxorubicina liposómica	Droxia	DTIC	DTIC-Dome
Duralona	Efudex	Eligard	Ellence
Eloxatina	Eispar	Emcyt	Epirubicina
Epoetina alfa	Erbitux	L-asparaginasa de Erwinia	Estramustina
Etiol	Etopofos	Etopósido	Etopósido fosfato
Eulexina	Evista	Exemestano	Fareston
Faslodex	Femara	Filgrastim	Floxuridina
Fludara	Fludarabina	Fluoroplex	Fluorouracilo
Fluorouracilo (crema)	Fluoximesterón e	Flutamida	Ácido folínico
FUDR	Fulvestrant	G-CSF	Gefitinib
Gemcitabina	Gemtuzumab ozogamicina	Ge Mzar	Gleevec
Oblea de gliadel	Glivec	GM-CSF	Goserelina
Factor estimulante de las colonias de granulocitos	Factor estimulante de colonias de granulocitos macrófagos	Halotestian	Herceptina
Hexadrol	Hexalen	Hexametilemelamina	HMM
Hycamtin	Hydrea	Acetato de hidrocort.	Hidrocortisona
Hidrocortisona	Hidrocortisona	Hidrocortona	Hidroxiurea
Fosfato sódico	Succinato sódico	Fosfato	
Ibritumomab	Ibritumomab Tiuxetán	Idamicina	Idarubicina
Ifex	IFN-alfa	Ifosfamida	IL-2
IL-11	Mesilato de imatinib	Imidazol carboxamida	Interferón alfa
Interferón alfa-2b (conjugado con PEG)	Interleucina-2	Interleucina 11	Intrón A [Interferón alfa-2b]
Iressa	Irinotecán	Isotretinoína	Kidrolasa
Lanacort	L-asparaginase	LCR	Letrozol
Leucovorina	Leukeran	Leukina	Leuprolida
Leurocristina	Leustatina	Liposomal Ara-C	Pred. líquida
Lomustina	L-PAM	L-Sarcolisina	Lupron
Lupron Depot	Matulane	Maxidex	Mecloretamina
Mecloretamina	Medralona	Medrol	Megace
Hidroclorina			

	Megestrol	Acetato de megestrol	Melfalán	Mercaptopurina
	Mesna	Mesnex	Metotrexato	Metotrexato sódico
	Metilprednisolona	Meticorten	Mitomicina	Mitomicina-C
5	Mitoxantrona	M-Prednisol	MTC	MTX
	Mustargen	Mustina	Mutamicina	Myleran
	Mylocel	Mylotarg		Navelbina
	Neosar	Neulasta	Neumega	Neupogen
	Nilandron			
10	Nilutamida	Mostaza de nitrógeno	Novaldex	Novantrona
	Octreotida	Acetato de octreotida	Oncospar	Oncovina
	Ontak	Onxal	Oprevelkina	Orapred
	Orasone	Oxaliplatino	Paclitaxel	Pamidronato
	Panretina	Paraplatino	Pediapred	PEG Interferón
15	Pegaspargasa	Pegfilgrastim	PEG-INTRON	PEG-L- asparaginasea
	Mostaza de fenilalanina	Platinol	Platinol-AQ	Prednisolona
	Prednisona	Prelona	Procarbazina	PROCRIT
20	Proleukina	Prolifeprospan 20 con implante de carmustina	Purineto	Raloxifeno
	Rheumatrex	Rituxan	Rituximab	Roveron-A (interferón α-2a)
	Rubex	Rubidomicina clorhidrato	Sandostatina	Sandostatina LAR
25	Sargramostim	Solu-Cortef	Solu-Medrol	STI-571
	Estreptozocina	Tamoxifeno	Targretina	Taxol
	Taxotere	Temodar	Temozolomida	Tenipósido
	TESPA	Talidomida	Talomida	TheraCys
	Tioguanina	Tabloide de tioguanina	Tiofosfoamida	Tioplex
30	Tiotepa	TICE	Toposar	Topotecán
	Toremifeno	Trastuzumab	Tretinoína	Trexall
	Trisenox	TSPA	VCR	Velban
	Velcade	VePesid	Vesanoid	Viadur
	Vinblastina	Sulfato de vinblastina	Vincasar Pfs	Vincristina
35	Vinorelbina	Tartrato de vinorelbina	VLB	VM-26
	VP-16	Vumon	Xeloda	Zanosar
	Zevalina	Zinecard	Zoladex	Ácido zoledrónico
	Zometa			

40 En una realización, los compuestos de la divulgación se administran en combinación con otro agente activo. Los compuestos también se pueden administrar simultáneamente con el otro agente activo. En este caso, los compuestos se pueden administrar en la misma formulación o en una formulación separada. No existe ningún requisito de que los compuestos se administren de la misma manera. Por ejemplo, el segundo agente activo puede administrarse por inyección intravenosa mientras que los compuestos de la divulgación pueden administrarse por vía oral. En otra realización, los compuestos de la divulgación se administran en alternancia con al menos otro compuesto activo. En una realización separada, los compuestos de la divulgación se administran durante el tratamiento con un agente quimioterapéutico, tal como, por ejemplo, un agente de la lista anterior, y la administración de los compuestos de la divulgación se continúa después del cese de la administración del otro compuesto activo. El compuesto se puede administrar durante al menos un mes, al menos dos meses, al menos cuatro, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce meses o más para reducir la incidencia de metástasis.

Los compuestos de la divulgación pueden administrarse antes o después del cese de la administración de otro compuesto activo. En ciertos casos, los compuestos pueden administrarse antes de comenzar un curso de tratamiento para tumores primarios, por ejemplo, para prevenir síntomas asociados con alteraciones endocrinas, tal como los sofocos. En una realización separada, los compuestos se pueden administrar después de un curso de quimioterapia para reducir los síntomas de trastornos endocrinos.

60 Ejemplos

Ejemplo 1: Detección selectiva de compuestos de molécula pequeña con un ensayo de unión competitiva frente a TN14003 marcado con biotina

65 Previamente se notificó que un péptido de 14 unidades sintético, TN14003, bloqueaba tanto la invasión mediada por SDF-1/CXCR4 *in vitro* como la metástasis *in vivo* con una alta especificidad mediante la unión competitiva con su ligando SDF-1. Se desarrolló un ensayo de unión competitiva utilizando TN14003 marcado con biotina y rodamina

conjugada con estreptavidina para determinar la eficacia de la unión de nuevas entidades químicas al dominio de unión a SDF-1 de CXCR4. Las células incubadas con los compuestos de alta afinidad muestran solo tinción nuclear azul, mientras que los compuestos con baja afinidad dan como resultado la tinción de CXCR4 (rojo, rodamina) así como los núcleos (azul, azul cytox). Se identificaron concentraciones eficaces (CE_{50}) para ciertos compuestos y la CE_{50} para MSX-122 y AMD3100 fueron de 0,6 y 26 nM, respectivamente.

Ejemplo 2: Ensayo de AMPc

Debido a que la principal vía de señalización de CXCR4/SDF-1 implica a G_i acoplados a proteína G sensible a la toxina de pertussis, los compuestos descritos en el presente documento se analizaron en cuanto a si inhibían la reducción de AMPc mediada por SDF-1/CXCR4. El aumento de la absorción a 665 nm se determinó variando la concentración de SDF-1 (0 - 200 ng/ml) para determinar que la CE_{80} era de 150 ng/ml. Con el pretratamiento de MSX-122 o AMD3100, el efecto de SDF-1 sobre la reducción de AMPc se bloqueó significativamente de una manera dependiente de la dosis. Mientras que MSX-122 fue eficaz para contrarrestar la función de SDF-1 a concentraciones tan bajas como de 10 nM, AMD3100 requirió casi 1000 nM para bloquear significativamente la función de SDF-1.

Ejemplo 3: Farmacocinética de MSX-122

La biodisponibilidad oral y la exposición prolongada al plasma se observó consistentemente en múltiples especies para ciertos compuestos. En un estudio farmacocinético inicial en ratones, MSX-122 generó niveles sanguíneos sostenidos cuando se administraron tanto por vía intraperitoneal (i.p.) como por vía oral. En un estudio farmacocinético en ratas, la absorción oral parecía ocurrir muy rápidamente con un T_{max} inicial de ~ 30 minutos y los niveles plasmáticos permanecieron por encima de 100 ng/ml (342 nM) durante 10 horas cuando se administró a 10 mg/kg. En un estudio farmacocinético/farmacodinámico realizado en monos cynomolgus hembra no intactas, se administró MSX-122 por vía oral a 1,5 y 10 mg/kg y dio como resultado una farmacocinética sostenida con niveles plasmáticos relativamente proporcionales a la dosis. Las dosis de 5 y 10 mg/kg generaron ambas concentraciones plasmáticas micromolares con semividas que avalan la dosis una vez al día.

Ejemplo 4: Genotoxicidad *in vitro* y seguridad

Se analizó la genotoxicidad de MSX-122 en una prueba de Ames *in vitro* (BioReliance Corp., Rockville, MD) que no demostró evidencia de mutagenicidad y una prueba de detección selectiva de aberración cromosómica *in vitro* (BioReliance Corp., Rockville, MD) utilizando células CHO tratadas con MSX-122 que no mostraron ningún aumento estadísticamente significativo en las aberraciones cromosómicas estructurales o numéricas a cualquier nivel de dosis hasta la dosis más alta de 2 mM. Se obtuvieron células suficientemente marcadas en presencia de S9 durante 4 horas de tratamiento y en ausencia de S9 para un tratamiento de 20 horas. Por último, se analizó el potencial de MSX-122 para interferir con la rápida corriente de rectificación retardada (IKr) en los ventrículos humanos a través del canal de potasio cardíaco, hERG ya que se ha indicado que la inhibición de IKr es la causa más frecuente de prolongación del potencial de acción cardíaca por fármacos no cardíacos. Los datos resultantes indican que MSX-122 y análogos no ejercen un efecto inhibitorio significativo sobre las corrientes del canal de hERG (MSX-122 1 μ M (WZ40-MS) - 0,2 % de inhibición).

Ejemplo 5: Estudios de toxicología en ratas y monos

En los estudios iniciales, se administró a tres grupos de ratas (5 machos y 5 hembras por grupo) 0, 250 y 600 mg/kg de MSX-122 por vía oral una vez al día durante 28 días. Los datos farmacocinéticos muestran que las concentraciones micromolares de MSX-122 se mantuvieron a lo largo del estudio después del día 1 y los valores de C_{max} estaban en el intervalo de 2 - 4 μ g/ml (6,8 - 13,6 μ M). No se observaron signos ni síntomas de toxicidad en ninguno de los animales durante el estudio y no se observó toxicidad a la finalización en la bioquímica sanguínea ni en la necropsia macroscópica. Se realizó un estudio de 5 días de dosis repetidas en dos monos cynomolgus no intactos (1 macho y 1 hembra) y dos monos cynomolgus intactos (1 macho y 1 hembra) a los que se administraron 1.000 y 2.000 mg/kg respectivamente, por vía oral una vez al día durante 5 días. No se observaron signos ni síntomas de toxicidad relacionados con fármacos y no hubo anomalías en la bioquímica sérica resultante. La necropsia macroscópica de los animales a los que se administraron 2.000 mg/kg tampoco reveló anomalías ni signos de toxicidad. Las únicas observaciones fueron heces sueltas y acuosas en una subpoblación de los animales, que pueden haber sido causadas por los excipientes de la formulación. Los datos mostraron que las concentraciones micromolares de MSX-122 se mantenían durante el curso del estudio con una C_{max} en el intervalo de 5,1 μ M (1,5 μ g/ml) a 12 μ M (3,5 μ g/ml).

Ejemplo 6: Tratamiento de los sofocos

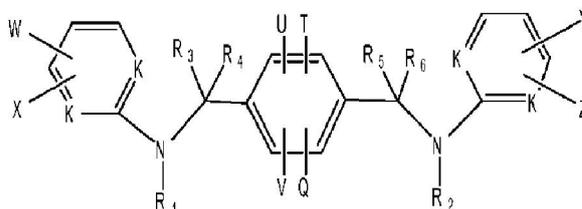
Se trató a una mujer de 56 años de aproximadamente 70 kg con antecedentes de carcinoma seroso de alto grado agresivo en la trompa de Falopio derecha, una histerectomía completa y ooforectomía bilateral después de tratamientos previos con VEGF-Trap y docetaxel, carboplatino y taxol y doxil, con 50 mg/día de MSX-122 por vía oral. La mujer estaba sufriendo enfermedad de Graves y tenía antecedentes de sofocos. Después del tercer tratamiento con MSX-122, notó que los antecedentes de sofocos se habían resuelto considerablemente desde que comenzó el ensayo.

Reivindicaciones

1. Un compuesto de Fórmula I,

5

10



Fórmula I

15

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada K es independientemente N o CH;

20

Q, T, U, V, W, X, Y y Z se seleccionan, de forma independiente, de entre H, R, acilo, F, Cl, Br, I, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, SR, S₂R, S-NHR, S₂-NHR, S-NRR', S₂-NRR', NHailo, N (acilo)₂, CO₂H, CO₂R,

R y R' seleccionan, de forma independiente, de entre grupos alquilo o aralquilo lineales, ramificados o cíclicos, así como grupos arilo y heteroarilo; y

25

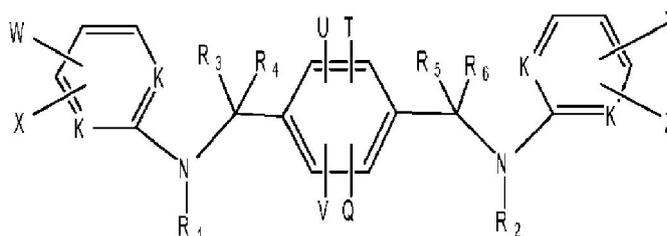
R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, grupos alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, acilo e imidoílo;

para uso en un método de tratamiento o prevención de sofocos.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula I,

30

35



Fórmula I

40

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que cada K es, de forma independiente, N o CH;

45

Q, T, U, V, W, X, Y y Z se seleccionan, de forma independiente, de entre H, R, acilo, F, Cl, Br, I, OH, OR, NH₂, NHR, NR₂, SR, S₂R, S-NHR, S₂-NHR, S-NRR', S₂-NRR', NHailo, N (acilo)₂, CO₂H, CO₂R,

R y R' seleccionan, de forma independiente, de entre grupos alquilo o aralquilo lineales, ramificados o cíclicos, así como grupos arilo y heteroarilo; y

50

R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan, de forma independiente, de entre H, grupos alquilo, aralquilo, arilo, heteroarilo, acilo e imidoílo,

para uso en un método de tratamiento o prevención de sofocos.

3. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto o composición farmacéutica se administra a un sujeto que es una mujer menopáusica o perimenopáusica.

55

4. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto o composición farmacéutica se administra a un sujeto que está menstruando o espera menstruar en una semana.

60

5. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto o composición farmacéutica se administra a un sujeto que es una mujer a la que se ha diagnosticado vulvodinia.

65

6. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto o composición farmacéutica se administra en combinación con otro agente

activo.

7. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto o composición farmacéutica se administra en combinación con un agonista o antagonista de un receptor de estrógenos.

8. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto o composición farmacéutica se administra en combinación con tamoxifeno.

9. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto o composición farmacéutica se administra en combinación con un antiandrógeno.

10. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto o composición farmacéutica se administra a un sujeto que es una varón con cáncer de próstata.

11. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en el que el compuesto o composición farmacéutica se administra en combinación con espironolactona, ciproterona, flutamida, nilutamida, bicalutamida, finasterida o dutasterida.

12. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en el que dicho compuesto es N-(4-((pirimidin-2-ilamino)metil)bencil)-pirimidin-2-amina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. El compuesto para su uso según la reivindicación 1, o la composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 2, en el que el método comprende además la etapa de administrar el compuesto o composición farmacéutica al sujeto después, antes o durante una cirugía seleccionada de entre una histerectomía, ooforectomía, ooforectomía parcial, salpingo-ooforectomía unilateral, salpingo-ooforectomía bilateral o una combinación de las mismas.

14. El compuesto para su uso según cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o 13, o la composición farmacéutica, para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o 13, en el que dicho compuesto tiene la siguiente estructura:

