

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 643 083**

51 Int. Cl.:

C07D 213/75 (2006.01)

C07D 217/22 (2006.01)

C07D 213/50 (2006.01)

A61K 31/4425 (2006.01)

A61K 31/472 (2006.01)

A61P 43/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.11.2001 E 15150976 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2017 EP 2894149**

54 Título: **Profármacos de cianoguanidina**

30 Prioridad:

21.11.2000 US 252078 P

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

21.11.2017

73 Titular/es:

**LEO PHARMA A/S (100.0%)
Industriparken 55
2750 Ballerup, DK**

72 Inventor/es:

**BINDERUP, ERNST TORNDAL y
HJARNAA, PERNILL-JULIA, VIG**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 643 083 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

Profármacos de cianoguanidina

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos profármacos de piridilcianoguanidina y su inclusión en composiciones farmacéuticas, así como su uso en la elaboración de medicamentos.

Antecedentes de la invención

10 Las piridilcianoguanidinas, tales como la pinacidil-(N,1,2,2-trimetilpropil-N'-ciano-N''-(4-piridil)guanidina) se descubrieron originalmente por ser abridores del canal de potasio y se desarrollaron consecuentemente como agentes antihipertensivos. La sustitución de la cadena lateral de pinacido por cadenas laterales más largas que contienen arilo produjo una pérdida de su actividad antihipertensiva pero, por otra parte, se encontró que dichos compuestos mostraban actividad antitumoral mediante la administración oral en un modelo de rata con tumores ascíticos de Yoshida.

15 Los diferentes tipos de piridilcianoguanidinas con actividad antiproliferativa se describen, por ejemplo, en los documentos EP660823, WO 98/54141, WO 98/54143, WO 98/54144, WO 98/54145, WO 00/61559 y WO 00/61561. Las relaciones estructura-actividad (abreviado generalmente como SAR por sus iniciales en inglés: *structure-activity relationship*) de dichos compuestos se discuten en el documento C. Schou *et al.*, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* 7 (24), 1.997, págs. 3.095-3.100, en el que se estudió el efecto antiproliferativo de varias piridilcianoguanidinas *in vitro* sobre diferentes líneas celulares de cáncer de pulmón y de mama humanos así como sobre fibroblastos humanos normales. También se estudiaron los compuestos *in vivo* en ratones desnudos portadores de injertos heterólogos de tumores humanos de cáncer de pulmón. Basándose en el análisis de las SAR, se eligió un compuesto específico (N-(6-(4-clorofenoxi)hexil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)guanidina) por su elevada actividad antiproliferativa *in vitro* y su potente actividad antitumoral en el modelo de ratón desnudo.

20 El documento P-J. V. Hjarnaa *et al.*, *Cancer Res.* 59, 1.999, págs. 5751-5757 informa de los resultados de estudios adicionales del compuesto (N-(6-(4-clorofenoxi)hexil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)guanidina) en ensayos *in vitro* e *in vivo*. El compuesto presentó una potencia *in vitro* que era comparable a la los agentes citostáticos de referencia daunorubicina y paclitaxel, mostrando a la vez una actividad antiproliferativa considerablemente menor sobre células endoteliales humanas normales. En los ensayos *in vivo* usando ratones desnudos trasplantados con células tumorales humanas, el compuesto mostró una actividad antitumoral sustancial, también contra células tumorales que eran resistentes a fármacos anticancerosos convencionales, tales como paclitaxel.

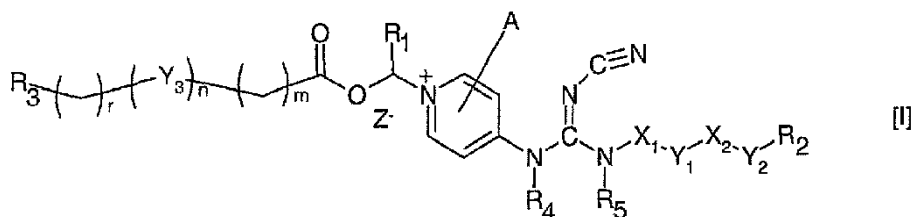
30 **Compendio de la invención**

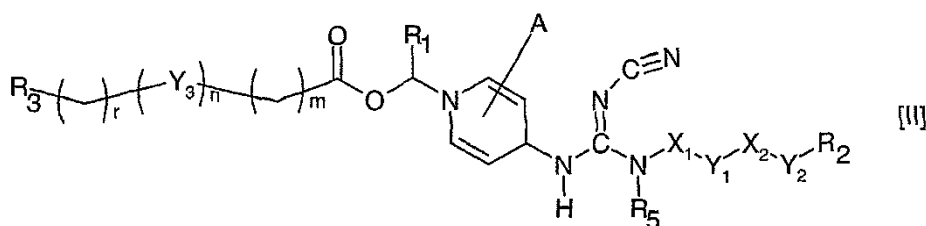
Aunque, como se ha indicado anteriormente, las piridilcianoguanidinas son agentes antitumorales prometedores con un perfil de actividad extremadamente interesante, son compuestos muy lipofílicos y consecuentemente moderadamente solubles y, por lo tanto, generalmente están disponibles únicamente para administración oral. Sin embargo, muchos pacientes de cáncer están en un estado gravemente debilitado como resultado de su enfermedad, dando lugar a problemas con la aceptación del paciente con respecto a la administración oral de fármacos.

35 Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar piridilcianoguanidinas en forma de profármacos con un perfil de solubilidad mejorado, cuyos profármacos pueden ser incluidos en composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración parenteral, es decir composiciones líquidas en las que el profármaco se disuelve en cantidades suficientes para convertirse en cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto activo durante la administración de la composición.

Además, se ha encontrado que los profármacos de piridilcianoguanidina presentan una absorción gastrointestinal mejorada en la administración oral. Consecuentemente, otro objetivo de la invención es proporcionar formulaciones orales de piridilcianoguanidinas como profármacos con biodisponibilidad mejorada.

45 Consecuentemente, la presente invención se refiere a un compuesto de la fórmula I o fórmula II





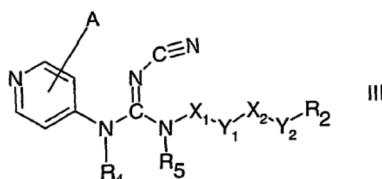
en donde:

- X_1 representa un enlace;
 - X_2 representa un enlace o un radical hidrocarbonado C_{4-12} lineal, ramificado y/o cíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, nitro, amino, ciano, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, alquilcarbonilo, formilo, aminocarbonilo o alquilcarbonilamino;
 - R_1 representa hidrógeno o un alquilo lineal, ramificado y/o cíclico, opcionalmente sustituido con fenilo; o un radical hidrocarbonado aromático;
 - R_2 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo- C_{1-4} , alcoxi- C_{1-4} , alcoxi- C_{1-4} -carbonilo, nitro, ciano, amino, aminocarbonilo, sulfamilo e hidroxialquilo C_{1-4} ;
 - R_4 y R_5 representan independientemente hidrógeno;
 - Y_1 e Y_2 representan independientemente un enlace, O, un dirradical éter ($R'-O-R''$), un dirradical amina ($R'-N-R''$), S, S(O), S(O)₂, C(O), NH-CO, CO-NH, SO₂-N(R'), metileno o N(R')-SO₂ en donde R' y R'' representan independientemente dirradicales hidrocarbonados lineales o ramificados que contienen hasta 4 átomos de carbono;
 - A representa hidrógeno;
 - Z es un anión farmacéuticamente aceptable seleccionado de cloro, bromo, iodo, sulfato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, nitrato y fosfato;
 - r es un número entero de 0 a 4; y
- (A) n es 1, m es 0 o 1, Y_3 es O, y R_3 es $R_6-(O-CH_2-CH_2)_s-$, en donde s es un número entero de 1 a 150 y R_6 es hidrógeno, metilo o etilo; o
- (B) n es 1, m es 0, Y_3 es O, y R_3 es un hidrocarburo heterocíclico no aromático de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más amino, hidroxilo, carboxi, halógeno, nitro, ciano, alcoxi, aminocarbonilo, alcoxi- C_{1-4} -carbonilo, alcoxi- C_{1-4} -carbonilamino, sulfo, hidroxisulfonilo, dihidroxifosfinilo, fosfona, sulfamilo, aminosulfonilo, aminoacilamino o dialcoxifosfinilo; con la condición que:
- amino indica $-N(R^a)_2$ en donde cada R_a representa independientemente hidrógeno o alquilo;
 - aminosulfonilo indica $-S(O)_2N(R^a)_2$ en donde cada R_a representa independientemente hidrógeno o alquilo;
 - fonilamino indica $-N(R^a)_2-S(O)_2-R^b$ en donde cada R_a representa independientemente hidrógeno o alquilo y R^b representa alquilo;
 - alquilcarbonilo indica $-C(O)R^b$ en donde R^b representa alquilo;
 - aminocarbonilo indica $-C(O)N(R^a)_2$ en donde cada R_a representa independientemente hidrógeno o alquilo;
 - alquilcarbonilamino indica $-NR^aC(O)R^b$ en donde R_a representa hidrógeno o alquilo y R^b representa alquilo;
 - alcoxi indica $-OR^b$ en donde R^b representa alquilo;
 - aminoacilamino indica $-NHC(O)R^cNH_2$ en donde R^c es un dirradical conocido de cualquier aminoácido natural, H_2NR^cCOOH , o su enantiómero;

- alcoxi-C₁₋₄-carbonilamino indica -NR^aC(O)OR^b en donde R_a representa hidrógeno o alquilo y R^b representa alquilo-C₁₋₄;
 - alquilo indica metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclopentilo o ciclopropilo; y
- 5
- radical hidrocarbonado aromático indica fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, 1,4-dihidronaftilo, fluorenilo o tetralinilo.

Se entiende que los compuestos de la presente invención incluyen cualquier forma tautomérica sus isómeros ópticos y diastereoisómeros. Además se entiende que la invención incluye sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que comprenden grupos básicos o ácidos.

- 10 Al administrar el compuesto de fórmula I o fórmula II a un paciente, el grupo éster R₃-(CH₂)_r-(Y₃)_n-(CH₂)_m-COOCHR₁- es hidrolizado enzimáticamente para liberar el compuesto activo de fórmula III:



en la que A, R₂, R₄, R₅, X₁, X₂, Y₁ e Y₂ son como se ha indicado anteriormente, junto con el aldehído R₁CHO.

Descripción detallada de la invención

15 Definiciones

En el presente contexto, el término se pretende que el término "profármaco" indica un derivado de un compuesto activo que no presenta, o no presenta necesariamente, la actividad fisiológica del compuesto activo, pero que puede ser sometido a escisión enzimática, tal como hidrólisis *in vivo* de forma que libere el compuesto activo al administrar el profármaco. En este caso particular, el profármaco comprende el compuesto activo que es por sí mismo altamente lipofílico provisto con una cadena lateral con propiedades predominantemente hidrófilas que proporcionan al profármaco características de solubilidad mejoradas, haciéndole por lo tanto más adecuado para la administración parenteral en forma de una disolución o para la administración oral para obtener una biodisponibilidad mejorada. Más específicamente, la cadena lateral hidrófila elegida para los compuestos de la presente invención comprende un grupo éster de fórmula R₃-(CH₂)_r-(Y₃)_n-(CH₂)_m-COOCHR₁- (en la que R₃, R₁, Y₃, m, n y r son como se ha indicado anteriormente).

El término "alquilo" indica un radical univalente derivado de alcano lineal, ramificado o cíclico eliminando un átomo de hidrógeno de cualquier átomo de carbono, específicamente metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutolp, terc-butilo, isopentilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclopentilo o ciclopropilo.

Los términos "arilo" y "radical aromático hidrocarbonado" indican radicales de anillos aromáticos carbocíclicos, específicamente fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, 1,4-dihidronaftilo, fluorenilo o tetralinilo.

El término "aralquilo" pretende indicar un anillo aromático con una cadena lateral alquílica, por ej., bencilo.

El término "halógeno" presente indicar flúor, cloro, bromo o yodo.

El término "aminosulfonilo" indica un radical de la fórmula -S(O)₂NR^a₂, en donde cada R^a representa independientemente bien hidrógeno o alquilo.

35 El término "alquilsulfonilamino" indica un radical de la fórmula -NR^a₂-S(O)₂-R^b, en donde cada R^a representa independientemente hidrógeno o alquilo, y R^b representa alquilo.

El término "alquilcarbonilo" indica un radical de la fórmula -C(O)R^b, en donde R^b es tal como se acaba de describir.

El término "amino" indica un radical de la fórmula -N(R^a)₂, en donde cada R^a representa independientemente hidrógeno o alquilo.

40 El término "alquilcarbonilamino" indica un radical de la fórmula -NR^aC(O)R^b, en donde R^a y R^b son como se acaban de describir.

El término "alcoxi" indica un radical de la fórmula OR^b, en donde R^b es como se acaba de describir.

El término "alcoxicarbonilo" pretende indicar un radical de la fórmula $-C(O)-OR^b$, en donde R^b es como se ha indicado anteriormente.

El término "aminoacylamino" pretende indicar un radical de la fórmula $-NH-C(O)-R^c-NH_2$, en donde R^c es un dirradical conocido de cualquier aminoácido natural, H_2N-R^c-COOH , o su enantiómero.

- 5 El término "aminocarbonilo" pretende indicar un radical de la fórmula $-C(O)-NR^a_2$, en donde cada R^a representea independientemente hidrógeno o alquilo.

El término "alcoxicarbonilamino" pretende indicar un radical de la fórmula $-NR^a-C(O)-OR^b$, en donde R^a y R^b son como se ha indicado anteriormente.

- 10 El término "hidrocarburo" pretende indicar un compuesto que comprende solo átomos de hidrógeno y carbono, puede contener uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono, y puede comprender restos cíclicos en combinación con restos lineales o ramificados. El término puede calificarse como "heterocíclico no aromático", que pretende indicar compuestos cíclicos saturados o parcialmente saturados con 1-3 heteroátomos seleccionados de O, S o N o anillos bicíclicos opcionalmente condensados con 1-4 heteroátomos tales como pirrolidinilo, 3-pirrolinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofenilo, piperidinilo, piperacinilo.

- 15 Se pretende que el término "sal farmacéuticamente aceptable" indique sales preparadas haciendo reaccionar un compuesto de fórmula I o II que comprende un grupo básico con un ácido inorgánico u orgánico, p. ej. ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, acético, fosfórico, láctico, maleico, ftálico, cítrico, propiónico, benzoico, glutárico, glucónico, metanosulfónico, salicílico, succínico, tartárico, toluenosulfónico, sulfámico o fumárico. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de fórmula II que comprenden un grupo ácido se pueden preparar con una base adecuada, tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, amoniaco o similares.
- 20

Modos de realización preferidos del compuesto de fórmula I o II

- 25 En una realización preferida de la invención, X_1 e Y_1 sonambos enlaces, mientras que X_2 es un dirradical hidrocarbonado saturado o insaturado, lineal, ramificado o cíclico con 4 a 12 átomos de carbono; Y_2 es O, S, C(O) o metileno; R_3 es $R_6-(O-CH_2-CH_2)_s$; R_1 es hidrógeno, alquilo- C_{1-4} lineal o ramificado, aralquilo o arilo; y r es 0.

En una realización todavía adicional de los compuestos de formula I o II, n es 1, m es 0 o 1, Y_3 es O, y R_3 es $R_6-(O-CH_2-CH_2)_s$, en donde s es un número entero de 1 a 120, preferiblemente de 1 a 80, más preferiblemente de 1 a 50, tal como desde 1-30, por ej. desde 1 a 20, y R_6 es hidrógeno, metilo o etilo. Particularmente preferido en esta realización, s en un número entero de 2 a 10, tal como 3, 4, o 5, y R_6 es metilo.

- 30 En una realización adicional de los compuestos de fórmula I o II, n es 1, m es 0, Y_3 es O, y R_3 es un radical hidrocarbonado heterocíclico no aromático de 5, 6 o 7 miembros.

Preferido particularmente en esta realización, R_3 es pirrolidinilo, piperidilo o hexahidro-1H-azepinilo.

En una realización preferida de los compuestos de fórmula I o II, R_2 es fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes, en donde el sustituyente es halógeno, tal como cloro.

- 35 En una realización adicional preferida de los compuestos de fórmula I o II, Y_1 es un enlace e Y_2 es O.

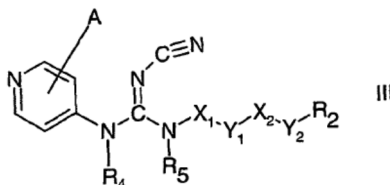
Ejemplos de compuestos específicos de fórmula I son

	No Ejemplo
Cloruro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio	1
Cloruro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio	2
Cloruro de 1-[2-metoxietoxi)-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio	3

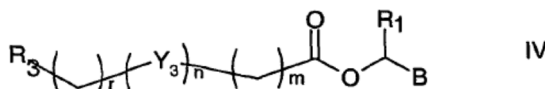
	No Ejemplo
Ioduro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio	4
N-[1-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxicarboniloximetil)-1,4-dihidropiridin-4-iliden]-N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-guanidina	5
Cloruro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio	6
Cloruro de 1-[1-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi-carboniloxi)-ethyl]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio	7
Cloruro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi-acetoximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio	8
Cloruro de 1-[2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxicarboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio	9
Cloruro de 1-[2-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi carboniloximetil]-4- [N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio	10
Cloruro de 1-[2-(2-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)hexil)-N-guanidin]-piridinio	11
Cloruro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(9-(dietoxifosfinoiloxi)-nonil)-N-guanidin]-piridinio	12
Ioduro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(12-(tert-butiloxicarbonilamino)-dodecil)-N-guanidin]-piridinio	13
Cloruro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(12- (tert-butiloxicarbonilamino)-dodecil)-N-guanidin]-piridinio	14
Cloruro de 1-[2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(12- (tert-butiloxicarbonilamino)-dodecil)-N-guanidin]-piridinio	15
Ioduro de 1-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidiloxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio	16
Cloruro de 1-[4-piperidiloxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-cloro-fenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio, hidrocioruro	17
N-[1-(α -(2-(2-(2-Metoxietoxi)-etoxi)-etoxicarboniloxi)encil)-1,4-dihidropiridin-4-iliden]-N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-guanidina	18

Métodos generales de preparación

Los compuestos de la fórmula I se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula III:



en la que A, R₂, R₄, R₅, X₁, X₂, Y₁ e Y₂ son como se ha indicado anteriormente, con un compuesto de fórmula IV:



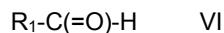
en la que R₁, R₃, Y₃, m, n y r son como se ha indicado anteriormente, y B es un grupo saliente, tal como Cl, Br o I. Además R₃ e Y₃ pueden contener opcionalmente grupos protectores.

La reacción de un compuesto de fórmula III con un compuesto de fórmula IV puede realizarse en un medio sin disolvente o un disolvente inerte, tal como acetonitrilo a una temperatura entre la temperatura ambiente y 150°C para obtener un compuesto de fórmula I, opcionalmente después de la eliminación de los grupos protectores.

Los compuestos de fórmula IV son conocidos de la bibliografía o pueden prepararse por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica, p. ej. haciendo reaccionar un halogenuro carboxílico de fórmula V:

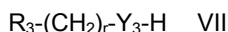


en la que R₃, Y₃, B, m, n y r son como se ha indicado en la fórmula IV, con la condición de que m es diferente de 0 cuando n es 1, con un aldehído de fórmula VI:

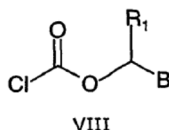


en la que R₁ es como se ha indicado anteriormente, opcionalmente en presencia de un catalizador tal como cloruro de zinc anhidro o cloruro de aluminio anhidro.

Cuando n es 1 y m es 0, los compuestos de fórmula IV se pueden preparar haciendo reaccionar un compuesto de fórmula VII:



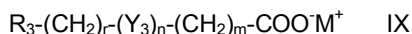
en la que R₃, Y₃ y r son como se ha indicado en la fórmula IV, con un compuesto de fórmula VIII:



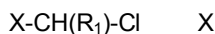
en la que R₁ y B son como se ha indicado anteriormente.

La reacción entre un compuesto de fórmula VII y un compuesto de fórmula VIII se puede realizar a una temperatura entre la temperatura ambiente y -70°C en un disolvente orgánico inerte, tal como diclorometano, en presencia de una base adecuada tal como la piridina.

En otro método, los compuestos de fórmula IV en los que B es cloro se preparan haciendo reaccionar un compuesto de fórmula IX:



en la que R₃, Y₃, m, n y r son como se ha indicado en la fórmula V y M⁺ es un catión metálico adecuado, p. ej. un catión de un metal alcalino o un ion de amonio terciario, con un compuesto de fórmula X:



en la que R₁ es como se ha indicado anteriormente y X es yodo, bromo o clorosulfonilo.

La reacción entre IX y X se puede realizar en un disolvente adecuado, tal como dimetilformamida, a una temperatura adecuada, p. ej. a temperatura ambiente, cuando X es yodo o bromo. Cuando X es clorosulfonilo, la reacción se puede realizar en condiciones de transferencia de fase como se describe en el documento *Synthetic Communications* 14, 857-864 (1.984).

- 5 Los compuestos de fórmula IV en los que B es cloro se pueden transformar en los correspondientes compuestos en los que B es yodo por reacción con yoduro de sodio en acetona o acetonitrilo.

Los compuestos de fórmula V, VI, VII, VIII, IX y X bien son conocidos de la bibliografía o bien se pueden preparar por métodos bien conocidos por los expertos en la técnica.

- 10 Los compuestos de fórmula III son conocidos en la bibliografía y se pueden preparar por uno cualquiera de los métodos descritos, por ejemplo, en los documentos EP660823, WO 98/54141, WO 98/54143, WO 98/54144, WO 98/54145, WO 00/61559 y WO 00/61561.

- 15 Un compuesto de fórmula I, con tal de que R4 sea hidrógeno, se puede convertir en la base libre correspondiente de fórmula II, tratando una disolución de un compuesto de fórmula I en un disolvente inerte apropiado, p. ej. diclorometano, con una base adecuada, p. ej. bicarbonato de sodio acuoso. La base libre de fórmula II puede ser reconvertida en una sal de fórmula I tratando una disolución de un compuesto de fórmula II en un disolvente inerte apropiado, p. ej. diclorometano, con un ácido adecuado de fórmula ZH, en el que Z es como se ha indicado anteriormente.

Composiciones farmacéuticas

- 20 En otro aspecto, la invención se refiere a formulaciones farmacéuticas de un compuesto de fórmula I o II previsto para el tratamiento de enfermedades proliferativas. Las formulaciones de la presente invención, tanto para uso médico veterinario como para uso médico humano, comprenden ingredientes activos en asociación con vehículo(s) farmacéuticamente aceptable(s) y otro(s) ingrediente(s) terapéutico(s). El(los) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de que deben ser compatibles con los otros ingredientes de las formulaciones y no ser perjudiciales para el receptor de ellas.

- 25 Convenientemente, el ingrediente activo comprende de 0,1-100% en peso de la formulación. Convenientemente, una unidad de dosificación de una formulación contiene entre 0,07 mg y 1 g de un compuesto de fórmula I o II.

- 30 Mediante el término "unidad de dosificación" se indica una unidad, es decir una dosis única que es capaz de ser administrada a un paciente y que puede ser fácilmente manipulada y envasada, quedando como una dosis unitaria estable física y químicamente que comprende bien el material activo como tal o bien una mezcla de él con diluyentes o vehículos farmacéuticos sólidos o líquidos.

Las formulaciones incluyen, p. ej. aquellas en forma adecuada para la administración oral (incluyendo liberación sostenida o retardada), rectal, parenteral (incluyendo subcutánea, intraperitoneal, intramuscular, intraarticular e intravenosa), transdérmica, oftálmica, tópica, nasal o bucal.

- 35 Las formulaciones se pueden presentar convenientemente en una forma de unidad de dosificación y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica, p. ej. como se describe en Remington, *The Science and Practice of Pharmacy*, 20ª Ed., 2.000. Todos los métodos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el vehículo, que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniforme e íntimamente el ingrediente activo en asociación con un vehículo líquido o un vehículo sólido finamente dividido o ambos y a continuación, si es necesario, conformar el producto con la formulación deseada.

- 40 Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de unidades discretas, tales como cápsulas, sobrecitos, comprimidos o pastillas para chupar, conteniendo cada una de ellas una cantidad predeterminada del ingrediente activo; en la forma de un polvo o gránulos; en la forma de una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso, tal como etanol o glicerol; o en la forma de una emulsión de aceite-en-agua o una emulsión de agua-en-aceite. Dichos aceites pueden ser aceites comestibles, tales como p. ej. aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco o aceite de cacahuete. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas incluyen gomas sintéticas o naturales, tales como tragacanto, alginato, acacia, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, gelatina, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómeros y polivinilpirrolidona. Los ingredientes activos también pueden ser administrados en la forma de un bolo, electuario o pasta.

- 55 Un comprimido puede elaborarse comprimiendo o moldeando el ingrediente activo opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos prensados pueden prepararse comprimiendo, en una máquina adecuada, el(los) ingrediente(s) activo(s) en una forma con fluidez libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclados con un aglomerante, tal como, p. ej. lactosa, glucosa, almidón, gelatina, goma de acacia, goma de tragacanto, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, ceras o similares; un lubricante tal como, p. ej., oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de

sodio, cloruro de sodio o similares; un agente disgregante tal como, p. ej., almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, croscarmelosa sódica, almidón glicolato de sodio, crospovidona o similares o un agente dispersante, tal como polisorbato 80. Los comprimidos moldeados pueden elaborarse moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del ingrediente activo pulverizado y un vehículo adecuado humedecido con un diluyente líquido inerte.

- 5 Las formulaciones para la administración rectal pueden estar en forma de supositorios en los que el compuesto de la presente invención se mezcla con sólidos de bajo punto de fusión solubles o insolubles en agua, tales como manteca de coco, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol o ésteres de ácido graso con polietilenglicol, mientras que los elixires se pueden preparar usando palmitato de miristilo.

- 10 Las formulaciones adecuadas para la administración parenteral comprenden convenientemente una preparación estéril oleosa o acuosa de los ingredientes activos, que sea preferiblemente isotónica con la sangre del receptor, p. ej. disolución salina isotónica, disolución isotónica de glucosa o una disolución tampón. La formulación puede esterilizarse convenientemente, por ejemplo, por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, adición de un agente esterilizante a la formulación, irradiación de la formulación o calentamiento de la formulación. Las formulaciones liposomales, tal como se describen por ejemplo en *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 9, 1.994, también son adecuadas para la administración parenteral.

Alternativamente, el compuesto de fórmula I se puede presentar como una preparación sólida estéril, p. ej. un polvo liofilizado que se disuelve fácilmente en un disolvente estéril inmediatamente antes de usarla.

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

- 20 Las formulaciones adecuadas para la administración oftálmica pueden estar en forma de una preparación acuosa estéril de los ingredientes activos, que puede estar en forma microcristalina, por ejemplo, en forma de una suspensión microcristalina acuosa. Las formulaciones liposomales o los sistemas de polímeros biodegradables, p. ej. como se describen en *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol. 2, 1.989, también pueden utilizarse para presentar el ingrediente activo para la administración oftálmica.

- 25 Las formulaciones adecuadas para para la administración tópica u oftálmica incluyen preparaciones líquidas o semilíquidas tales como linimentos, lociones, geles, aplicaciones, emulsiones de aceite-en-agua o de agua-en-aceite tales como cremas, ungüentos o pastas; o disoluciones o suspensiones tales como gotas.

Las formulaciones adecuadas para la administración nasal o bucal incluyen polvos, formulaciones autopropulsadas y para pulverización, tales como aerosoles y atomizadores.

- 30 Además de los ingredientes mencionados anteriormente, las formulaciones de un compuesto de fórmula I o II pueden incluir uno o más ingredientes adicionales, tales como diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, colorantes, agentes activadores de superficie, espesantes, conservantes, p. ej. hidroxibenzoato de metilo (incluyendo antioxidantes), agentes emulsionantes y similares.

- 35 En el tratamiento sistémico usando la presente invención se administran dosis diarias de 0,001-500 mg por kilogramo de peso corporal, preferiblemente de 0,002-100 mg/kg de peso corporal del mamífero, por ejemplo 0,003-20 mg/kg o 0,003 a 5 mg/kg de un compuesto de fórmula I o II, correspondiendo típicamente a una dosis diaria para un humano adulto de entre 0,01 a 37.000 mg. Sin embargo, la presente invención también proporciona compuestos y composiciones previstas para la administración en intervalos más largos, p. ej. cada semana, cada tres semanas o cada mes. En el tratamiento tópico de los trastornos dermatológicos, se administran ungüentos, cremas o lociones que contienen de 0,1-750 mg/g, y preferiblemente de 0,1-500 mg/g, por ejemplo 0,1-200 mg/g de un compuesto de fórmula I o II. Para uso tópico en ungüentos oftalmológicos, se administran gotas o geles que contienen de 0,1-750 mg/g y preferiblemente de 0,1-500 mg/g, por ejemplo 0,1-200 mg/g de un compuesto de fórmula I o II. Las composiciones orales se formulan, preferiblemente como comprimidos, cápsulas o gotas que contienen de 0,07-1.000 mg, preferiblemente de 0,1-500 mg de un compuesto de fórmula I o II por unidad de dosificación.

- 45 En un modo de realización preferido, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I o II en combinación con uno o más compuestos farmacológicamente activos usados en el tratamiento de enfermedades proliferativas. Ejemplos de compuestos usados en el tratamiento de enfermedades proliferativas que se pueden usar junto con compuestos de la presente invención incluyen derivados de la S-triazina tales como la altretamina; enzimas tales como la asparaginasa; agentes antibióticos tales como la bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, mitomicina, epirubicina y plicamicina; agentes alquilantes tales como busulfán, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, ciclofosfamida, dacarbazina, ifosfamida, lomustina, mecloretamina, melfalán, procarbazona y tiotepa; antimetabolitos, tales como cladribina, citarabina, floxuridina, fludarabina, fluororacilo, hidroxirurea, mercaptopurina, metotrexato, gemcitabina, pentostatina y tioguanina; agentes antimetabólicos tales como etoposida, paclitaxel, teniposida, vinblastina, vinorelbina y vincristina; agentes hormonales, p. ej. inhibidores de la aromatasas tales como la aminoglutetimida, corticosteroides tales como dexametasona y prednisona y hormona liberadora de la hormona luteinizante (LH-RH); antiestrógenos tales como el tamoxifeno, formestano y letrozol; antiandrógenos tales como flutamida; modificadores de la respuesta biológica, p. ej. linfocinas tales como la aldesleucina y otras interleucinas; interferón tales como el interferón- α ; factores de crecimiento tales como la eritropoietina, filgrastim y sagramostim; agentes diferenciadores tales como los derivados

de la vitamina D y ácido trans-retinoico; inmunorreguladores tales como el levamisol; y anticuerpos monoclonales, factor \square de necrosis tumoral e inhibidores de la angiogénesis. Finalmente, la radiación ionizante, aunque no se defina sin inconvenientes como compuesto, es muy dependiente en el tratamiento de enfermedades neoplásicas y puede combinarse con los compuestos de la presente invención. Debido a los graves efectos secundarios frecuentemente experimentados por los pacientes que reciben tratamiento antineoplásico, a menudo es adecuado administrar también terapéutica que no sea antineoplásica en sí misma sino más bien que ayude a aliviar los efectos secundarios. Dichos compuestos incluyen la amifostina, leucovorina y mesna.

En particular, compuestos antineoplásicos tales como paclitaxel, fluorouracilo, etopósido, ciclofosfamida, cisplatino, carboplatino, vincristina, gemcitabina, vinorelbina, clorambucilo, doxorubicina y melfalán parecen ser beneficiosos en combinación con las composiciones de la presente invención.

Se contempla que la composición de combinación de la presente invención pueda proporcionarse como mezclas de los compuestos o como compuestos individuales previstos para la administración simultánea o secuencial. La decisión de los intervalos de tiempo en un régimen de administración secuencial se basa en las capacidades del médico o veterinario experto.

La presente invención se puede aplicar a un compuesto para uso en un método de tratamiento o mejora de enfermedades o afecciones proliferativas, comprendiendo el método administrar a un paciente que lo necesite, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o II, compuesto que se hidroliza enzimáticamente después de su administración para proporcionar un compuesto de fórmula III, en una cantidad suficiente para efectuar el tratamiento o mejora de dicha enfermedad o afección proliferativa, opcionalmente junto con otro compuesto anti-neoplásico y/o radiación ionizante.

En particular, las enfermedades o estados proliferativos que pueden tratarse con el método de la presente invención incluyen varios cánceres y enfermedades o estados neoplásicos, incluyendo leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, mielodisplasia, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin o linfoma de no Hodgkin, carcinoma pulmonar de células pequeñas o no pequeñas, cáncer gástrico, intestinal o colorrectal, cáncer de próstata, ovario o mama, cáncer de cabeza, cerebro o cuello, cáncer en el tracto urinario, cáncer de riñón o de vejiga, melanoma maligno, cáncer de hígado, cáncer de útero o de páncreas.

La invención también se refiere al uso de los compuestos de fórmula I o II, opcionalmente junto con otros compuestos antineoplásicos como se ha indicado anteriormente en la elaboración de medicamentos. En particular, se prevé que dichos medicamentos se usen para el tratamiento de enfermedades proliferativas, p. ej. cánceres como se ha mencionado anteriormente.

Como se ha indicado anteriormente, se prefiere administrar los compuestos de la invención parenteralmente, tal como en una disolución líquida, preferiblemente acuosa, prevista para inyección o infusión intravenosa. Una dosis adecuada del compuesto de la invención dependerá, *inter alia*, de la edad y condición del paciente, la gravedad de la enfermedad que debe tratarse y otros factores bien conocidos por el médico. El compuesto se puede administrar bien oralmente o bien parenteralmente según diferentes programas de dosificación, p. ej. diariamente o con intervalos semanales. En general, una dosis única estará en el intervalo de 0,1 a 400 mg/kg de peso corporal. Parenteralmente, el compuesto se puede administrar en un bolo (es decir, la dosis completa se administra de una sola vez) o en dosis divididas dos o más veces por día o preferiblemente como una infusión intravenosa.

La invención se describe en más detalle en los ejemplos siguientes que no pretenden de ninguna manera limitar el alcance de la invención tal como se reivindica.

Ejemplos

Para los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) de ^1H (300 MHz) y RMN de ^{13}C (75,6 MHz) se citan los valores de desplazamiento químico con respecto a patrones internos de tetrametilsilano ($\square = 0,00$) o cloroformo ($\square = 7,25$) o deuteriocloroformo ($\square = 76,81$ para RMN de ^{13}C). Se dan los valores de un multiplete, bien definido (singlete (s), doblete (d), triplete (t), cuartete (q)) o bien no definido (amplio (br)) para aproximadamente el punto medio, a menos que se indique un intervalo. Los disolventes orgánicos usados fueron anhidros.

Preparación 1

Carbonato de 2-2-(2-(2-metoxietoxietoxi)-etilo y clorometilo

Se añadió cloroformato de clorometilo (2,94 ml) a una disolución enfriada en hielo de monometil éter de trietilenglicol (4,70 ml) en diclorometano (30 ml) seguido por piridina (2,93 ml) con un caudal tal que la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó dos veces con HCl 0,5M seguido por agua y bicarbonato de sodio acuoso. Por secado sobre sulfato de magnesio, filtración, evaporación a vacío seguido por destilación a vacío, p. eb.: 102-108°C a 0,03 mbares, se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) $\square = 5,73$ (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,70-3,60 (m, 6H), 3,55 (m, 2H), 3,38 (s, 3H).

*Preparación 2**Carbonato de 2-(2-metoxietoxi)-etilo y clorometilo*

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1, pero sustituyendo con monometil éter de dietilenglicol el monometil éter de trietilenglicol. Aceite incoloro, p. eb.: 80-82°C a 0,03 mbares.

5 RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,74 (s, 2H), 4,38 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,66 (m, 2H), 3,55 (m, 2H), 3,38 (s, 3H).

*Preparación 3**Carbonato de 2-metoxietilo y clorometilo*

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1 pero sustituyendo con monometil éter de etilenglicol el monometil éter de trietilenglicol. Aceite incoloro, p. eb.: 36°C a 0,03 mbares.

10 RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,74 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,40 (s, 3H).

*Preparación 4**Carbonato de 2-(2-metoxietoxi)-etilo y 1-cloroetilo*

15 Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en la preparación 1 pero sustituyendo con monometil éter de dietilenglicol el monometil éter de trietilenglicol y con cloroformato de 1-cloroetilo el cloroformato de clorometilo. Aceite incoloro, p. eb.: 82-88°C a 0,03 mbares.

RMN de ^{13}C (CDCl_3) \square = 152,9; 84,6; 71,9; 70,6; 68,7; 67,8; 59,1; 25,2.

*Preparación 5**Carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y yodometilo*

20 Se añadió carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo (9 g) a una disolución de yoduro de sodio (21,07 g) en acetona (45 ml). Después de agitar a 40°C durante 2,5 horas, la mezcla de reacción se enfrió en hielo, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se absorbió en diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. Por purificación sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente se obtuvo el compuesto del título como un aceite de color amarillo pálido.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,95 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,7-3,5 (m, 8H), 3,38 (s, 3H).

*Preparación 6**Carbonato de 2-(2-metoxietoxi)-etilo y 1-yodoetilo*

30 Este compuesto se preparó como se ha descrito en la preparación 5 pero sustituyendo con carbonato de 2-(2-metoxietoxi)-etilo y 1-cloroetilo el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo. El aceite resultante contenía 35% del compuesto del título y 65% del material inicial. Esta mezcla se usó en la etapa siguiente sin purificación adicional.

*Preparación 7**2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-acetato de clorometilo*

35 Este compuesto se preparó a partir de ácido 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-acético y clorosulfato de clorometilo como se describe en el procedimiento general dado en el documento *Synthetic Communications* 14, 857-864 (1.984). El aceite resultante se purificó por destilación a vacío, p. eb.: 130-132°C a 0,06 mbares.

RMN de ^{13}C (CDCl_3) \square = 168,8; 72,0; 71,1; 70,7; 70,6; 70,6; 70,6; 68,6; 68,5; 59,0.

*Preparación 8**Carbonato de 2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo*

40 Preparado como se ha descrito en la preparación 1, pero sustituyendo con monometil éter de tetraetilenglicol el monometil éter de trietilenglicol. Aceite amarillo.

RMN de ^{13}C (CDCl_3) \square = 153,4; 72,2; 72,0; 70,7; 70,7; 70,6; 70,5; 68,6; 68,1; 59,0.

*Preparación 9**Carbonato de 2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etilo y yodometilo*

5 Preparado como se ha descrito en la preparación 5 pero sustituyendo con carbonato de 2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo. Aceite amarillo rojizo que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,95 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,70-3,50 (m, 12H), 3,38 (s, 3H).

*Preparación 10**Bencilsuccinato de clorometilo*

10 Preparado como se ha descrito en la preparación 7, pero sustituyendo con monobencil éster del ácido succínico el ácido 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi-acético. El aceite resultante se purificó por destilación a vacío, p. eb. 145-151°C a 0,4 mbares.

RMN de ^{13}C (CDCl_3) \square = 171,6; 170,4; 135,6; 128,6; 128,4; 128,3; 68,8; 66,7; 29,0; 28,8.

*Preparación 11**Clorometil éster de N-terc-butoxicarbonil-(L)-valina*

15 Preparado como se ha descrito en la preparación 7 pero sustituyendo con N-terc-butoxicarbonil-(L)-valina el ácido 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi-acético.

El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,87 (1H, d), 5,62 (1H, d), 5,0 (1H, br), 4,27 (1H, m), 2,17 (1H, m), 1,45 (9H, s), 1,00 (3H, d), 0,93 (3H, d).

*Preparación 12**Clorometil éster de N-terc-butoxicarbonil-glicina*

Preparado como se describe en la preparación 7 pero sustituyendo con N-terc-butoxicarbonil-glicina el ácido 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi-acético.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,75 (2H, s), 5,05 (1H, br), 3,99 (2H, d), 1,46 (9H, s).

*Preparación 13**Carbonato de 2-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo*

Preparado como se describe en la preparación 1 pero sustituyendo con monometil éter de pentaetilenglicol el monometil éter de trietilenglicol. Aceite amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,73 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,65 (m, 14H), 3,55 (m, 2H), 3,38 (s, 3H).

*Preparación 14**Carbonato de 2-(2-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo*

Preparado como se describe en la preparación 1 pero sustituyendo con monometil éter de hexaetilenglicol el monometil éter de trietilenglicol. Aceite amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,74 (s, 2H), 4,37 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,65 (m, 18H), 3,53 (m, 2H), 3,38 (s, 3H).

*Preparación 15**Carbonato de 2-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etilo y yodometilo*

40 Preparado como se describe en la preparación 5 pero sustituyendo con carbonato de 2-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo el carbonato de 2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo. Por purificación sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,95 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,65 (m, 14H), 3,64 (m, 2H), 3,38 (s, 3H).

*Preparación 16**Carbonato de 2-(2-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etilo y yodometilo*

- 5 Preparado como se describe en la preparación 5 pero sustituyendo con carbonato de 2-(2-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo. Por purificación sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (1:1) como eluyente se obtuvo el compuesto del título como un aceite amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,95 (s, 2H), 4,36 (m, 2H), 3,74 (m, 2H), 3,65 (m, 18H), 3,55 (m, 2H), 3,38 (s, 3H).

*Preparación 17**Carbonato de 3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-propilo y clorometilo*

- 10 Preparado como se describe en la preparación 1, pero sustituyendo con 3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-propanol el monometil éter de trietilenglicol. Aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,73 (s, 2H), 4,7 (br, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,22 (q, 2H), 1,90 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

*Preparación 18**Carbonato de 3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-propilo y yodometilo*

- 15 Preparado como se describe en la preparación 5 pero sustituyendo por carbonato de 3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-propilo y clorometilo el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo. El aceite amarillo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (2:1) como eluyente. Aceite amarillo pálido.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,95 (s, 2H), 4,68 (br, 1H), 4,29 (t, 2H), 3,21 (q, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

*Preparación 19**N-(3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-propil)-carbamato de clorometilo*

- 25 Una disolución de clorofornato de clorometilo (2,84 g) en diclorometano (10 ml) se añadió gota a gota con agitación a una disolución enfriada en hielo de 3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-propilamina (3,49 g) y diisopropiletilamina (3,10 g) en diclorometano (30 ml). Después de agitar durante 3 horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 0,5M enfriado en hielo seguido por agua y bicarbonato de sodio acuoso. Por secado sobre sulfato de magnesio y evaporación a vacío se obtuvo el compuesto del título como cristales incoloros.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,75 (s, 2H), 5,74 (br, 1H), 4,77 (br, 1H), 3,27 (q, 2H), 3,19 (q, 2H), 1,65 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

*Preparación 20**N-(3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-propil)-carbamato de yodometilo*

- 30 Una disolución de N-(3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-propil)-carbamato de clorometilo (2 g) y yoduro de sodio (4,5 g) en acetonitrilo (15 ml) se agitó durante 1 hora a temperatura ambiente, se evaporó a vacío, se redisolvió en diclorometano y se filtró. El filtrado se evaporó a vacío y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con acetato de etilo/hexano (1:2) como eluyente para obtener el compuesto del título como cristales incoloros.

- 35 RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,97 (s, 2H), 5,65 (br, 1H), 4,77 (br, 1H), 3,26 (q, 2H), 3,19 (q, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

*Preparación 21**5-(N-terc-butoxicarbonilamino)-pentanoato de clorometilo*

- 40 Este compuesto se preparó como se describe en la preparación 7 pero sustituyendo por ácido 5-(N-terc-butoxicarbonilamino)-pentanoico el ácido 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi-acético. El material bruto se repartió entre dietil éter y agua. La fase orgánica se separó y se secó sobre sulfato de magnesio. Por evaporación a vacío se obtuvo un aceite incoloro que se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,70 (s, 2H), 4,6 (br, 1H), 3,13 (q, 2H), 2,42 (t, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,53 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

*Preparación 22**5-(N-terc-butoxicarbonilamino)-pentanoato de yodometilo*

5 Se preparó como se describe en la preparación 5 pero sustituyendo con 5-(N-terc-butoxicarbonilamino)-pentanoato de clorometilo el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo. Aceite incoloro que cristalizó en el refrigerador.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,90 (s, 2H), 4,55 (q, 1H), 3,12 (q, 2H), 2,36 (t, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,44 (s, 9H).

*Preparación 23**terc-Butil-succinato de clorometilo*

10 Preparado como se describe en la preparación 7 pero sustituyendo con succinato de mono-terc-butilo el ácido 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi-acético. El producto bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con éter de petróleo/acetato de etilo (9:1) como eluyente.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,71 (s, 2H), 2,7-2-5 (m, 4H), 1,45 (s, 9H).

*Preparación 24**N-(terc-butoxicarbonilmetil)-carbamato de clorometilo*

15 Una disolución de cloroformato de clorometilo (1,69 g) en diclorometano (5 ml) se añadió gota a gota con agitación a una disolución enfriada en hielo de glicinato de terc-butilo, hidrocioruro (2,0 g) y diisopropiletamina (3,7 g) en diclorometano (20 ml). Después de agitar durante 2 horas adicionales a temperatura ambiente, la mezcla se extrajo con ácido clorhídrico 0,5M enfriado en hielo seguido por agua y bicarbonato de sodio acuoso. Por secado sobre sulfato de magnesio y evaporación a vacío se obtuvo el compuesto del título como un polvo incoloro.

20 RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,75 (s, 2H), 5,42 (br, 1H), 3,91 (d, 2H), 1,48 (s, 9H).

*Preparación 25**N-(terc-butoxicarbonilmetil)-carbamato de yodometilo*

Preparado como se describe en la preparación 20, pero sustituyendo con N-(terc-butoxicarbonilmetil)-carbamato de clorometilo el N-(3-(N-terc-butoxicarbonilamino)-propil)-carbamato de clorometilo. Polvo amarillo pálido.

25 RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,97 (s, 2H), 5,34 (br, 1H), 3,88 (d, 2H), 1,47 (s, 9H).

*Preparación 26**Carbonato de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidilo y clorometilo*

Preparado como se describe en la preparación 1 pero sustituyendo con 1-(terc-butoxicarbonil)-4-hidroxi-piperidina el monometil éter de trietilenglicol. Aceite rojo pálido.

30 RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,73 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

*Preparación 27**Carbonato de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidilo y yodometilo*

35 Preparado como se describe en la preparación 5 pero sustituyendo con carbonato de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidilo y clorometilo el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo. El aceite resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (3:1) como eluyente. Aceite amarillo.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,95 (s, 2H), 4,87 (m, 1H), 3,71 (m, 2H), 3,26 (m, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

Preparación 28

40 *Carbonato de terc-butoxicarbonilmetilo y clorometilo*

Preparado como se describe en la preparación 1 pero sustituyendo con glicolato de terc-butilo el monometil éter de trietilenglicol. Aceite incoloro.

RMN de ^1H (CDCl_3) \square = 5,76 (s, 2H), 4,58 (s, 1H), 1,49 (s, 9H).

*Preparación 29**Carbonato de terc-butoxicarbonilmetilo y yodometilo*

5 Se añadió carbonato de *terc*-butoxicarbonilmetilo y clorometilo (6,45 g) a una disolución de yoduro de sodio (1,65 g) en acetonitrilo (65 ml). Después de agitar a 40°C durante 4 horas, la mezcla de reacción se enfrió en hielo, se filtró y se evaporó a vacío. El residuo se absorbió con diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. Por purificación sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (3:1) como eluyente se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN de ¹H (CDCl₃) □ = 5,98 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 1,49 (s, 9H).

*Preparación 30*10 *Carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y □-clorobencilo*

15 Se añadió cloroformato de □-clorobencilo (1 g) a una disolución enfriada en hielo de monometil éter de trietilenglicol (0,7 ml) en diclorometano (5 ml) seguido por piridina (0,43 ml) con un caudal tal que la temperatura se mantuvo por debajo de 10°C. Después de agitar durante la noche a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se lavó dos veces con HCl 0,5M seguido por agua y bicarbonato de sodio acuoso. Por secado sobre sulfato de magnesio, filtración, evaporación a vacío seguido por cromatografía sobre gel de sílice con hexano/acetato de etilo (1:1) como eluyente se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro.

RMN de ¹H (CDCl₃) □ = 7,54 (m, 2H), 7,41 (m, 3H), 7,26 (s, 1H), 4,40 (m, 2H), 3,76 (m, 2H), 3,66 (m, 4H), 3,63 (m, 2H), 3,53 (m, 2H), 3,36 (s, 3H).

*Ejemplo 1*20 *Cloruro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio*

25 Una mezcla de N-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (1,13 g) y carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo (1,95 g) se colocó en un baño de aceite precalentado a 100°C. Después de 15 minutos se formó una fase fundida de color naranja claro y, después de 45 minutos adicionales, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (5 ml). El compuesto deseado cristalizó y se aisló por filtración. Por recristalización en isopropanol se obtuvo una muestra analíticamente pura.

RMN de ¹³C (DMSO) □ = 157,4; 155,0; 153,0; 144,9; 129,1; 123,9; 116,1; 115,0; 112,8; 80,2; 71,1; 69,6; 69,5; 68,0; 67,7; 67,6; 57,9; 42,2; 28,3; 25,7; 25,0.

*Ejemplo 2*30 *Cloruro de 1-[2-metoxietoxi)-etoxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio*

Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero sustituyendo con carbonato de 2-(2-metoxietoxi)-etilo y clorometilo el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo, se aisló el compuesto del título como un compuesto agradablemente cristalino.

35 RMN de ¹³C (DMSO) □ = 157,4; 155,0; 153,0; 144,9; 129,1; 123,9; 116,1; 115,0; 112,7; 80,2; 71,1; 69,4; 68,0; 67,7; 67,6; 58,0; 42,2; 28,3; 25,7; 25,0.

*Ejemplo 3**Cloruro de 1-[2-metoxietoxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio*

40 Siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero sustituyendo con carbonato de 2-metoxietilo y clorometilo el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo, se aisló el compuesto del título como un compuesto cristalino.

RMN de ¹³C (DMSO) □ = 157,4; 155,0; 153,0; 144,8; 129,1; 123,9; 116,1; 115,0; 112,8; 80,2; 69,2; 67,8; 67,6; 57,9; 42,1; 28,3; 28,2; 25,7; 25,0.

*Ejemplo 4*45 *Yoduro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)etoxi)-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio*

Se añadió carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y yodometilo (10 g) a una disolución caliente de N-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (6,4 g) en acetonitrilo seco (240 ml) seguido por reflujo durante 20

minutos. La mezcla se enfrió a continuación a temperatura ambiente y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo cristalino se agitó con acetato de etilo (100 ml) y se aisló por filtración.

RMN de ^1H (DMSO) \square = 10,2 (1H, br), 8,9 (1H, br), 8,7 (2H, d), 7,5 (2H, br), 7,31 (2H, d), 6,94 (2H, d), 6,23 (2H, s), 4,26 (2H, m), 3,96 (2H, t), 3,62 (2H, m), 3,55-3,3 (10H, m), 3,22 (3H, s), 1,71 (2H, m), 1,59 (2H, m), 1,40 (4H, m).

5 *Ejemplo 5*

N-[1-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)etoxi-carboniloximetil)-4-dihidropiridin-4-ilideno]-*N'*-ciano-*N''*-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-guanidina

10 El compuesto del ejemplo 4 se disolvió en diclorometano, se lavó con un exceso de bicarbonato de sodio acuoso y tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío para obtener el compuesto del título como un aceite amarillo.

RMN de ^{13}C (DMSO) \square = 157,4; 153,3; 129,1; 123,9; 116,1; 79,1; 71,2; 69,6; 69,5; 67,8; 67,7; 67,6; 61,6; 57,9; 28,4; 25,9; 25,4; 25,0.

Ejemplo 6

15 *Cloruro de 1*-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)etoxi-carboniloximetil]-4-[*N'*-ciano-*N''*-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-*N*-guanidin]-piridinio

El producto del ejemplo 5 se disolvió en diclorometano y se trató con un exceso de HCl en éter. Se evaporaron los disolventes a vacío y el residuo se disolvió en un volumen pequeño de diclorometano. La adición de isopropanol seguido por eliminación del diclorometano a vacío dio el compuesto del título cristalino idéntico al producto del ejemplo 1.

20 *Ejemplo 7*

Cloruro de 1-[1-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi-carboniloxi)-etil]-4-[*N'*-ciano-*N''*-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-*N*-guanidin]-piridinio

Este compuesto se preparó siguiendo los procedimientos descritos en los ejemplos 4, 5 y 6 pero sustituyendo con la mezcla de carbonato de 2-(2-metoxietoxi)-etilo y 1-yodoetilo y el correspondiente compuesto de cloroetilo (preparación 6) el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y yodometilo.

25 RMN de ^1H (DMSO) \square = 11,78 (br, 1H), 9,03 (br, 1H), 8,88 (d, 2H), 7,66 (br, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,78 (q, 1H), 4,22 (m, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,70-3,40 (m, 8H), 3,22 (s, 3H), 1,83 (d, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,50-1,30 (m, 4H).

Ejemplo 8

30 *Cloruro de 1*-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)etoxi-acetoximetil]-4-[*N'*-ciano-*N''*-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-*N*-guanidin]-piridinio

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento descrito en el ejemplo 1, pero sustituyendo con 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)etoxi-acetato de clorometilo el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y clorometilo. El compuesto del título cristalino se recrystalizó en isopropanol.

35 RMN de ^{13}C (DMSO) \square = 169,5; 157,4; 154,8; 144,9; 129,1; 123,9; 116,1; 115,0; 113,0; 77,6; 71,2; 70,1; 69,6; 69,6; 69,5; 67,6; 67,2; 57,9; 28,3; 28,2; 25,7; 25,0.

Ejemplo 9

Cloruro de 1-[2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)etoxi)etoxi-carboniloximetil]-4-[*N'*-ciano-*N''*-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-*N*-guanidin]-piridinio

40 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los ejemplos 4, 5 y 6 pero sustituyendo con carbonato de 2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)etoxi)-etilo y yodometilo el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y yodometilo en el ejemplo 4. Compuesto cristalino (en isopropanol).

RMN de ^{13}C (DMSO) \square = 157,4; 155,0; 153,0; 144,8; 129,1; 123,9; 116,1; 80,2; 71,2; 69,7; 69,7; 69,6; 69,6; 69,5; 68,1; 67,7; 67,6; 57,9; 28,3; 25,7; 25,0.

Ejemplo 10

Cloruro de 1-[2-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio

- 5 El compuesto del título se preparó como se ha descrito en los ejemplos 4, 5 y 6 pero sustituyendo con carbonato de 2-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etilo y yodometilo el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y yodometilo en el ejemplo 4. Compuesto cristalino (en isopropanol).

RMN de ¹H (DMSO) □ = 8,9 (br, 1H), 8,7 (br, 2H), 7,5 (br, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,20 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,50 (s, 16H), 3,43 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (m, 4H).

Ejemplo 11

- 10 *Cloruro de 1-[2-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio*

El compuesto del título se preparó como se describe en los ejemplos 4, 5 y 6 pero sustituyendo con carbonato de 2-(2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etilo y yodometilo el carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y yodometilo en el ejemplo 4. Compuesto cristalino (en isopropanol).

- 15 RMN de ¹H (DMSO) □ = 11,8 (br, 1H), 9,0 (br, 1H), 8,7 (br, 2H), 7,5 (br, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,21 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,62 (m, 2H), 3,49 (s, 20H), 3,42 (m, 2H), 3,23 (s, 3H), 1,71 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,40 (m, 4H).

Ejemplo 12

- 20 *Cloruro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(9-(dietoxifosfinoiloxi)-nonil)-N-guanidin]-piridinio*

- 25 Se añadió carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y yodometilo (3,2 g) a una disolución caliente de N-(9-(dietoxifosfinoiloxi)-nonil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)guanidina (2,5 g) en acetonitrilo seco (85 ml) seguido por reflujo durante 20 minutos. A continuación, la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el disolvente se eliminó a vacío. El aceite resultante se recogió en diclorometano, se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y tiosulfato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío para dar un aceite que se disolvió en acetato de etilo. Se añadió agua y el valor de pH se disminuyó a 2 mediante la adición de ácido clorhídrico acuoso a la mezcla con agitación. La fase acuosa se separó y se liofilizó. Después de la adición de acetato de etilo, se aisló el compuesto del título cristalino.

- 30 RMN de ¹³C (DMSO) □ = 155,2; 154,8 153,0; 144,5; 115,3; 112,6; 80,1; 71,2; 69,6; 69,5; 68,0; 67,7; 66,8; 63,0; 57,9; 42,1; 29,6; 28,7; 28,4; 28,3; 26,0; 24,8; 15,9.

Ejemplo 13

Yoduro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(12-(terc-butiloxicarbonilamino)-dodecil)-N-guanidin]-piridinio

- 35 El compuesto del título cristalino se preparó como se describe en el ejemplo 4 pero sustituyendo con N-(12-(terc-butiloxicarbonilamino)-dodecil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina la N-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina.

RMN de ¹H (DMSO) □ = 11,2 (br, 1H), 8,88 (br, 1H), 8,71 (d, 2H), 7,48 (br, 2H), 6,72 (t, 1H), 6,22 (s, 2H), 4,26 (m, 2H), 3,63 (m, 2H), 3,6-3,3 (m, 8H), 3,21 (s, 3H), 2,87 (q, 2H), 1,55 (t, 2H), 1,37 (s, 9H), 1,41-1,15 (m, 20H).

Ejemplo 14

- 40 *Cloruro de 1-[2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(12-(terc-butiloxicarbonilamino)-dodecil)-N-guanidin]-piridinio*

- 45 El compuesto del ejemplo 18 se puso en suspensión en acetato de etilo y se lavó con bicarbonato de sodio acuoso y tiosulfato de sodio seguido por agua. La fase orgánica se separó, se añadió agua y se añadió ácido clorhídrico acuoso con agitación hasta pH = 2,2. La fase acuosa se separó y se liofilizó para dar un residuo a partir del que se aisló el compuesto del título en forma cristalina después de la adición de acetato de etilo.

RMN de ¹³C (DMSO) □ = 155,6; 155,2 153,1; 144,9; 115,1; 112,8; 80,3; 77,3; 71,3; 69,7; 69,6; 68,1: 67,8; 58,0; 42,4; 29,5; 29,0; 28,7; 28,6; 28,3; 26,3; 26,1.

Ejemplo 15

Cloruro de 1-[2-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(12-(terc-butiloxicarbonilamino)-dodecil)-N-guanidin]-piridinio

- 5 Preparado como se describe en el ejemplo 9 pero sustituyendo con N-(12-(terc-butiloxicarbonilamino)-dodecil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina la N-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina.

Ejemplo 16

Yoduro de 1-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidiloxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio

- 10 Se añadió carbonato de 1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidilo y yodometilo (3,0 g) a una disolución caliente de N-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (1,93 g) en acetonitrilo seco (80 ml) seguido por reflujo durante 20 minutos. Después de enfriar a temperatura ambiente y evaporación a vacío, se cristalizó el compuesto del título en acetato de etilo y se aisló por filtración como un polvo amarillo pálido.

- 15 RMN de ¹H (DMSO) □ = 11,3 (br, 1H), 8,92 (br, 1H), 8,72 (d, 2H), 7,49 (br, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,80 (m, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,52 (m, 2H), 3,35 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 1,83 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,63-1,43 (m, 8H), 1,39 (s, 9H).

Ejemplo 17

Cloruro de 1-[4-piperidiloxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxil)-hexil)-N-guanidin]-piridinio, hidroccloruro

- 20 Una suspensión de yoduro de 1-[1-(terc-butoxicarbonil)-4-piperidiloxi-carboniloximetil]-4-[N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N-guanidin]-piridinio (1,0 g) en diclorometano (30 ml) se agitó con un exceso de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio y se filtró. El filtrado claro se enfrió en hielo con agitación y se trató con un exceso de cloruro de hidrógeno en éter. Se retiró el baño de hielo después de agitar durante 4 horas y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo se cristalizó en etanol para obtener el compuesto del título analíticamente puro.

- 25 RMN de ¹H (DMSO) □ = 11,9 (br, 1H), 9,22 (br, 3H), 8,73 (d, 2H), 7,58 (br, 2H), 7,30 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 6,22 (s, 2H), 4,88 (m, 1H), 3,96 (t, 2H), 3,44 (br, 2H), 3,09 (m, 4H), 2,07 (m, 2H), 1,89 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,58 (m, 2H), 1,41 (m, 4H).

Ejemplo 18

N-[1-(□-(2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etoxicarboniloxi)-bencil]-1,4-dihidropiridin-4-iliden]-N'-ciano-N''-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-guanidino

- 30 Una mezcla de N-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina (67 mg) y carbonato de 2-(2-(2-metoxietoxi)-etoxi)-etilo y □-clorobencilo (150 mg) se colocó en un baño de aceite precalentado a 90°C. Después de 10 minutos se formó un fundido amarillo claro y después de 20 minutos adicionales la mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se añadió EtOAc (4 ml). Por decantación y evaporación a vacío se obtuvo un residuo que se trató con éter. Después de decantación del éter, el residuo se absorbió en diclorometano y se lavó con un exceso de bicarbonato de sodio. Por cromatografía sobre gel de sílice con diclorometano/etanol (98:2) como eluyente se obtuvo el compuesto del título como un aceite incoloro.
- 35

- RMN de ¹H (DMSO) □ = 7,70 (d, 2H), 7,48 (m, 5H), 7,42 (s, 1H), 7,30 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,13 (d, 2H), 4,32 (m, 2H), 3,95 (t, 2H), 3,65 (t, 2H), 3,52 (m, 6H), 3,42 (m, 2H), 3,22 (w, 3H), 3,10 (m, 2H), 1,2-1,8 (m, 8H).

Ejemplo 19

- 40 *Solubilidad en agua de los compuestos de la invención*

- La solubilidad en agua de los compuestos de la presente invención se determinó agitando los compuestos en agua durante una hora a temperatura ambiente seguido por filtración y determinación de la concentración del compuesto en el filtrado por HPLC. La solubilidad de los compuestos preparados en los ejemplos 8 y 9 se comparó con la solubilidad del compuesto precursor, N-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina. Los resultados aparecen en la tabla 1 siguiente.
- 45

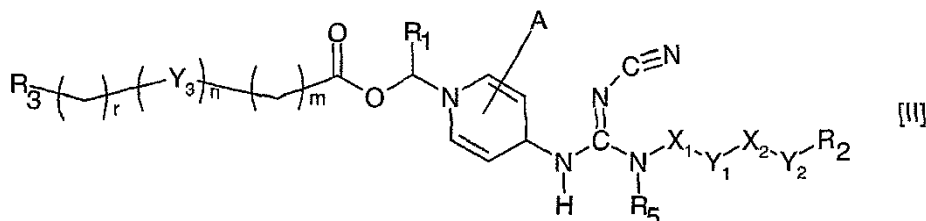
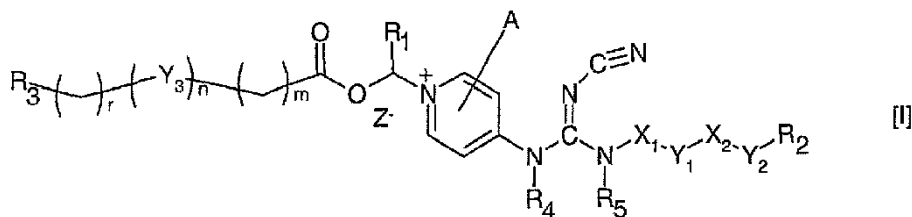
Tabla 1

Compuesto	Solubilidad en agua (mg/ml)
N-(6-(4-clorofenoxi)-hexil)-N'-ciano-N''-(4-piridil)-guanidina	0,0002
Compuesto del ejemplo 8	> 50
Compuesto del ejemplo 9	> 50

5 Los datos de la tabla 1 muestran claramente que se obtiene un aumento significativo de la solubilidad usando los profármacos de la presente invención. El compuesto activo es insoluble para todos los propósitos prácticos, mientras que el profármaco es soluble a más de 50 mg/g lo que permite la preparación de medicamentos.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula I o fórmula II



5 en donde:

- X_1 representa un enlace;
 - X_2 representa un enlace o un radical hidrocarbonado C_{4-12} lineal, ramificado y/o cíclico, que está opcionalmente sustituido con uno o más hidroxilo, halógeno, nitro, amino, ciano, aminosulfonilo, alquilsulfonilamino, alquilcarbonilo, formilo, aminocarbonilo o alquilcarbonilamino;
- 10
- R_1 representa hidrógeno o un alquilo lineal, ramificado y/o cíclico, opcionalmente sustituido con fenilo; o un radical hidrocarbonado aromático;
 - R_2 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, trifluorometilo, hidroxilo, alquilo- C_{1-4} , alcoxi- C_{1-4} , alcoxi- C_{1-4} -carbonilo, nitro, ciano, amino, aminocarbonilo, sulfamilo e hidroxialquilo C_{1-4} ;
- 15
- R_4 y R_5 representan independientemente hidrógeno;
 - Y_1 e Y_2 representan independientemente un enlace, O, un dirradical éter ($R'-O-R''$), un dirradical amina ($R'-N-R''$), S, $S(O)$, $S(O)_2$, C (O), $NH-CO$, $CO-NH$, $SO_2-N(R')$, metileno o $N(R')-SO_2$ en donde R' y R'' representan independientemente dirradicales hidrocarbonados lineales o ramificados que contienen hasta 4 átomos de carbono;
 - A representa hidrógeno;
- 20
- Z es un anión farmacéuticamente aceptable seleccionado de cloro, bromo, yodo, sulfato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, nitrato y fosfato;
 - r es un número entero de 0 a 4; y
- (A) n es 1, m es 0 o 1, Y_3 es O, y R_3 es $R_6-(O-CH_2-CH_2)_s-$, en donde s es un número entero de 1 a 150 y R_6 es hidrógeno, metilo o etilo; o
- 25
- (B) n es 1, m es 0, Y_3 es O, y R_3 es un hidrocarburo heterocíclico no aromático de 5, 6 o 7 miembros opcionalmente sustituido con uno o más amino, hidroxilo, carboxilo, halógeno, nitro, ciano, alcoxi, aminocarbonilo, alcoxi- C_{1-4} -carbonilo, alcoxi- C_{1-4} -carbonilamino, sulfo, hidroxisulfonilo, dihidroxifosfinoilo, fosfona, sulfamilo, aminosulfonilo, aminoacilamino o dialcoxisulfonilo;

con la condición que:

- 30
- amino indica $-N(R^a)_2$ en donde cada R_a representa independientemente hidrógeno o alquilo;
 - aminosulfonilo indica $-S(O)_2N(R^a)_2$ en donde cada R_a representa independientemente hidrógeno o alquilo;

- fonilamino indica $-N(R^a)_2-S(O)_2-R^b$ en donde cada R_a representa independientemente hidrógeno o alquilo y R^b representa alquilo;
 - alquilcarbonilo indica $-C(O)R^b$ en donde R^b representa alquilo;
 - 5 aminocarbonilo indica $-C(O)N(R^a)_2$ en donde cada R_a representa independientemente hidrógeno o alquilo;
 - alquilcarbonilamino indica $-NR^aC(O)R^b$ en donde R_a representa hidrógeno o alquilo y R^b representa alquilo;
 - alcoxi indica $-OR^b$ en donde R^b representa alquilo;
 - 10 aminoacilamino indica $-NHC(O)R^cNH_2$ en donde R^c es un dirradical conocido de cualquier aminoácido natural, H_2NR^cCOOH , o su enantiómero;
 - alcoxi- C_{1-4} -carbonilamino indica $-NR^aC(O)OR^b$ en donde R_a representa hidrógeno o alquilo y R^b representa alquilo- C_{1-4} ;
 - alquilo indica metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo, isohexilo, ciclohexilo, ciclopentilo o ciclopropilo; y
 - 15 radical hidrocarbonado aromático indica fenilo, naftilo, indanilo, indenilo, 1,4-dihidronaftilo, fluorenilo o tetralinilo.
- 2.- Un compuesto según la reivindicación 1 rn donde
- Y_1 es un enlace;
 - X_2 es un dirradical hidrocarbonado C_{4-12} lineal, ramificado o cíclico, saturado o insaturado;
 - 20 - Y_2 es O, S, CO o metileno;
 - R_1 es hidrógeno, arilo, aralquilo, alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;
 - R_3 es $R_6-(O-CH_2-CH_2)_s-$, y
 - r es 0.
3. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde s es un número entero de 1 a 120, que incluye números enteros de 1 a 80, que incluye números enteros de 1 a 50, que incluye números enteros de 1 a 30, que incluye números enteros de 1 a 20.
4. Un compuesto según la reivindicación 3, en donde s es un número entero de 2 a 10, que incluye 3, 4 o 5, y R_6 es metilo.
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en donde R_3 es un hidrocarburo heterocíclico no aromático de 5, 6 o 7 miembros, y específicamente en donde R_3 es pirrolidinilo, piperidilo o hexahidro-1H-azepinilo.
- 30 6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde el sustituyente de R_2 es halógeno, que incluye cloro.
7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde Y_1 es un enlace, e Y_2 es O.
8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde X_2 es un radical hidrocarbonado de C_{4-12} .
- 35 9. Un compuesto según la reivindicación 1, que es un compuesto de fórmula I en el que:
- X_1 representa un enlace;
 - X_2 representa un dirradical hidrocarbonado de C_{4-12} ;
 - R_1 representa hidrógeno, arilo, aralquilo o alquilo C_{1-4} lineal o ramificado;
 - 40 - R_2 representa fenilo opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes halógeno;

- R₃ es CH₃-(O-CH₂-CH₂)_s-, en donde s es un número entero de 2 a 10;

- R₄ y R₅ representan cada uno hidrógeno;

- Y₁ representa un enlace;

- Y₂ e Y₃ representan cada uno O;

5 - A representa hidrógeno;

- Z' es n anión farmacéuticamente aceptable seleccionado de cloro, bromo, yodo, sulfato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, nitrato y fosfato;

- n es 1;

- m es 0 o 1; y

10 - r es un número entero de 0 a 4.

10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o fórmula II según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, opcionalmente junto con otro u otros compuestos antineoplásicos, y opcionalmente junto con un excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

11. Una composición según la reivindicación 10, en donde:

15 (i) dicho(s) compuesto(s) está(n) presente(s) en dosis unitarias; y/o

(ii) el(los) compuesto(s) se disuelve(n) en un disolvente farmacéuticamente aceptable apropiado, por ejemplo seleccionado del grupo que consiste en agua, disolución salina isotónica, disolución isotónica de glucosa o una disolución tampón; y/o

(iii) la composición es para administración parenteral, en particular para inyección o infusión intravenosa; y/o

20 (iv) dicho(s) otro(s) compuesto(s) antineoplásico(s) se elige(n) entre la lista que consiste en los derivados de S-triazina, agentes antibióticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores de la angiogénesis.

12. Un compuesto de fórmula I o II según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 para uso en un método de tratamiento o mejora de una afección o enfermedad proliferativa.

25 13. Un compuesto para uso según la reivindicación 12, en donde:

(i) dicha enfermedad o afección proliferativa es cáncer; o

(ii) dicha enfermedad o afección proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que consiste en leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, mielodisplasia, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin o linfoma de no Hodgkin, carcinoma pulmonar de células pequeñas o no pequeñas, cáncer gástrico, intestinal o colorrectal, cáncer de próstata, ovario o mama, cáncer de cabeza, cerebro o cuello, cáncer en el tracto urinario, cáncer de riñón o de vejiga, melanoma maligno, cáncer de hígado, cáncer de útero o de páncreas; o

(iii) dicho compuesto se formula para administración parenteral, que incluye administración intravenosa.

35 14.- Un producto que contiene una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula I o fórmula II según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y uno o más otros compuestos antineoplásicos, para uso simultáneo o secuencial en el tratamiento o mejora de una enfermedad o afección proliferativa.

15. Un producto para uso según la reivindicación 14, en donde:

(i) dicha enfermedad o afección proliferativa es cáncer; o

(ii) dicha enfermedad o afección proliferativa es cáncer seleccionado del grupo que consiste en leucemia, leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, mielodisplasia, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin o linfoma de no Hodgkin, carcinoma pulmonar de células pequeñas o no pequeñas, cáncer gástrico, intestinal o colorrectal, cáncer de próstata, ovario o mama, cáncer de cabeza, cerebro o cuello, cáncer en el tracto urinario, cáncer de riñón o de vejiga, melanoma maligno, cáncer de hígado, cáncer de útero o de páncreas; o

(iii) dicho(s) otro(s) compuesto(s) antineoplásico(s) se seleccionan de la lista que consiste en derivados de la S-triazina, agentes antibióticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, agentes antimetabólicos, agentes hormonales, modificadores de la respuesta biológica e inhibidores de la angiogénesis.