

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 516**

51 Int. Cl.:

C07C 235/66	(2006.01)	A61K 31/403	(2006.01)
C07D 205/04	(2006.01)	A61P 3/10	(2006.01)
C07D 205/12	(2006.01)	A61P 31/00	(2006.01)
C07D 209/54	(2006.01)	A61P 35/00	(2006.01)
C07D 209/52	(2006.01)	C07D 221/22	(2006.01)
C07D 221/20	(2006.01)	C07C 231/12	(2006.01)
A61K 31/65	(2006.01)	C07C 237/26	(2006.01)
A61K 31/337	(2006.01)	C07D 491/107	(2006.01)
A61K 31/397	(2006.01)	C07D 305/06	(2006.01)
A61K 31/40	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.07.2012 PCT/CN2012/001001**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **31.01.2013 WO13013505**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.07.2012 E 12817774 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018 EP 2738156**

54 Título: **Compuestos de tetraciclina sustituidos con 9-aminometilo**

30 Prioridad:

26.07.2011 CN 201110222016

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

19.04.2018

73 Titular/es:

**KBP BIOSCIENCES USA INC. (100.0%)
116 Village Blvd., Suite 210
Princeton, NJ 08540, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, HUI y
DONG, YANYAN**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

Observaciones :

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

ES 2 664 516 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 de tetraciclina sustituidos con 9-aminometilo

5 **Campo técnico**

La presente descripción se refiere a compuestos de tetraciclina sustituidos con 9-aminometilo, o a una sal, profármaco, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable de los mismos, así como a un método para preparar estos compuestos y a una composición farmacéutica que comprende los mismos. La presente descripción se refiere también a un uso de estos compuestos en la preparación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades sensibles a fármacos de tetraciclina.

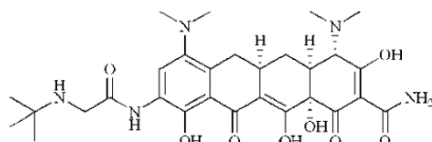
Antecedentes de la técnica

15 Los antibióticos de tetraciclina son un tipo de antibióticos de amplio espectro para uso oral, que se generan mediante la fermentación de Actinomycete-Streptomyces. Tienen una buena acción farmacológica contra rickettsiales, muchas bacterias grampositivas y gramnegativas, patógenos de linfogranuloma venéreo, patógenos de conjuntivitis de inclusión y patógenos de psitacosis.

20 El primer antibiótico de tetraciclina es la aureomicina extraída de Streptomyces aureofaciens en 1948, y luego la oxitetraciclina, la tetraciclina y la demeclociclina, que son todos productos naturales, se han desarrollado sucesivamente. Sin embargo, estos fármacos tienen una alta farmacorresistencia y muchos efectos secundarios. Los estudios sobre las estructuras químicas de estos compuestos se han llevado a cabo más tarde, y como resultado, se han sintetizado demetiltetraciclina y dimetilaminotetraciclina. Pero el amplio uso de tetraciclinas produce una farmacorresistencia cada vez más grave de la bacteria, lo que hace que se reduzca el uso de antibióticos de tetraciclina.

A principios de la década de 1990, se desarrolló una nueva tetraciclina de tercera generación llamada gliciclina, y el fármaco representativo era la tigeclina (GAR-936), que tenía un amplio espectro antimicrobiano. La tigeclina tiene una actividad antibacteriana similar a las tetraciclinas anteriores, y además, debido al mecanismo de eflujo y los mecanismos de protección ribosómica, tiene actividad antibacteriana incluso contra los patógenos resistentes a las tetraciclinas. Sin embargo, la tigeclina no puede usarse por vía oral, sino solo por goteo intravenoso dos veces al día. Por lo tanto, el uso de tigeclina es inconveniente y doloroso para los pacientes. No hay tigeclina utilizable por vía oral comercialmente disponible ahora.

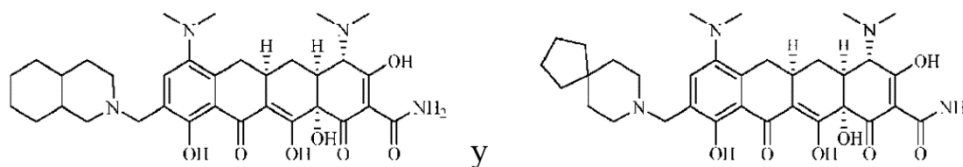
35



Tigeciclina

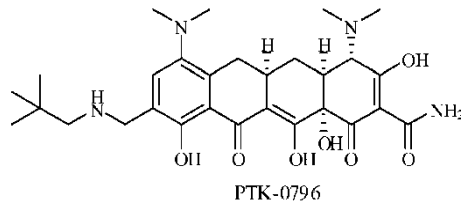
La solicitud PCT del documento WO2004/064728 ha divulgado compuestos que tienen estructuras como las que se muestran a continuación, y estudió la actividad antibacteriana de los mismos, pero encontró que tienen una actividad antibacteriana pobre.

40

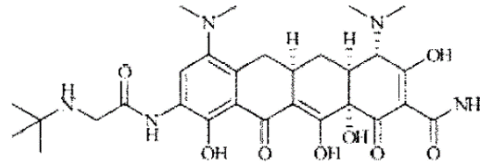


PTK-0796 es un antibiótico de tetraciclina de uso oral desarrollado por Paratek Company, y está en ensayos clínicos de fase III para tratar infecciones complejas de piel y tejidos blandos de piel. Este fármaco puede administrarse por inyección o por vía oral una vez al día y tiene un amplio espectro antimicrobiano. Tiene una fuerte actividad antibacteriana contra bacterias grampositivas y gramnegativas, bacterias anaeróbicas y bacterias atípicas que son sensibles o resistentes a muchos fármacos. Sin embargo, hay pocos antibióticos de tetraciclina similares a PTK-0796, y como tal hay muchas limitaciones en el uso actual de fármacos clínicos.

50



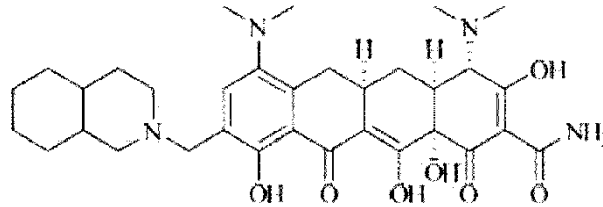
El documento WO 2004/038001 describe un compuesto llamado tigeclina de fórmula:



5

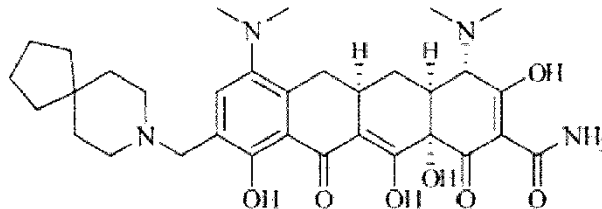
tigeclina

El documento WO 2005/009943 describe el tratamiento de infecciones bacterianas mediante el uso de compuestos de fórmula



10

y de fórmula



15

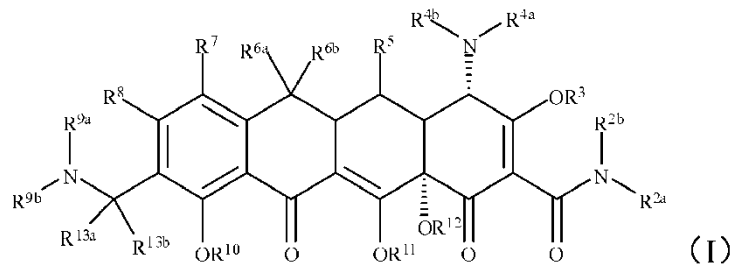
Por lo tanto, existe una demanda insistente de desarrollar nuevos antibióticos de tetraciclina que tengan un amplio espectro antimicrobiano y una fuerte actividad antibacteriana, y puedan administrarse por una vez u oralmente, y puedan sintetizarse fácilmente y ser adecuados para la producción industrial.

20 Sumario de la invención

El alcance de la protección de la presente invención es como se define en las reivindicaciones 1-6.

La presente descripción se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula general I:

25



o sales o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo,

30 en la que:

R^{2a}, R^{2b}, R³, R¹⁰, R¹¹ y R¹² son cada uno independientemente hidrógeno;

5 R⁵, R^{6a}, R^{6b} y R⁸ son cada uno independientemente hidrógeno, mercapto, halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, hidroxialquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, sulfónico, sulfonilalquilo C₁₋₆, sulfoamino, sulfoaminoalquilo C₁₋₆, alquilsulfoamino C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilalquilo C₁₋₆, alquilformilamino C₁₋₆, alquilcarbamoilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)carbamoilo, carbamoilo, carbamoilalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo de 6 a 14 miembros, arilalquilo C₁₋₆ de 6 a 14 miembros, arilformilo de 6 a 14 miembros, arilformiloxi de 6 a 14 miembros, heterociclilo de 3 a 8 miembros, heterocicilalquilo C₁₋₆ de 3 a 8 miembros, heteroarilo de 6 a 14 miembros, o heteroarilalquilo C₁₋₆ de 6 a 14 miembros;

15 R⁷ es NR^{7a}R^{7b};

15 R^{4a}, R^{4b}, R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, alquiltio C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, alquilsulfonilo C₁₋₆, sulfónico, sulfonilalquilo C₁₋₆, sulfoaminoalquilo C₁₋₆, aminosulfonilo, alquilaminosulfonilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo, aminosulfonilalquilo C₁₋₆, alquilcarbamoilo C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)carbamoilo, carbamoilo, carbamoilalquilo C₁₋₆, cicloalquilo de 3 a 8 miembros, arilo de 6 a 14 miembros, arilalquilo C₁₋₆ de 6 a 14 miembros, heterociclilo de 3 a 14 miembros o heterocicilalquilo C₁₋₆ de 3 a 14 miembros;

25 R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente:

25 (1) hidrógeno, siempre que R^{9a} y R^{9b} no puedan ser hidrógeno al mismo tiempo,

30 (2) ciclopropilo, ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 12 miembros, grupo endocíclico de 6 miembros, grupo endocíclico de 8 a 12 miembros o grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 10 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q¹, y el carbono o carbonos en dicho grupo pueden reemplazarse por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, CO, S, SO, SO₂, N y NR^c; R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆,

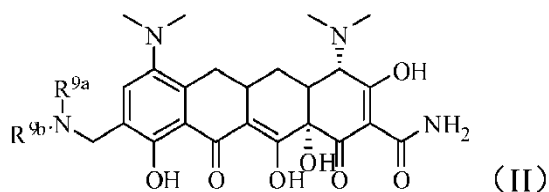
35 (3) alquilo ciclobutilalquilo C₁₋₆, ciclopentilalquilo C₁₋₆, grupo espirocíclico alquilo C₁₋₆ de 6 a 12 miembros, grupo endocíclico alquilo C₁₋₆ de 6 a 9 miembros o grupo de anillo fusionado saturado alquilo C₁₋₆ de 6 a 10 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q¹, y el carbono o carbonos en dicho ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 12 miembros y grupo endocíclico de 6 a 9 miembros puede reemplazarse por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, CO, S, SO, SO₂, N y NR^c, pudiendo estar reemplazado el carbono o carbonos en dicho grupo de anillo condensado saturado de 6 a 10 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de CO, S, SO, SO₂, N y NR^c; R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

45 como alternativa, R^{9a} y R^{9b} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman azetidino, grupo espirocíclico de 6 a 9 miembros o grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 9 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes Q² que pueden ser los mismos o diferentes, y pudiendo estar reemplazado el carbono o carbonos en dicho azetidino, grupo espirocíclico de 6 a 9 miembros y grupo de anillo saturado fusionado de 6 a 9 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, CO, S, SO, SO₂, N y NR^c; R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₆;

50 Q¹ y Q² se seleccionan independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, halogenoalquilo C₁₋₆, halogenoalcoxi C₁₋₆, hidroxialquilo C₁₋₆, aminoalquilo C₁₋₆, carboxialquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, di(alquil C₁₋₆)amino, aminosulfonilo, aminosulfonilalquilo C₁₋₆, carbamoilo, carbamoilalquilo C₁₋₆, alquilcarbonilo C₁₋₆, alquilcarboniloxi C₁₋₆, alcoxycarbonilo C₁₋₆, fenilo, cicloalquilo de 3 a 8 miembros o heterociclilo de 3 a 8 miembros;

55 R^{13a} y R^{13b} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆ o cicloalquilo de 3 a 8 miembros.

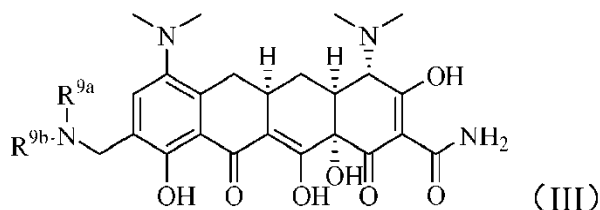
Preferiblemente, la Fórmula (I) tiene una estructura representada por la Fórmula (II) como a continuación:



60

R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente como se define en la Fórmula (I) anterior.

Preferiblemente, la Fórmula (I) tiene una estructura representada por la Fórmula (III) como a continuación:



R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente como se define en la Fórmula (I) anterior.

Más preferiblemente, en las fórmulas (I)~(III) anteriores:

R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente:

(1) hidrógeno, siempre que R^{9a} y R^{9b} no puedan ser hidrógeno al mismo tiempo,

(2) ciclopropilo, ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 12 miembros, grupo endocíclico de 6 miembros o grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 10 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q¹, y el carbono o carbonos en dicho ciclopropilo, ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 12 miembros, grupo endocíclico de 6 miembros y grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 10 miembros puede reemplazarse por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, CO, S, N y NR^c, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

(3) ciclobutilalquilo C₁₋₄, ciclopentalquilo C₁₋₄, grupo espirocíclico C₁₋₄ de 6 a 12 miembros, grupo endocíclico alquilo C₁₋₄ de 6 a 9 miembros o grupo de anillo fusionado saturado C₁₋₄ de 6 a 10 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q¹, y el carbono o carbonos en dicho ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 12 miembros y grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 10 miembros puede reemplazarse por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, CO, S, N y NR^c, pudiendo reemplazarse el carbono o carbonos en dicho grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 10 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de CO, S, N y NR^c, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

como alternativa, R^{9a} y R^{9b} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman azetidino, grupo espirocíclico de 6 a 9 miembros o grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 9 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes Q² que pueden ser iguales o diferentes, y pudiendo reemplazarse el carbono o carbonos en dicho azetidino, grupo espirocíclico de 6 a 9 miembros y grupo de anillo saturado fusionado de 6 a 9 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, CO, S, N y NR^c, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

Q¹ y Q² se seleccionan independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄, halogenoalcoxi C₁₋₄, fenilo, cicloalquilo de 3 a 8 miembros o heterocíclico de 3 a 8 miembros.

Más preferiblemente, en las fórmulas (I)~(III) anteriores:

R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente:

(1) hidrógeno, siempre que R^{9a} y R^{9b} no puedan ser hidrógeno al mismo tiempo,

(2) ciclopropilo, ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 10 miembros, grupo endocíclico de 6 miembros o grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 10 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q¹, y el carbono o carbonos en dicho ciclopropilo, ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 10 miembros, grupo endocíclico de 6 miembros y grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 10 miembros puede reemplazarse por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, CO, N y NR^c, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

(3) ciclobutilalquilo C₁₋₄, ciclopentalquilo C₁₋₄, grupo espirocíclico C₁₋₄ de 6 a 10 miembros, grupo endocíclico alquilo C₁₋₄ de 6 a 9 miembros o grupo de anillo fusionado saturado C₁₋₄ de 6 a 10 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q¹, y pudiendo reemplazarse el carbono o carbonos en dichos ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 10 miembros y grupo endocíclico de 6 a 9 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados entre O, CO, N y NR^c, y pudiendo estar reemplazado el carbono o carbonos en dicho grupo de anillo fusionado saturado

de 6 a 10 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de CO, N y NR^c, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 como alternativa, R^{9a} y R^{9b} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman azetidino, grupo espirocíclico de 6 a 9 miembros o grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 9 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes Q² que pueden ser los mismos o diferentes, y pudiendo reemplazarse el carbono o carbonos en dicho azetidino, grupo espirocíclico de 6 a 9 miembros y grupo de anillo saturado fusionado de 6 a 9 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, CO, N y NR^c, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

10 Q¹ y Q² se seleccionan independientemente de halógeno, hidroxilo, amino, carboxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o halogenoalquilo C₁₋₄.

Más preferiblemente, en las fórmulas (I)~(III) anteriores:

15 R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente:

(1) hidrógeno, siempre que R^{9a} y R^{9b} no puedan ser hidrógeno al mismo tiempo,

20 (2) ciclopropilo, ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 10 miembros, grupo endocíclico de 6 miembros o grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 10 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q¹, y el carbono o carbonos en dicho ciclopropilo, ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 10 miembros, grupo endocíclico de 6 miembros y grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 10 miembros puede reemplazarse por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, N y NR^c, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄,

30 (3) ciclobutilalquilo C₁₋₃, ciclopentalquilo C₁₋₃, grupo espirocíclico alquilo C₁₋₃ de 6 a 10 miembros, grupo endocíclico alquilo C₁₋₃ de 6 a 9 miembros o grupo de anillo fusionado saturado alquilo C₁₋₃ de 6 a 10 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q¹, y pudiendo reemplazarse el carbono o carbonos en dichos ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 10 miembros y grupo endocíclico de 6 a 9 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, N y NR^c, pudiendo estar reemplazado el carbono o carbonos en dicho grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 10 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de N y NR^c, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

35 como alternativa, R^{9a} y R^{9b} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman azetidino, grupo espirocíclico de 6 a 9 miembros o grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 9 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes Q² que pueden ser los mismos o diferentes, y pudiendo reemplazarse el carbono o carbonos en dicho azetidino, grupo espirocíclico de 6 a 9 miembros y grupo de anillo saturado fusionado de 6 a 9 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, N y NR^c, R^c representa hidrógeno o alquilo C₁₋₄; y

40 Q¹ y Q² se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄, halogenoalquilo C₁₋₄ o amino.

45 Además, más preferiblemente, en las fórmulas (I)~(III) anteriores:

R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente:

50 (1) hidrógeno, siempre que R^{9a} y R^{9b} no puedan ser hidrógeno al mismo tiempo,

(2) ciclopropilo, ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 8 miembros o grupo endocíclico de 6 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q¹, y pudiendo reemplazarse el carbono o carbonos en dicho ciclopropilo, ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 8 miembros y grupo endocíclico de 6 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de N y NR^c, R^c representa hidrógeno, metilo o etilo,

60 (2) ciclobutilalquilo C₁₋₃, ciclopentalquilo C₁₋₃, grupo espirocíclico C₁₋₃ de 6 a 8 miembros, grupo endocíclico C₁₋₃ de 6 a 8 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q¹, y pudiendo reemplazarse el carbono o carbonos en dicho ciclobutilo, grupo espirocíclico de 6 a 8 miembros y grupo endocíclico de 6 a 8 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, N y NR^c, R^c representa hidrógeno, metilo o etilo;

65 como alternativa, R^{9a} y R^{9b} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman azetidino, grupo espirocíclico de 6 a 8 miembros o grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 9 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes Q² que pueden ser los mismos o diferentes, y pudiendo reemplazarse el carbono o carbonos en dicho azetidino, grupo espirocíclico de 6 a 8 miembros y grupo de

anillo saturado fusionado de 6 a 9 miembros por 1 a 3 átomos o grupos que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de O, N y NR^c, R^c representa hidrógeno, metilo o etilo; y

Q¹ y Q² se seleccionan independientemente de halógeno, alquilo C₁₋₄ o amino.

5

Con particular preferencia, en las fórmulas (I)~(III) anteriores:

R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente:

10 (1) hidrógeno, siempre que R^{9a} y R^{9b} no puedan ser hidrógeno al mismo tiempo,

(2)

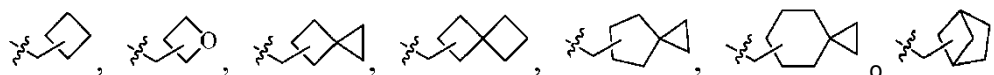


15

los grupos anteriores están no sustituidos o están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q¹,

(3)

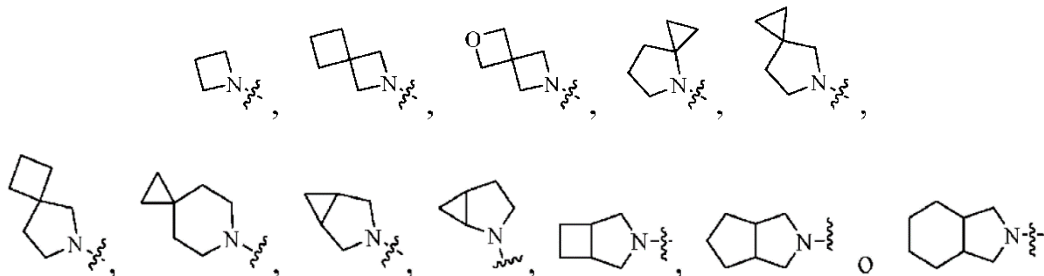
20



los grupos anteriores están no sustituidos o están sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q¹;

25

como alternativa, R^{9a} y R^{9b} junto con el átomo de nitrógeno al que están enlazados forman



30

los grupos anteriores están no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes Q² que pueden ser iguales o diferentes;

35 Q¹ y Q² se seleccionan independientemente de flúor, cloro, metilo o amino.

Descripción detallada de la invención

40 El término "alquilo C₁₋₆" como se usa en este documento significa alquilo lineal o ramificado que tiene de 1 a 6 átomos de carbono e incluye "alquilo C₁₋₄", "alquilo C₁₋₃", "alquilo C₁₋₂" y similares. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, 2-metilpropilo, 1-metilpropilo, 1,1-dimetiletilo, n-pentilo, 3-metilbutilo, 2-metilbutilo, 1-metilbutilo, 1-etilpropilo, n-hexilo, 4-metilpentilo, 3-metilpentilo, 2-metilpentilo, 1-metilpentilo, 3,3-dimetilbutilo, 2,2-dimetilbutilo, 1,1-dimetilbutilo, 1,2-dimetilbutilo, 1,3-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, 2-etilbutilo, 1,2-dimetilpropilo y similares.

45

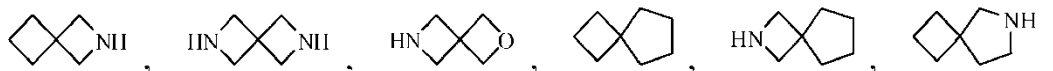
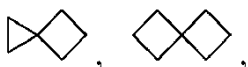
50 El término "alqueno C₂₋₆" como se usa en este documento significa alqueno lineal o ramificado o cíclico que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene enlaces dobles. Incluye "alqueno C₂₋₅", "alqueno C₂₋₄", "alqueno C₂₋₃" y "cicloalqueno C₃₋₆", etc. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 1-metiletenilo, 1-butenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 1-metil-1-propenilo, 2-metil-1-propenilo, 1-metil-2-propenilo, 2-metil-2-propenilo, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 1-metil-1-butenilo, 2-metil-1-butenilo, 3-metil-1-butenilo, 1-metil-2-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 3-metil-2-butenilo, 1-metil-3-butenilo, 2-metil-3-butenilo, 3-metil-3-butenilo, 1,1-dimetil-2-propenilo, 1,2-dimetil-1-propenilo, 1,2-dimetil-2-propenilo, 1-etil-1-propenilo, 1-etil-2-propenilo, 1-hexenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 1-metil-1-pentenilo, 2-metil-1-pentenilo, 3-metil-1-pentenilo, 4-metil-1-pentenilo, 1-metil-2-pentenilo, 2-metil-2-pentenilo, 3-metil-2-pentenilo, 4-metil-2-pentenilo, 1-metil-3-pentenilo, 2-metil-3-

- 5 pentenilo, 3-metil-3-pentenilo, 4-metil-3-pentenilo, 1-metil-4-pentenilo, 2-metil-4-pentenilo, 3-metil-4-pentenilo, 4-metil-4-pentenilo, 1,1-dimetil-2-butenilo, 1,1-dimetil-3-butenilo, 1,2-dimetil-1-butenilo, 1,2-dimetil-2-butenilo, 1,2-dimetil-3-butenilo, 1,3-dimetil-1-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 1,3-dimetil-2-butenilo, 2,2-dimetil-3-butenilo, 2,3-dimetil-1-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo, 2,3-dimetil-3-butenilo, 3,3-dimetil-1-butenilo, 3,3-dimetil-2-butenilo, 1-etil-1-butenilo, 1-etil-2-butenilo, 1-etil-3-butenilo, 2-etil-1-butenilo, 2-etil-2-butenilo, 2-etil-3-butenilo, 1,1,2-trimetil-2-propenilo, 1-etil-1-metil-2-propenilo, 1-etil-2-metil-1-propenilo, 1-etil-2-metil-2-propenilo, 1,3-butadienilo, 1,3-pentadienilo, 1,4-pentadienilo, 1,4-hexadienilo, ciclopropenilo, ciclobutenilo, ciclopentenilo, 1,3-ciclopentadienilo, ciclohexenilo, 1,4-ciclohexadienilo y similares.
- 10 El término "alquinilo C₂₋₆" como se usa en este documento significa alquinilo lineal o ramificado que tiene de 2 a 6 átomos de carbono y que contiene enlaces triples. Incluye "alquinilo C₂₋₅", "alquinilo C₂₋₄" y "alquinilo C₂₋₃", etc. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, etinilo, 2-propinilo, 2-butinilo, 3-butinilo, 1-metil-2-propinilo, 2-pentinilo, 3-pentinilo, 4-pentinilo, 1-metil-2-butinilo, 1-metil-3-butinilo, 2-metil-3-butinilo, 1,1-dimetil-2-propinilo, 1-etil-2-propinilo, 2-hexinilo, 3-hexinilo, 4-hexinilo, 5-hexinilo, 1-metil-2-pentinilo, 1-metil-3-pentinilo, 1-metil-4-pentinilo, 2-metil-3-pentinilo, 2-metil-4-pentinilo, 3-metil-4-pentinilo, 4-metil-2-pentinilo, 1,1-dimetil-2-butinilo, 1,1-dimetil-3-butinilo, 1,2-dimetil-3-butinilo, 2,2-dimetil-3-butinilo, 1-etil-2-butinilo, 1-etil-3-butinilo, 2-etil-3-butinilo, 1-etil-1-metil-2-propinilo y similares.
- 15 Los términos "alcoxi C₁₋₆", "alquiltio C₁₋₆", "alquilamino C₁₋₆", "di(alquil C₁₋₆)amino", "alquilcarboniloxi C₁₋₆", "alcoxicarbonilo C₁₋₆", "alquilcarbonilo C₁₋₆", "alquilsulfonilo C₁₋₆", "alquilsulfinilo C₁₋₆", "alquilsulfoamino C₁₋₆", "alquilformilamino C₁₋₆", "alquilcarbamoilo C₁₋₆", "di(alquil C₁₋₆)carbamoilo", "alquilaminsulfonilo C₁₋₆", "di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo" como se usan en el presente documento hacen referencia respectivamente a "alquil C₁₋₆-O-", "alquil C₁₋₆-S-", "alquil C₁₋₆-NH-", "(alquil C₁₋₆)₂N-", "alquil C₁₋₆-C(O)-O-", "alquil C₁₋₆-O-C(O)-", "alquil C₁₋₆-C(O)-", "alquil C₁₋₆-SO₂", "alquil C₁₋₆-SO-", "alquil C₁₋₆-SO₂-NH-", "alquil C₁₋₆-C(O)-NH-", "alquil C₁₋₆-NH-C(O)-", "(alquil C₁₋₆)₂N-C(O)-", "alquil C₁₋₆-NH-SO₂", "(alquil C₁₋₆)₂N-SO₂", en los que "alquilo C₁₋₆" se define como anteriormente.
- 20 Los términos "alcoxi C₁₋₆", "alquiltio C₁₋₆", "alquilamino C₁₋₆", "di(alquil C₁₋₆)amino", "alquilcarboniloxi C₁₋₆", "alcoxicarbonilo C₁₋₆", "alquilcarbonilo C₁₋₆", "alquilsulfonilo C₁₋₆", "alquilsulfinilo C₁₋₆", "alquilsulfoamino C₁₋₆", "alquilformilamino C₁₋₆", "alquilcarbamoilo C₁₋₆", "di(alquil C₁₋₆)carbamoilo", "alquilaminsulfonilo C₁₋₆", "di(alquil C₁₋₆)aminosulfonilo" como se usan en el presente documento hacen referencia respectivamente a "alquil C₁₋₆-O-", "alquil C₁₋₆-S-", "alquil C₁₋₆-NH-", "(alquil C₁₋₆)₂N-", "alquil C₁₋₆-C(O)-O-", "alquil C₁₋₆-O-C(O)-", "alquil C₁₋₆-C(O)-", "alquil C₁₋₆-SO₂", "alquil C₁₋₆-SO-", "alquil C₁₋₆-SO₂-NH-", "alquil C₁₋₆-C(O)-NH-", "alquil C₁₋₆-NH-C(O)-", "(alquil C₁₋₆)₂N-C(O)-", "alquil C₁₋₆-NH-SO₂", "(alquil C₁₋₆)₂N-SO₂", en los que "alquilo C₁₋₆" se define como anteriormente.
- 30 Los términos "hidroxialquilo C₁₋₆", "carboxialquilo C₁₋₆", "aminoalquilo C₁₋₆", "alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆", "sulfonilalquilo C₁₋₆", "sulfoaminoalquilo C₁₋₆", "aminosulfonilalquilo C₁₋₆", "carbamoilalquilo C₁₋₆" como se usan en el presente documento hacen referencia respectivamente a alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, carboxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, sulfonilo, sulfoamino, aminosulfonilo, carbamoilo, en los que "alquilo C₁₋₆" se define como anteriormente.
- 35 Los términos "hidroxialquilo C₁₋₆", "carboxialquilo C₁₋₆", "aminoalquilo C₁₋₆", "alquil C₁₋₆-aminoalquilo C₁₋₆", "sulfonilalquilo C₁₋₆", "sulfoaminoalquilo C₁₋₆", "aminosulfonilalquilo C₁₋₆", "carbamoilalquilo C₁₋₆" como se usan en el presente documento hacen referencia respectivamente a alquilo C₁₋₆ sustituido con hidroxilo, carboxilo, amino, alquilamino C₁₋₆, sulfonilo, sulfoamino, aminosulfonilo, carbamoilo, en los que "alquilo C₁₋₆" se define como anteriormente.
- 40 El término "halógeno" como se usa en el presente documento, hace referencia a flúor, cloro, bromo o yodo.
- 45 El término "halogenoalquilo C₁₋₆" como se usa en el presente documento hace referencia a "alquilo C₁₋₆" sustituido con uno o más átomos de "halógeno", el término "halogenoalquilo C₁₋₄", como se usa en el presente documento hace referencia a "alquilo C₁₋₄" sustituido con uno o más átomos de "halógeno", en el que "halógeno" y "alquilo C₁₋₆" o "alquilo C₁₋₄" se definen como anteriormente.
- 50 El término "halogenoalcoxi C₁₋₆" como se usa en el presente documento hace referencia a "alcoxi C₁₋₆" sustituido con uno o más átomos de "halógeno", el término "halogenoalcoxi C₁₋₄" como se usa en el presente documento hace referencia a "alcoxi C₁₋₄" sustituido con uno o más átomos de "halógeno", en el que "halógeno", "alcoxi C₁₋₆" o "alcoxi C₁₋₄" se definen como anteriormente.
- 55 El término "cicloalquilo de 3 a 8 miembros" como se usa en el presente documento hace referencia a un grupo alquilo cíclico todos cuyos átomos del anillo son átomos de carbono y se retira un átomo de hidrógeno del anillo, incluyendo por ejemplo grupo cicloalquilo de 3 a 7 miembros, cicloalquilo de 3 a 6 miembros, cicloalquilo de 4 a 6 miembros y cicloalquilo de 5 a 6 miembros. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.
- 60 El término "grupo espirocíclico de 6 a 12 miembros" como se usa en el presente documento hace referencia a una estructura que contiene 6-12 átomos de carbono y/o heteroátomos y al menos dos anillos comparten un átomo, en el
- 65

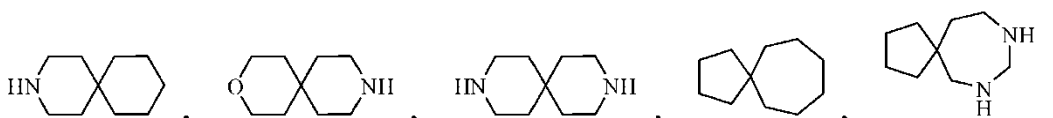
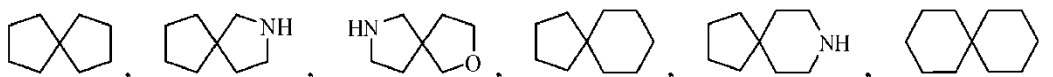
ES 2 664 516 T3

que los heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre y similares. El grupo incluye, por ejemplo, grupo espirocíclico de 6 a 10 miembros, grupo espirocíclico de 6 a 9 miembros, grupo espirocíclico de 6 a 8 miembros, grupo espirocíclico de 7 a 8 miembros y similares. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación,

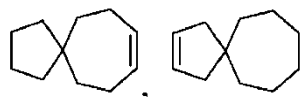
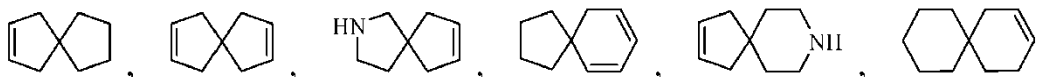
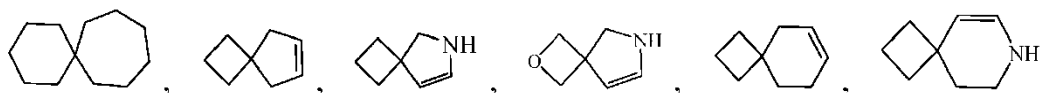
5



10



15

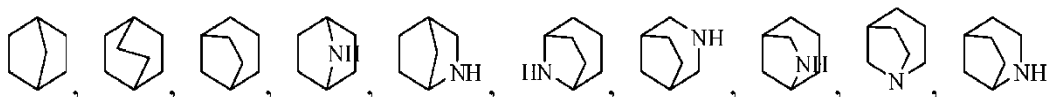


20

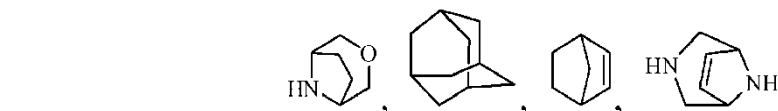
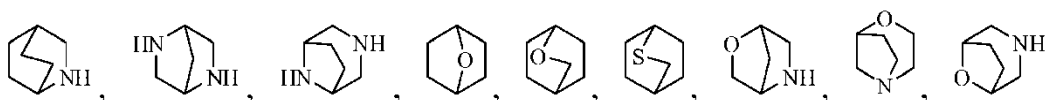
y similares.

Los términos "grupo endocíclico de 6 miembros" y "grupo endocíclico de 8 a 12 miembros" como se usan en la presente memoria hacen referencia a una estructura que contiene 6 u 8-12 átomos de carbono y/o heteroátomos y dos anillos cualesquiera comparten dos átomos no adyacentes, en el que los heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre y similares. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación,

25



30



35

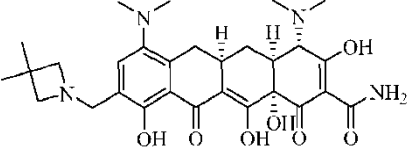
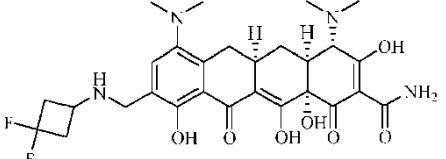
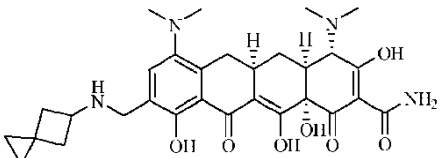
y similares.

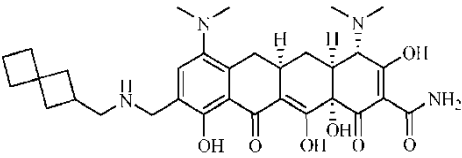
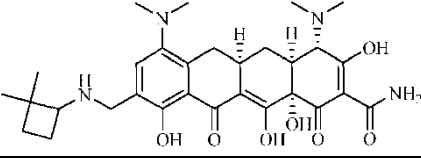
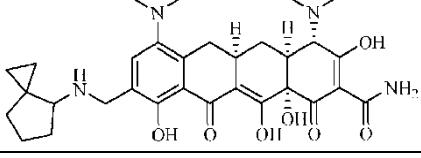
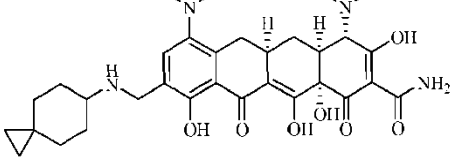
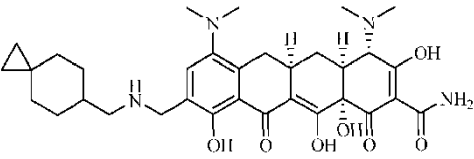
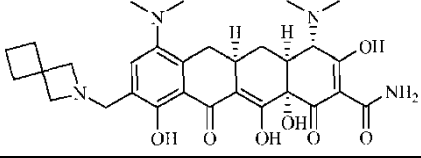
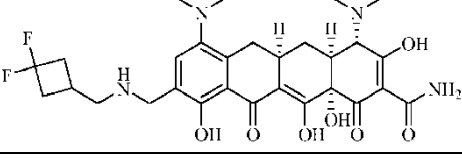
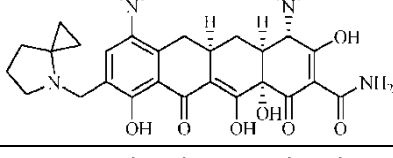
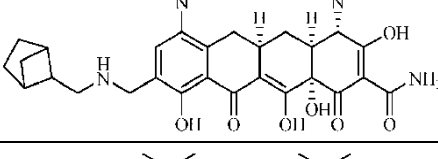
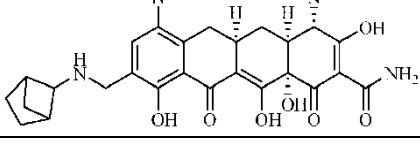
El término "grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 10 miembros" como se usa en el presente documento se hace referencia a un grupo de anillo fusionado saturado que contiene 6-10 átomos de carbono y/o un heteroátomo, y

- formado por dos o más estructuras cíclicas que comparten dos átomos adyacentes, en el que los heteroátomos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre y similares. El grupo incluye un grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 9 miembros, un grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 8 miembros y similares. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, p.ej., biciclo[3.1.0]hexilo, 3-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 2-azabiciclo[3.1.0]hexilo, 3-azabiciclo[3.2.0]heptilo, 2-octahidrociclopentano[C]pirrolilo, biciclo[3.2.0]heptilo, 3-azabiciclo[3.2.0]heptilo, octahidrociclopentadienilo, octahidrociclopenta[c]pirrolilo, octahidropirrololo[3,4-c]pirrolilo, biciclo[4.2.0]octilo, 3-azabiciclo[4.2.0]octilo, biciclo[4.1.0]heptilo, octahidro-1*H*-indenilo, octahidro-1*H*-isoindolilo, decahidronaftilo, decahidroisoquinolinilo y similares.
- 10 El término "arilo de 6 a 14 miembros" como se usa en el presente documento hace referencia a un grupo aromático cíclico que contiene 6-14 átomos de carbono, incluyendo arilo de 6 a 8 miembros, arilo de 8 a 14 miembros y similares. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, fenilo, naftilo, fenantrilo, 2,3-dihidro-1*H*-indenilo, 1*H*-indenilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, 1,4-dihidronaftilo y similares.
- 15 El término "heterociclilo de 3 a 8 miembros" como se usa en el presente documento hace referencia a un grupo heterocíclico monocíclico que tiene 3-8 átomos en el anillo, y en el que al menos un átomo es heteroátomo. El grupo incluye heterociclilo de 5 a 8 miembros, heterociclilo de 5 a 6 miembros y similares. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, furilo, tienilo, pirrolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, 1,4-dioxinilo, 2*H*-1,2-oxazinilo, 4*H*-1,2-oxazinilo, 6*H*-1,2-oxazinilo, 4*H*-1,3-oxazinilo, 6*H*-1,3-oxazinilo, 4*H*-1,4-oxazinilo, piridazinilo, pirazinilo, 1,2,3-triazinilo, 1,2,4-triazinilo, 1,3,5-triazinilo, 1,2,4,5-tetrazinilo, oxepinilo, tiepinilo, azepinilo, 1,3-diazepinilo, azaciclooctatetraenilo, 2,5-dihidrotienilo, 4,5-dihidropirazolilo, 3,4-dihidro-2*H*-piranilo, 5,6-dihidro-4*H*-1,3-oxazinilo, aziridinilo, azetidino, tiaclobutanilo, tetrahidrofurilo, tetrahidropirrolilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, 1,3-ditino, morfolino, piperazino y similares.
- 25 El término "heteroarilo de 6 a 14 miembros" como se usa en el presente documento hace referencia a una estructura de anillo fusionado que tiene 6-14 átomos de anillo, y en la que al menos un átomo es heteroátomo, formado por dos o más estructuras cíclicas que comparten dos átomos adyacentes. El grupo incluye heteroarilo de 8 a 12 miembros, heteroarilo de 9 a 10 miembros y similares, por ejemplo, anillo de benceno fusionado con un grupo heterociclilo de 3 a 8 miembros, un grupo heterociclilo de 3 a 8 miembros fusionado con un grupo heterociclilo de 3 a 8 miembros. Los ejemplos incluyen, pero sin limitación, benzofurilo, benzoisofurilo, benzotienilo, indolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, indazolilo, benzotriazolilo, quinolilo, isoquinolilo, acridinilo, fenantridinilo, benzopiridazinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, fenazinilo, pteridinilo, purinilo, naftiridinilo, 1,3-dihydrobenzofurilo, benzo[d][1.3]dioxolilo, isoindolinilo, cromo, 1,2,3,4-tetrahidropirrololo[3,4-c]pirrolilo, 5,6-dihidroimidazo[1.2-a]pirazin-7(8*H*)-ilo, 5,6-dihidro-1,7-naftiridin-7(8*H*)-ilo, 5*H*-pirrololo[3.4-*b*]piridin-6(7*H*)-ilo, 7,8-dihidropiridin[4.3-*d*]pirimidin-6(5*H*)-ilo, 2,3,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4.3-*c*]piridin-5(4*H*)-ilo, 6,7-dihidrotiazolo[5.4-*c*]piridin-5(4*H*)-ilo, 3-metil-6,7-dihidro-3*H*-pirazolo[4.5-*c*]piridin-5(4*H*)-ilo, 2-metilhexahidrociclopenta[*c*]pirrol-5-ilo y similares.

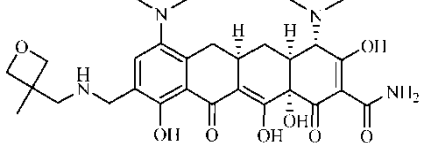
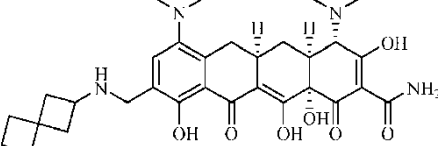
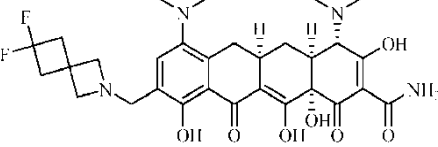
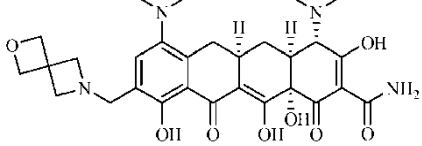
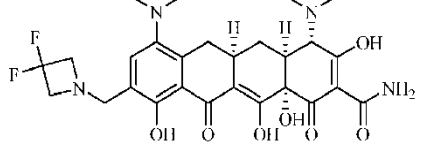
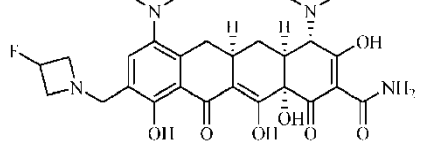
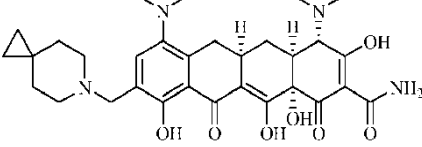
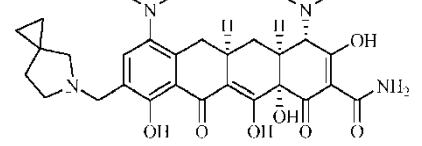
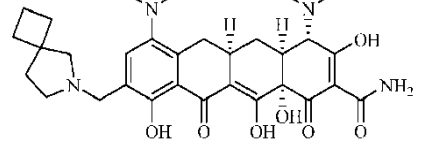
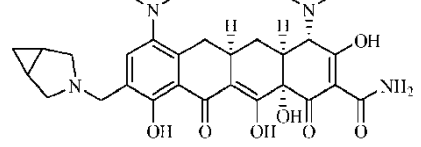
Los compuestos particularmente preferidos de la presente descripción se muestran en la Tabla 1 a continuación.

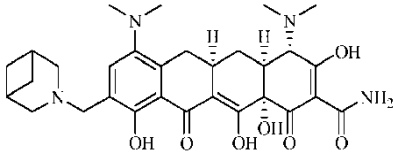
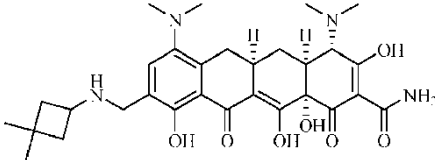
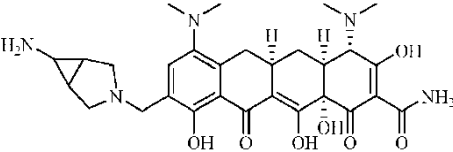
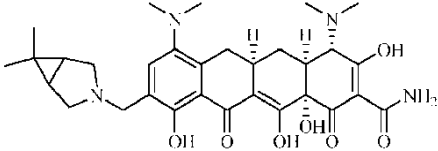
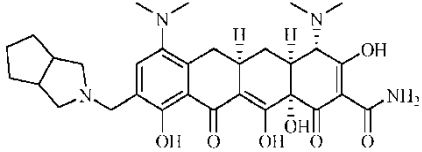
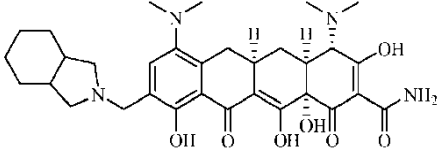
40 Tabla 1

Nº	Estructura
1	
2	
3	

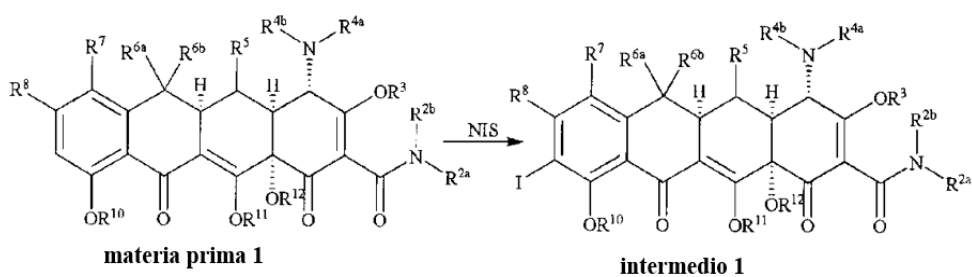
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

ES 2 664 516 T3

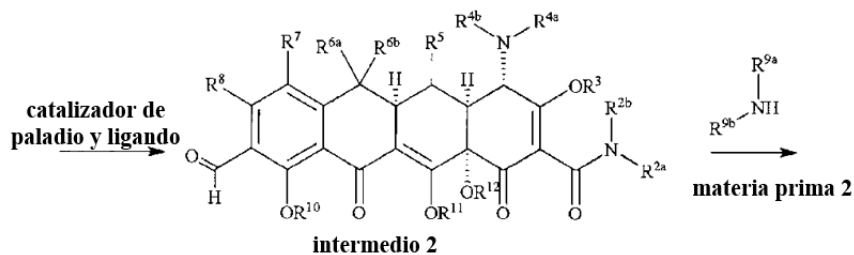
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

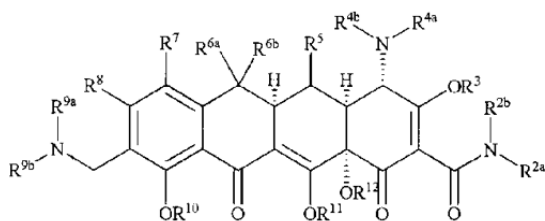
24	
25	
26	
27	
28	
29	

La presente descripción también se refiere a la preparación del compuesto anterior de fórmula general (I), comprendiendo dicho método las siguientes etapas:



5





fórmula (I)

Las etapas de reacción:

5 (1) Preparación del intermedio 1

Se añadió la materia prima 1 (disponible comercialmente) al catalizador ácido, después de la disolución completa, se añadió N-yodosuccinimida (NIS). Se vertió la solución de reacción en agua con hielo en la que se disolvió tiosulfato sódico y se agitó. Se extrajo la mezcla resultante con un disolvente orgánico, se evaporó en rotavapor la fase orgánica para retirar los disolventes y se secó dando el Intermedio 1.

10 (2) Preparación del Intermedio 2.

Se dispusieron el intermedio 1, carbonato de sodio anhidro, un catalizador de paladio y un ligando de complejo metálico en un disolvente orgánico anhidro y se mantuvo una presión positiva de atmósfera de monóxido de carbono, se añadió además trietilsilano o tri-n-butilestaño para generar hidrógeno, o se sopló directamente un gas mixto de monóxido de carbono e hidrógeno. Después de completar la reacción, se purificó la reacción mediante una columna de fase inversa dando el Intermedio 2.

20 (3) Preparación del compuesto de fórmula (I)

Se disolvió el intermedio 2 en un disolvente orgánico y se añadió la materia prima 2 o una sal de la misma, y se añadió adicionalmente una base. Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente, se añadió el agente reductor, se agitó y se separó dando el compuesto de fórmula (I).

25 Dicho catalizador ácido se selecciona del grupo que consiste, por ejemplo pero sin limitación, en ácido metanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido bencenosulfónico, etc.

30 Dicho catalizador de paladio se selecciona del grupo que consiste, por ejemplo pero sin limitación, en acetato de paladio, acetilacetato de paladio (II), dicloruro de bis(trifenilfosfina)paladio y tetraquis(trifenilfosfina)paladio.

Dicho ligando de complejo metálico se selecciona del grupo que consiste, por ejemplo pero sin limitación en 4,5-bis(difenilfosfina)-9,9-dimetilxanteno, bis(difenilfosfina)metano, etc.

35 Dicho disolvente orgánico se selecciona del grupo que consiste en, por ejemplo pero sin limitación, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, acetona, 1,3-dimetil-2-imidazolinona, 1,3-dimetil-3,4,5,6-tetrahidro-2-pirimidona, tolueno, acetato de etilo, cloroformo, dietiléter, N-metilpirrolidona, etc.

40 Dichas bases incluyen bases orgánicas y bases inorgánicas, y las bases inorgánicas se seleccionan del grupo que consiste, por ejemplo pero sin limitación, en hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidróxido de cinc, hidróxido de calcio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio y similares; dichas bases orgánicas se seleccionan del grupo que consiste en, por ejemplo pero sin limitación, un compuesto de amina tal como metilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, diisopropilamina, etilendiamina, trietanolamina, diisopropiletilamina, tributilamina, N,N-dimetilanilina, dicitlohexilamina, dibencilamina, N-bencil-β-feniletilamina, 1-difenilhidroximetilamina, N,N'-dibencil-etilendiamina, dietanolamina, dimetiletanolamina, 2-(dietilamino)etanol, 2-aminoetanol, trometamina; sales de metales alcalinos de alcoholes tales como metóxido de sodio, etóxido de potasio, terc-butóxido de potasio, etc.; un compuesto de alquil-litio tal como etil-litio, n-butil-litio, sec-butil-litio, terc-butillitio, etc. y un compuesto de amiduro de litio tal como diisopropilamiduro de litio y hexametildisililamiduro de litio.

50 Dicho agente reductor se selecciona del grupo que consiste, por ejemplo pero sin limitación, en hidruro de litio y aluminio, cianoborohidruro sódico y triacetoxiborohidruro sódico.

55 R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{4a} , R^{4b} , R^5 , R^{6a} , R^{6b} , R^7 , R^8 , R^{9a} , R^{9b} , R^{10} , R^{11} y R^{12} en la ecuación de reacción anterior son como se definen anteriormente. Cuando sea necesario, los grupos funcionales necesarios pueden protegerse, y el grupo protector puede retirarse posteriormente mediante un método convencional.

El término "sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I)" hace referencia a una sal preparada a partir de un catión (base) inorgánico u orgánico adecuado cuando el compuesto de fórmula (I) incluye un grupo ácido (p. ej., -COOH, -OH, SO₃H), incluyendo una sal formada con metal alcalino como sodio, potasio y litio, una sal formada con alcalinotérreos como calcio y magnesio, una sal formada con otros metales tales como aluminio, hierro, zinc y cobre, una sal formada con bases inorgánicas tales como amonio, una sal formada con bases orgánicas tales como terc-octilamina, dibencilamina, morfolina, glucamina, éster alquílico de fenilglicina, etilendiamina, N-metilglucamina, guanidina, dietilamina, trietilamina, diciohexilamina, N,N'-dibenciletildiamina, cloroprocaína, procaína, dietanolamina, N-bencil-feniletilamina, piperazina, tetrametilamina, tri(hidroxiometil)aminometano y similares. Como alternativa, el término "sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de fórmula (I)" hace referencia a una sal preparada a partir de un anión (ácido) inorgánico u orgánico adecuado cuando el compuesto de fórmula (I) incluye un grupo funcional básico (p. ej., -NH₂), incluyendo una sal formada con ácidos inorgánicos tales como ácido nítrico, ácido perclórico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, una sal formada con ácido sulfónico tal como ácido metanosulfónico, ácido trifluorometanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido benenosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y similares; una sal formada con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido málico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido oxálico, ácido maleico y similares; una sal formada con aminoácidos tales como glicina, trimetilglicina, arginina, ornitina, ácido glutámico, ácido aspártico y similares.

El término "solvato" del presente compuesto de fórmula (I) hace referencia a la sustancia formada por asociación con un disolvente. El disolvente puede ser un disolvente orgánico (p. ej., etanol, metanol, propanol, acetonitrilo, etc.), agua, etc. Por ejemplo, el compuesto de la presente invención puede formar un etanolato con etanol y un hidrato con agua.

Cuando existen uno o más átomos de carbono asimétricos en el compuesto de fórmula (I) de la presente invención, hay diastereómeros. Cuando el compuesto contiene un grupo alqueno o una estructura cíclica, hay isómeros cis/trans. Cuando el compuesto contiene una cetona o una oxima, hay tautómeros. Todos estos enantiomorfos, diastereómeros, isómeros racémicos, tautómeros, epímeros y mezclas de los mismos están incluidos dentro del alcance de la presente invención.

El término "profármaco" del presente compuesto de fórmula (I) hace referencia a compuestos que pueden convertirse in vivo en la forma activa del compuesto de la presente invención (véase RB Silverman, 1992, "The Organic Chemistry of Drug Design and Drug Action", Academic Press, Cap. 8). El profármaco se puede usar para cambiar la biodistribución o farmacocinética. Por ejemplo, un grupo hidroxilo o un grupo carboxilo se esterifica para formar un éster, y cuando el éster se administra a un paciente, el éster se hidroliza enzimática o no enzimáticamente, y el grupo éster se retira mediante reducción o hidrólisis.

El compuesto de fórmula (I) de la presente descripción, la sal, profármaco, solvato o isómero farmacéuticamente aceptable del mismo, puede elaborarse en preparaciones farmacéuticas con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables. Dichas preparaciones farmacéuticas hacen referencia a preparaciones convencionales en el uso clínico, y pueden aplicarse por vía oral o parenteral a pacientes necesitados de dicho tratamiento. Para administración oral, pueden elaborarse en preparaciones sólidas convencionales tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, gránulos, etc., así como en preparaciones líquidas orales tales como soluciones orales, suspensiones orales, jarabes, etc. Para administración parenteral, se pueden convertir en inyecciones, incluyendo solución de inyección, un polvo estéril para inyección, solución concentrada para inyección y suspensión para inyección. Para administración rectal, pueden elaborarse en supositorios y similares. Para administración transpulmonar, pueden elaborarse en inhalaciones o aerosoles y similares. Para administración tópica o percutánea, pueden elaborarse en pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, soluciones o adhesivos transdérmicos y similares. Estas preparaciones se pueden preparar mediante un método convencional, añadiendo vehículos farmacéuticamente aceptables tales como excipientes, aglutinantes, humectantes, agentes disgregantes, espesantes y similares.

Los compuestos de fórmula (I) o sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos se pueden usar para el tratamiento y/o la profilaxis de enfermedades sensibles a fármacos de tetraciclina, incluyendo infecciones (p.ej., infecciones de patógenos rickettsiales, linfogranuloma venéreo, conjuntivitis de inclusión, patógenos de psitacosis y otros infecciones resistentes a compuestos de tetraciclina), cánceres, diabetes y cualquier otra enfermedad que se haya encontrado que sea tratable y/o prevenible por compuestos de tetraciclina. Los compuestos de tetraciclina mencionados hacen referencia a los compuestos que tienen estructura de anillo de tetraciclina. Los ejemplos incluyen aureomicina, terramicina, demeclociclina, metaciclina, sanciclina, rolitetraciclina, guameciclina, minociclina, doxiciclina, chelocardina y similares.

La cantidad y frecuencia de administración del compuesto de la presente invención se puede ajustar de acuerdo con la opinión del médico o farmacéutico, por ejemplo, de acuerdo con la edad, el peso y la gravedad de los síntomas del paciente. Generalmente, la dosis diaria del compuesto de la presente invención cuando se administra en una dosis única o en dosis divididas puede ser, por ejemplo, de 0,2 a 3 mg/kg de peso corporal, preferiblemente de 0,5-2,5 mg/kg de peso corporal. En una realización, por ejemplo, se administra a un paciente diariamente aproximadamente 10 mg-200 mg, preferiblemente 30 mg-180 mg, del compuesto de la presente invención en una

dosis única o múltiples dosis. En otra realización, se administra a un paciente primero, por ejemplo, 50 mg-150 mg, preferiblemente 80 mg-120 mg del compuesto de la presente invención, entonces 20 mg-100 mg/tiempo, preferiblemente 50 mg-80 mg/tiempo en dosis divididas (p.ej., una a cuatro veces al día).

- 5 El compuesto de la presente invención es un antibacteriano de amplio espectro y tiene una fuerte actividad antibacteriana contra bacterias tanto grampositivas como negativas, incluyendo bacterias aeróbicas y anaeróbicas, y además tiene una buena farmacocinética y una alta biodisponibilidad oral. Además, la administración del compuesto de la presente invención es conveniente y capaz de satisfacer las necesidades clínicas. Además, la síntesis del compuesto de la presente invención es simple, lo que es ventajoso para la producción industrial.

10

Ejemplos

De aquí en adelante, se ilustrará adicionalmente en detalle la presente invención por medio de ejemplos específicos. Sin embargo, estos ejemplos son solo ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes de la invención de ninguna manera, y cualquier realización funcionalmente equivalente está dentro del alcance de esta invención.

15

En los ejemplos, las abreviaturas tienen los siguientes significados:

DAST: trifluoruro de dietilaminoazufre;

20

DCC: N,N'-diciclohexilcarbodiimida;

DCM: diclorometano;

25

DMF: N,N-dimetilformamida;

DMA: adipato de dimetilo;

Et₃N: trietilamina

30

AcOEt: acetato de etilo

TEA: trietanolamina;

35

TFA: ácido trifluoroacético;

THF: tetrahidrofurano;

NMP: N-metilpirrolidona

40

NIS: N-yodosuccinimida;

NaBH₃CN: cianoborohidruro de sodio;

45

NaBH₄: borohidruro de sodio;

InCl₃: tricloruro de indio;

NH₄Cl: cloruro de amonio;

50

MeOH: metanol;

CCl₃COCl: cloruro de tricloroacetilo;

55

Me₂S: sulfuro de dimetilo;

NH₃•H₂O: amoníaco;

STAB: triacetoxiborohidruro de sodio;

60

Boc-: *tert*-butoxicarbonilo;

Cbz-: benciloxicarbonilo;

65

Ph: fenilo;

Ms-: mesilo.

El clorhidrato de minociclina usado en los siguientes ejemplos se adquirió en Suzhou Juli Chemical Co. Ltd y Hubei Prosperity Galaxy Chemical Co. Ltd.

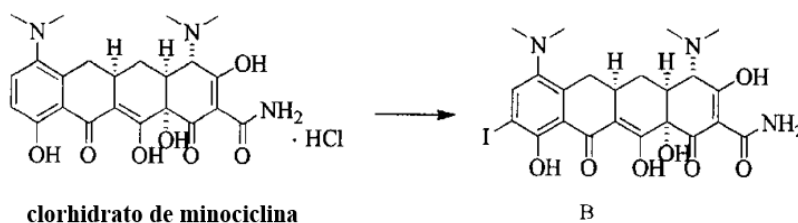
5

Ejemplo 1

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-formil-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto A)

10

1): (4S,4aS,5aR,12aS)-9-yodo-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto B)



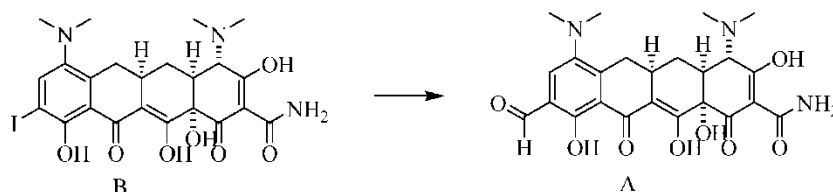
15

Se añadió clorhidrato de minociclina (28 g) lentamente en porciones a ácido metanosulfónico (200 ml). Después de la disolución completa del compuesto, se añadió NIS (38 g, 168,9 mmol) en porciones a temperatura ambiente en 3 horas. Se vertió entonces la mezcla de reacción en 20 ml de agua con hielo en la que se habían disuelto 17,9 g de tiosulfato sódico, seguido de una agitación vigorosa durante 30 minutos. Se lavó la mezcla obtenida con acetato de etilo y se vertió la fase acuosa en una mezcla de bicarbonato de sodio (260 g) y n-butanol (300 ml), se agitó, se mantuvo en reposo y se separó. Se extrajo la fase acuosa con n-butanol de nuevo. Se combinaron las fases orgánicas y se lavaron con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio una vez, respectivamente, y entonces se evaporaron en rotavapor para retirar los disolventes y se secaron a vacío, dando 22,8 g de Compuesto B en forma de un sólido amarillo.

20

25

2) Compuesto A



30

Se dispusieron el compuesto B obtenido anteriormente (14,6 g), carbonato sódico anhidro (10,6 g, 100 mmoles), acetato de paladio (0,11 g, 0,5 mmoles) y 4,5-bis(difenilfosfino)-9,9-dimetilxanteno (0,29 g, 0,5 mmoles) en NMP anhidro (100 ml) y se mantuvo una presión positiva de atmósfera de monóxido de carbono. Se calentó la mezcla de reacción a 70 °C y se añadió trietilsilano (4,44 ml, 27,5 mmol) gota a gota en 90 minutos usando una jeringa. Después de completar la adición, se purificó la mezcla mediante una columna preparativa de fase inversa de media presión (agua/acetonitrilo), dando 4,8 g de compuesto A en forma de un sólido amarillo.

35

LC-MS (M+H): 486 (encontrado)

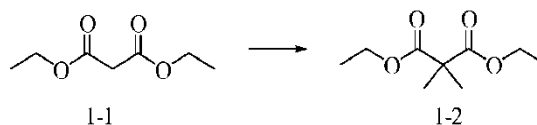
Ejemplo 2

40

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-((3,3-dimetilazetidín-1-il)metil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 1)

1) 2,2-Dimetilmalonato de dietilo (Compuesto 1-2)

45

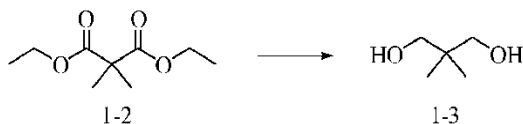


Se disolvió sodio (36 g, 1,56 moles) en 800 ml de etanol anhidro, se enfrió con un baño de agua con hielo y se añadió lentamente gota a gota malonato de dietilo (Compuesto 1-1) (100 g, 0,62 moles). Después de completar la adición, se añadió adicionalmente yoduro de metilo (97,3 ml, 1,56 moles) gota a gota. Se retiró el baño de agua con

50

hielo después de completar la adición y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 1000 ml de agua a la mezcla de reacción y se extrajeron entonces tres veces con 1000 ml de acetato de etilo, se combinaron las fases orgánicas, se lavaron con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante por filtración y se concentró, dando el Compuesto 1-2 bruto en forma de un aceite amarillo pálido (102,1 g, 87,5 % de rendimiento) y se usó directamente en la siguiente reacción.

2) 2,2-Dimetilpropano-1,3-diol (Compuesto 1-3)



10

Se disolvió el Compuesto 1-2 obtenido anteriormente (101,8 g, 0,54 moles) en 750 ml de tetrahidrofurano seco, se enfrió con un baño de agua con hielo y se añadió hidruro de litio y aluminio (30,8 g, 0,81 moles) en porciones a la solución anterior. Después de completar la adición, se retiró el baño de agua con hielo y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche. Se añadieron 100 ml de acetato de etilo y se agitó durante 2 horas para inactivar la reacción, se ajustó entonces el pH a ácido usando ácido clorhídrico y se retiró el disolvente mediante evaporación en rotavapor. Se purificó el aceite resultante mediante una columna corta de gel de sílice (diclorometano/metanol= 10: 1) y se concentró entonces dando el Compuesto 1-3 bruto en forma de un aceite amarillo pálido, 36 g, rendimiento 64 %.

15

3) Dimetanosulfonato de 2,2-dimetilpropano-1,3-diilo (Compuesto 1-4)

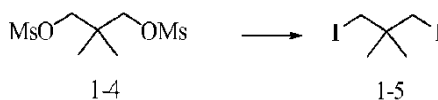


25

Se disolvieron el Compuesto 1-3 obtenido anteriormente (56,3 g, 0,54 mol) y trietilamina (302 ml, 2,17 mol) en 600 ml de cloruro de metileno, se enfriaron con un baño de agua con hielo, se añadió cloruro de mesilo (168,7 ml, 2,17 mol) gota a gota a la mezcla anterior y se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se agregaron 1000 ml de agua, se agitaron y se separaron. Se extrajo la fase acuosa con 300 ml de diclorometano dos veces y se combinaron las fases orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y una solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante por filtración, se retiró el disolvente por evaporación en rotavapor y se recrystalizó el residuo con ácido acético acetato/ciclohexano (relación de volumen 10: 1), dando el Compuesto 1-4 (76,6 g, 54,5 % de rendimiento) en forma de un sólido marrón.

30

4) 1,3-Diyodo-2,2-dimetilpropano (Compuesto 1-5)

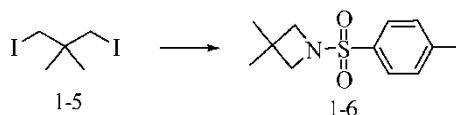


35

Se disolvieron el compuesto 1-4 (50,4 g, 0,19 mol) y yoduro de potasio (193 g, 1,16 mol) en 250 ml de DMF, se calentaron a 110 °C y se agitaron durante la noche. Se agregaron 2000 ml de agua y se extrajo tres veces con 1000 ml de acetato de etilo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante por filtración y se concentró, dando el Compuesto bruto 1-5 en forma de un aceite negro (62,6 g, bruto).

40

5) 3,3-Dimetil-1-tosilazetidina (Compuesto 1-6)



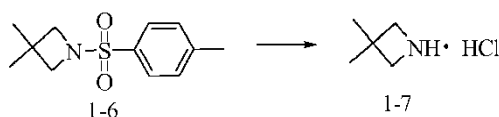
45

Se disolvieron el Compuesto 1-5 obtenido anteriormente (64,8 g, 0,2 mol), carbonato de potasio anhidro (82,2 g, 0,6 mol) y p-toluenosulfonamida (34,2 g, 0,2 mol) en 200 ml de DMF y se hicieron reaccionar a 110 °C durante 3 horas. Se agregaron 2000 ml de agua y se extrajo tres veces con 1000 ml de éter de petróleo. Se combinaron las fases orgánicas, se lavaron sucesivamente con agua y salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron para retirar el desecante y se concentraron, dando el Compuesto 1-6 (21,9 g, 46 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

50

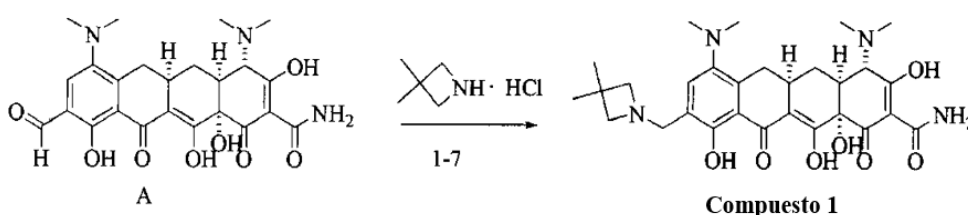
6) Clorhidrato de 3,3-dimetilazetidina (Compuesto 1-7)

55



Se disolvió el compuesto 1-6 (7,2 g, 30 mmol) en 100 ml de alcohol n-amílico, se controló la solución de reacción a 110 °C y se añadieron en porciones 6,9 g de sodio metálico. Después de que el sodio desapareciera, se continuó
 5 manteniendo la temperatura durante 1 hora y entonces se enfrió. Se vertieron en esto 100 ml de agua, se separó la fase acuosa y se lavó la fase orgánica con 450 ml de ácido clorhídrico 2 N tres veces. Se retiró el disolvente mediante evaporación en rotavapor y se disolvió el residuo resultante en 100 ml de una solución acuosa 2 N de NaOH, se extrajo entonces tres veces con 300 ml de diclorometano, se combinaron las fases orgánicas, se lavaron dos veces con una solución acuosa saturada de cloruro de sodio y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se
 10 añadieron 100 ml de ácido clorhídrico 2 N y se concentraron para retirar los disolventes, dando el Compuesto 1-7 (0,9 g, 24,7 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

7) Compuesto 1

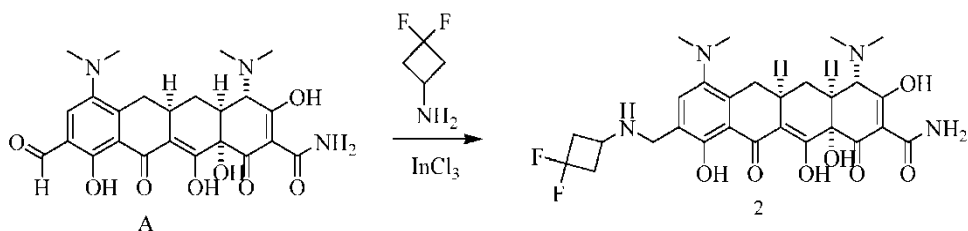


Se disolvió el Compuesto A (0,5 g, 1,0 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron el Compuesto 1-7 (0,3 g, 2,5 mmol), trietilamina (500 mg, 5 mmol) y cloruro de indio anhidro (10 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió entonces cianoborohidruro de sodio (0,3 g, 5,8 mmol), se agitó durante 0,5 h a temperatura
 20 ambiente y se separó entonces por HPLC, dando el Compuesto 1 (35 mg).

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 7,42 (s, 1H), 4,29 (s, 2H), 3,78-3,89 (m, 4H), 3,74 (s, 1H), 3,03 (m, 1H), 2,82 (s, 7H), 2,62 (m, 1H), 2,48-2,56 (m, 6H), 2,26 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 1,53-1,68 (m, 1H), 1,11-1,28 (m, 6H)

25 Ejemplo 3

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-((3,3-difluorociclobutilamino)metil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 2)



Se disolvieron el compuesto A (0,8 g, 1,65 mmol), 3,3-difluorociclobutilamina (0,5 g, 3,30 mmol), Et₃N (0,3 g, 3,30 mmol) e InCl₃ (73 mg, 0,33 mmol) en 10 ml de DMF. Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 h y se
 35 añadió entonces NaBH₃CN (209 mg, 3,30 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche, se concentró y se aisló, se purificó entonces por cromatografía preparativa, obteniendo el Compuesto 2 objetivo en forma de un sólido amarillo (0,508 g).

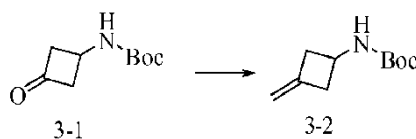
LC-MS (M+H): 577,2 (encontrado)

40 RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,65 (s, 1H), 4,24 (s, 2H), 4,09 (s, 1H), 3,84 (m, 1H), 3,40 (m, 1H), 2,83-3,22 (m, 12H), 2,62-2,82 (m, 6H), 2,15-2,40 (m, 2H), 1,67 (m, 1H)

Ejemplo 4

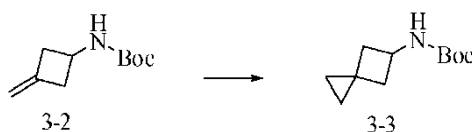
45 Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-((espiro[2.3] hexan-5-ilamino)metil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4, 4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 3)

1) 3-Metilenciclobutilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto 3-2)



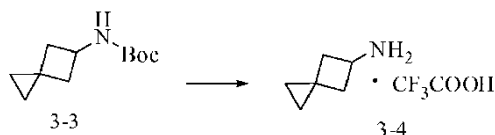
5 Se suspendió bromuro de trifetilfosfonio (11 g, 30,8 mmol) en 250 ml de tetrahidrofurano, se enfrió en un baño de hielo y sal a una temperatura inferior a -5 °C y se añadió *tert*-butóxido de potasio (4 g, 35,6 mmol) en cuatro porciones. Después de la adición, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora, se enfrió entonces a -5 °C. Se añadió gota a gota a la suspensión una solución de 3-oxociclobutilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto 3-1) (5 g, 27 mmol) disuelto en 40 ml de tetrahidrofurano. Después de la adición, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas, se filtró entonces por succión para retirar las sustancias insolubles, se evaporó en rotavapor para retirar los disolventes y se purificó el residuo resultante mediante cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo= 10: 1), dando el Compuesto 3-2 (3,5 g, 70,7 % de rendimiento).

2) Espiro[2.3]hexan-5-ilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto 3-3)



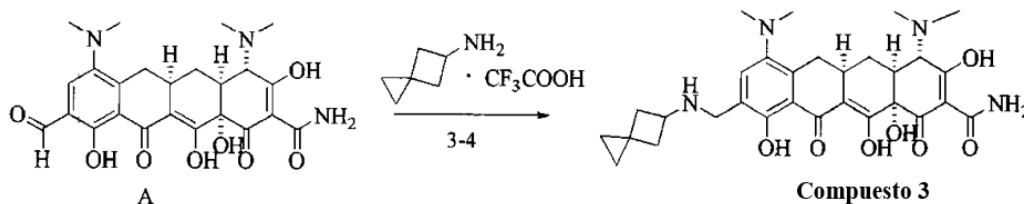
15 Se añadió dietilcinc (40 ml, solución de hexano 1 N) a 100 ml de diclorometano anhidro bajo atmósfera de nitrógeno. Después de la adición, se enfrió a -78 °C con hielo seco-acetona, y se añadió lentamente diyodometano (15 g, 56 mmol) gota a gota. Después de la adición, se continuó la agitación durante 30 minutos y se cambió entonces a baño de agua con hielo. Se añadió gota a gota una solución del Compuesto 3-2 (1,7 g, 9,3 mmol) disuelto en 100 ml de diclorometano y se agitó durante la noche, se añadieron 200 ml de agua para inactivar la reacción, se separó el líquido y se extrajo la fase acuosa con 200 ml de diclorometano tres veces. Se combinaron las fases orgánicas, se evaporaron en rotavapor para retirar los disolventes y se purificaron por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo= 10: 1), dando el Compuesto 3-3 (1,03 g, 56,1 % de rendimiento).

25 3) Trifluoroacetato de espiro[2.3]hexan-5-amina (Compuesto 3-4)



30 Se disolvió el Compuesto 3-3 obtenido anteriormente (1 g, 5,1 mmol) en 5 ml de ácido trifluoroacético, se agitó durante 10 minutos, se evaporó en rotavapor para retirar el ácido trifluoroacético, dando 1,1 g del Compuesto 3-4 y se usó directamente en las siguientes reacciones de la etapa.

4) Compuesto 3



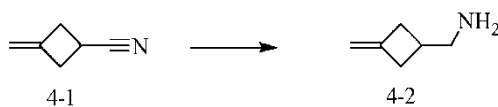
35 Se disolvió el Compuesto A (0,5 g, 1,03 mmol) en DMF (10 ml), se añadieron el Compuesto 3-4 (0,7 g, 3,3 mmol), trietilamina (500 mg, 5 mmol) y tricloruro de indio anhidro (10 mg) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,3 g, 4,8 mmol), se agitó entonces a temperatura ambiente durante 0,5 h y se separó por HPLC, dando el Compuesto 3 (41 mg).

40 RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 7,82 (s, 1H), 4,08 (s, 2H), 3,92 (s, 1H), 3,84 (s, 1H), 3,10 (s, 7H), 2,73-2,98 (m, 8H), 2,42 (m, 1H), 2,38 (m, 2H), 2,13 (m, 3H), 1,45-1,60 (m, 1H), 0,30 (m, 4H)

45 Ejemplo 5

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-((espiro[3.3]heptan-2-ilmetilamino)metil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12-tetrahidroxi-1,1-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 4)

1) 3-Metilenciclobutilmetilamina (Compuesto 4-2)

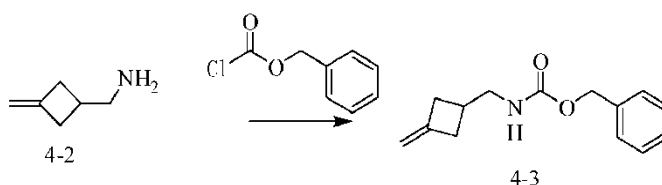


5

Se disolvió AlLiH_4 (2,45 g, 64,5 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano anhidro, se añadió una solución de 3-metilenciclobutilcarbonitrilo (compuesto 4-1) (5 g, 53,7 mmol) disuelto en 20 ml de tetrahidrofurano, se calentó a reflujo y se agitó durante 2 horas. Después de enfriar, se añadió lentamente agua (5 ml, 0,7 mmol) gota a gota bajo enfriamiento en un baño de agua con hielo, después de completar la adición, se continuó la agitación durante 2 horas y se filtró a través de Celite para retirar las sustancias insolubles. Se evaporó en rotavapor el filtrado resultante para retirar los disolventes, dando el Compuesto 4-2 (3,5 g, 67,1 % de rendimiento).

10

2) 3-Metilenciclobutilmetilcarbamato de bencilo (Compuesto 4-3)

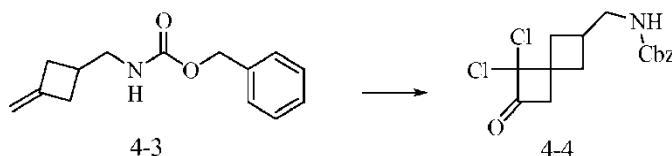


15

Se disolvió el Compuesto 4-2 (3 g, 30,9 mmol) en 50 ml de tetrahidrofurano y se añadieron Na_2CO_3 (6,3 g, 60 mmol) y cloroformato de bencilo (5,25 g, 30,8 mmol). La mezcla se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente, se añadieron 100 ml de agua, se extrajo tres veces con 300 ml de acetato de etilo, se combinaron las fases orgánicas, se evaporaron rotatoriamente para eliminar los disolventes y se purificaron por cromatografía en columna (éter de petróleo / acetato de etilo = 10: 1), dando el Compuesto 4-3 (4 g, 56 % de rendimiento).

20

3) (5,5-Dicloro-6-oxoespiro[3.3]heptan-2-il)metilcarbamato de bencilo (Compuesto 4-4)

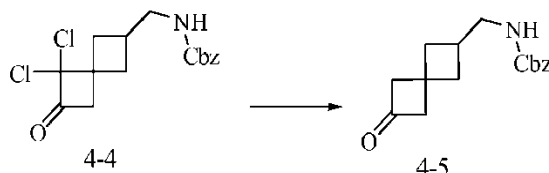


25

Se dispusieron el Compuesto 4-3 (3 g, 12,98 mmol) y aleación de zinc-cobre (7,78 g, 64,9 mmol) en 100 ml de dietiléter y se añadió gota a gota una solución de CCl_3COCl (6,97 g, 38,33 mmol) disuelto en 15 ml de DMA con agitación lenta. Después de completar la adición, se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vertieron en la mezcla de reacción 100 ml de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio y se filtró por succión para retirar las sustancias insolubles, se separó el líquido y se extrajo la fase acuosa con dietiléter. Se combinaron las fases orgánicas, se secaron sobre sulfato de sodio anhidro, se filtraron por succión para retirar el desecante y se evaporaron en rotavapor para retirar los disolventes, se usó el Compuesto 4-4 bruto resultante directamente en la siguiente reacción.

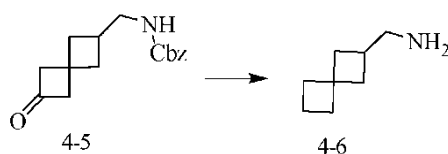
35

4) (6-Oxoespiro[3.3]heptan-2-il)metilcarbamato de bencilo (Compuesto 4-5)



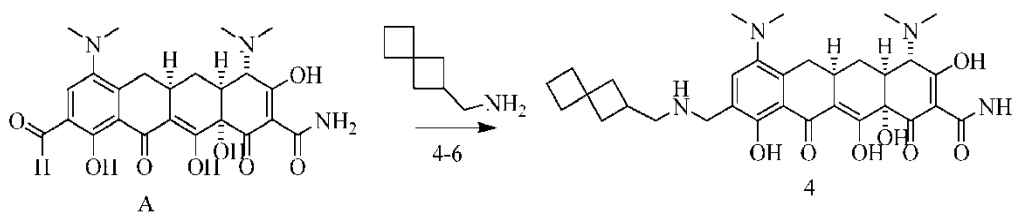
Se añadieron el compuesto anterior obtenido 4-4, polvo de zinc (2,18 g, 33,3 mmol) y NH_4Cl (1,38 g, 25,8 mmol) a 50 ml de metanol y se calentó a reflujo durante 4 horas. Se filtró por succión para retirar las sustancias insolubles y se evaporó en rotavapor para retirar los solventes. Se purificó la mezcla por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo= 5: 1), dando el Compuesto 4-5 (2,1 g, 59,2 % de rendimiento (dos etapas)).

45 5) Espiro[3.3]heptan-2-ilmetilamina (Compuesto 4-6)



5 Se añadieron el compuesto 4-5 (2 g, 7,32 mmol) y monohidrato de hidrazina (0,828 g, 16,5 mmol) y NaOH (0,585 g, 14,63 mmol) a trietilenglicol (20 ml) y se calentaron a reflujo durante 1 hora. Se retira entonces el condensador, se calienta a 200 °C en un baño de aceite y se mantiene durante 3 horas, y después de enfriar, se purifica por cromatografía en columna, dando el Compuesto 4-6 (0,67 g, 73 % de rendimiento).

6) Síntesis del Compuesto 4



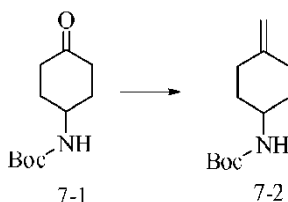
10 Se disolvieron el Compuesto A (0,230 g, 0,474 mmol), el Compuesto 4-6 (0,65 g, 5,2 mmol), trietilamina (500 mg, 5 mmol) y tricloruro de indio anhidro (10 mg) en DMF y se agitaron durante 1 hora, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,090 g, 1,43 mmol), se agitó durante 4 horas y se separó entonces mediante una cromatografía preparativa de fase inversa, dando el Compuesto 4 (13 mg).

15 RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 7,69 (s, 1H), 4,12-4,27 (m, 2H), 3,77-3,88 (m, 1H), 2,73-3,07 (m, 17H), 2,41-2,45 (m, 1H), 2,19 (m, 1H), 2,05-2,14 (m, 1H), 1,87-1,96 (m, 2H), 1,74-1,82 (m, 2H), 1,58-1,73 (m, 7H)

20 Ejemplo 6

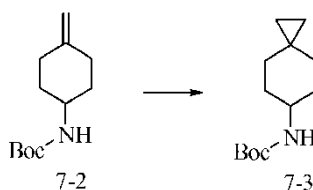
Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-((espiro[2.5]octan-6-ilamino)metil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4, 4a,5,5a,6,11,12a-octahidotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 7)

25 1) 4-Metilenciclohexilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto 7-2)



30 Se disolvió bromuro de trifenilmetilfosfonio (53,7 g, 0,15 mol) en 500 ml de tetrahidrofurano, se añadió *tert*-butóxido de potasio (16,8 g, 0,15 mol) a -20 °C, se hizo reaccionar durante 0,5 h después de que la temperatura se elevara a 0 °C. Se disolvió entonces 4-oxociclohexilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto 7-1) (21,3 g, 0,1 mol) en 100 ml de THF y se añadió gota a gota al matraz bajo atmósfera de nitrógeno. Después de 3 horas de reacción a temperatura ambiente, se añadió una pequeña cantidad de agua para disolver los sólidos. Se evaporó la mezcla en rotavapor para retirar el THF, se extrajo con dietiléter anhidro, se secó y se concentró, se disolvió el concentrado en n-hexano y se filtró con gel de sílice, se concentró entonces, dando el Compuesto 7-2 en forma de líquido incoloro (19,5 g, 92,3 % de rendimiento).

2) Espiro[2.5]octan-6-ilcarbamato de *tert*-butilo (Compuesto 7-3)

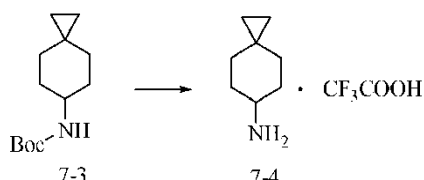


40 Se añadió lentamente dietilcinc (40 ml, solución 1 M en hexano) a 300 ml de DCM anhidro a -78 °C bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió lentamente además yoduro de dimetilo (15 g, 56 mmol). Después de 30 minutos, se calentó

a temperatura ambiente, se mantuvo durante 30 minutos y se enfrió con un baño de agua con hielo. Se añadió entonces una solución del Compuesto 7-2 (2 g, 9,5 mmol) disuelto en 10 ml de cloruro de metileno y se hizo reaccionar durante la noche. Se vertieron en la mezcla de reacción 100 ml de solución acuosa saturada de cloruro de amonio, se separó el líquido, se extrajo la fase orgánica con acetato de etilo (100 ml) dos veces, se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de sodio anhidro. Se filtró por succión para retirar el desecante y se evaporó en rotavapor para retirar los disolventes. Se purificó el residuo por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo= 10: 1), dando el Compuesto 7-3 en forma de un sólido blanco (0,8 g, 37,4 % de rendimiento).

5

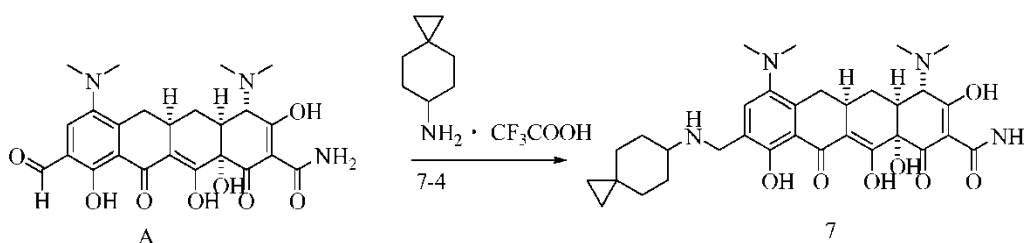
10 3) Trifluoroacetato de espiro[2.5]octan-6-amina (Compuesto 7-4)



Se disolvió el compuesto 7-3 (1,5 g, 6,7 mmol) en 15 ml de DCM, se añadió TFA (2,5 ml) y se agitó durante 1 hora, dando el Compuesto 7-4 (1,6 g, 99,8 % de rendimiento).

15

4) Compuesto 7



20

Se disolvieron el Compuesto A (1,0 g, 2,1 mmol), el Compuesto 7-4 (300,0 mg, 1,25 mmol), 1 ml de TEA y 10 mg de tricloruro de indio anhidro en 10 ml de DMF y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadieron 400 mg de triacetoxiborohidruro de sodio lentamente y se continuó la reacción durante 1,5 horas. Se diluyó la solución de reacción con 1 l de agua y se separó usando una columna preparativa de fase inversa, obteniendo 600 mg de producto bruto. Se purificó el producto bruto adicionalmente mediante cromatografía de alta presión semipreparativa, dando el Compuesto 7 (83 mg).

25

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 7,48 (s, 1H), 4,28 (s a, 2H), 3,75 (s, 1H), 2,98-3,19 (m, 2H), 2,69-2,95 (m, 7H), 2,45-2,65 (m, 8H), 2,28 (m, 1H), 2,13 (m, 1H), 2,01 (m, 2H), 1,40-1,76 (m, 6H), 0,93 (m, 2H), 0,25 (m, 2H), 0,16 (m, 2H)

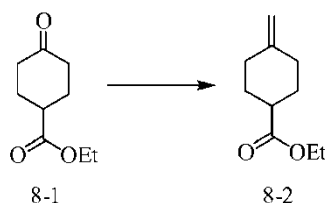
30

Ejemplo 7

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-((espiro[2.5]octan-6-ilmetilamino)metil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 8)

35

1) 4-Metilenciclohexilcarboxilato de etilo (Compuesto 8-2)

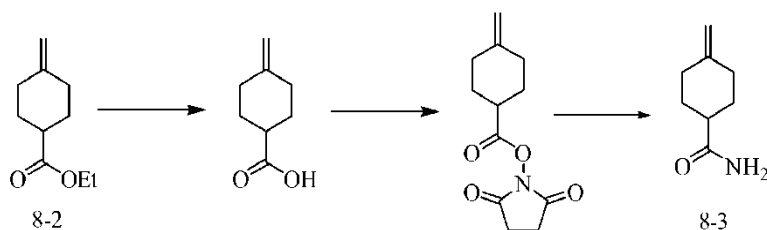


Se disolvió bromuro de trifenilmetilfosfonio (53,7 g, 0,15 moles) en 500 ml de THF y se añadió terc-butóxido de potasio (16,8 g, 0,15 moles) a -20 °C. Se hizo reaccionar durante 0,5 h después de que la temperatura se elevara a 0 °C. Posteriormente, se disolvió 4-oxociclohexilcarboxilato de etilo (Compuesto 8-1) (17 g, 0,1 mol) en 100 ml de THF y se añadió gota a gota al matraz bajo atmósfera de nitrógeno, se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 3 horas, se añadió entonces una pequeña cantidad de agua para disolver el sólido y se evaporó en rotavapor para retirar el THF, se extrajo con dietiléter anhidro, se secó y se concentró, se disolvió el concentrado en n-hexano y se filtró con gel de sílice, se concentró entonces dando el Compuesto 8-2 en forma de un líquido incoloro (16,1 g, 95,7 % de rendimiento).

40

45

2) 4-Metilenciclohexanocarboxamida (Compuesto 8-3)



5

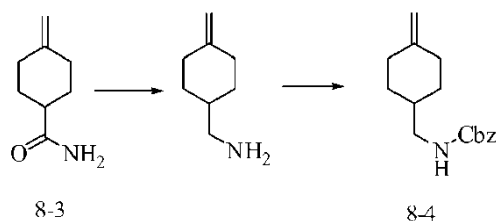
Se disolvieron el compuesto 8-2 (16,1 g, 0,096 mol) e hidróxido de sodio (8 g, 0,2 mol) en un disolvente mixto de 100 ml de metanol y agua (relación de volumen 1: 1), se hizo reaccionar a 50 °C durante 0,5 h y se evaporó en rotavapor para retirar el metanol. Se añadieron entonces 200 ml de agua, se ajustó el pH a ácido, se extrajo con diclorometano, se lavó con salmuera saturada, se secó entonces sobre sulfato de sodio anhidro, se retiró el desecante por filtración, se retiró el disolvente por evaporación en rotavapor y se concentró, dando un sólido blanco.

10

Se disolvieron el sólido blanco obtenido anteriormente y N-hidroxisuccinimida (13,2 g, 0,115 mol) en 200 ml de DCM y se añadió lentamente DCC (23,65 g, 0,114 mol) a -10 °C. Después de la adición, se agitó la mezcla de reacción durante 1 hora a temperatura ambiente, se filtró por succión y se evaporó en rotavapor para retirar los disolventes. Se dispersó el residuo resultante en 200 ml de amoníaco enfriado con un baño de hielo y agua y se calentó entonces a 80 °C, se mantuvo a esa temperatura durante 2 horas y se presurizó entonces para eliminar la mayor parte del gas amoniacal y se extrajo con acetato de etilo, se secó, se concentró y se cristalizó entonces en acrilato de etilo/éter de petróleo, dando el Compuesto 8-3 (9,5 g, 71,1 % de rendimiento).

15

20 3) 4-Metilenciclohexilmetilcarbamato de bencilo (Compuesto 8-4)



8-3

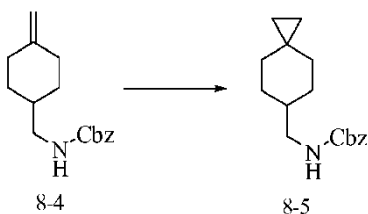
8-4

Se disolvió el compuesto 8-3 (9,5 g, 0,068 mol) en 300 ml de THF y se añadió lentamente hidruro de litio y aluminio (2,62 g, 0,069 mol) a -10 °C. Después de la adición, se hizo reaccionar a temperatura ambiente durante 2 horas y se añadieron 5 ml de agua una vez completada la reacción de las materias primas, se filtró por succión a través de Celite y se concentró el filtrado, dando un aceite. Se disolvieron el aceite obtenido y trietilamina (10,7 ml, 0,075 mol) en 100 ml de DCM y se añadió gota a gota cloroformato de bencilo (11,6 g, 0,068 mol) lentamente a -10 °C, se hicieron reaccionar entonces adicionalmente durante 2 horas a temperatura ambiente después de completar la adición. Se lavó la mezcla de reacción con 100 ml de agua y 100 ml de salmuera saturada una vez, respectivamente, se secó, se concentró y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo= 10: 1), dando el Compuesto 8-4 en forma de un sólido blanco (6,3 g, 35,7 % de rendimiento).

25

30

35 4) Espiro[2.5]octan-6-ilmetilcarbamato de bencilo (Compuesto 8-5)



8-4

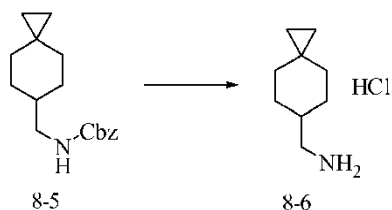
8-5

Se añadió lentamente dietilcinc (25 ml, solución de hexano 1 M) a 100 ml de DCM anhidro a -40 °C bajo atmósfera de nitrógeno y se añadió además lentamente TFA (2,85 g, 0,025 mol) y se hizo reaccionar durante 0,5 h, se añadió entonces lentamente diyodometano (6,67 g, 0,025 mol) a esto. Se continuó la reacción durante 0,5 h, se disolvió entonces el Compuesto 8-4 (3 g, 0,012 moles) en 20 ml de DCM anhidro y se añadió gota a gota a la mezcla de reacción bajo atmósfera de nitrógeno, se hizo reaccionar durante la noche a -5 °C y se añadió una solución saturada de cloruro de amonio para inactivar la reacción, seguido de separación del líquido, concentración de la fase orgánica y purificación por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo= 10: 1), dando el Compuesto 8-5 en forma de un sólido blanco (2,85 g, 86,9 % de rendimiento).

40

45

5) Clorhidrato de espiro[2.5]octan-6-ilmetilamina (Compuesto 8-6)

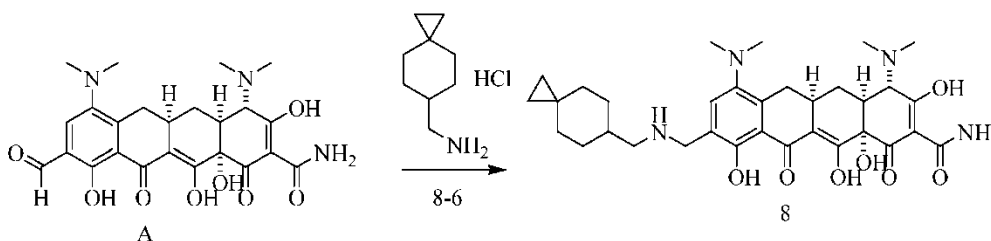


5

Se disolvió el compuesto 8-5 (2,85 g, 10,4 mmol) en 30 ml de metanol, se añadieron 0,2 g de paladio sobre carbono y 1 ml de ácido clorhídrico concentrado, se sometió a reacción de hidrogenación catalítica durante la noche y se filtró para retirar las sustancias insolubles, se concentró entonces dando el Compuesto 8-6 (1,8 g, 98,5 % de rendimiento).

10

6) Compuesto 8



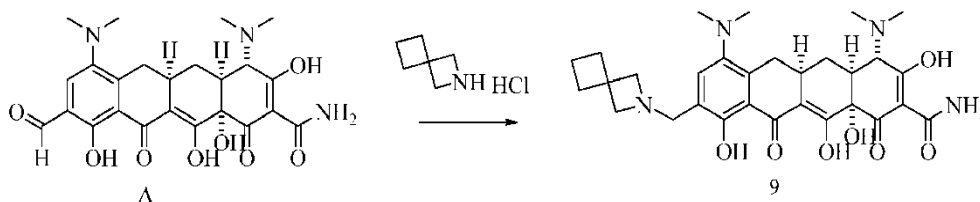
15 Se disolvieron el Compuesto A (1 g, 2,06 mmol), el Compuesto 8-6 (1 g, 5,69 mmol), 2 ml de TEA y 30 mg de tricloruro de indio anhidro en 10 ml de DMF, se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 horas, se añadió entonces lentamente 1 g de sodio cianoborohidruro y se hizo reaccionar adicionalmente durante 0,5 h. Se diluyó la mezcla de reacción con 1 l de agua y se separó por cromatografía preparativa de fase inversa, dando el Compuesto 8 (320 mg).

20

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,52 (s, 1H), 4,20-4,32 (m, 2H), 3,62 (s a, 1H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,98 (m, 4H), 2,81 (m, 5H), 2,54-2,75 (m, 7H), 2,06-2,28 (m, 2H), 1,59-1,86 (m, 6H), 1,17-1,25 (m, 2H), 0,89-1,03 (m, 2H), 0,17-0,36 (m, 4H)

25 Ejemplo 8

Preparación de (4S,4aS,5aR,12a-S)-9-(2-azaespiro[3.3]heptan-2-ilmetil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 9)



30

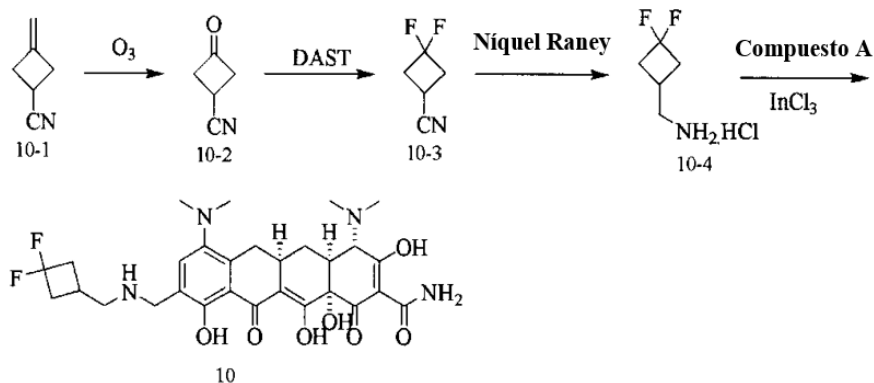
Se disolvió el compuesto A (0,230 g, 0,474 mmoles) en DMF (2 mmoles) y se añadieron clorhidrato de 2-azaespiro[3.3]heptano (0,126 g, 0,948 mmoles) y trietilamina (180 mg, 1,8 mmoles). Después de agitar la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos, se añadió cianoborohidruro de sodio (0,2 g, 1,7 mmol), se agitó entonces durante 4 horas a temperatura ambiente y se separó por HPLC, dando el Compuesto 9 (60 mg).

35

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,57 (s, 1H), 4,35 (s a, 2H), 4,16 (s a, 4H), 3,69 (s, 1H), 3,34-3,50 (m, 1H), 2,82-2,97 (m, 7H), 2,77 (d, 1H), 2,56-2,70 (m, 6H), 2,29 (t, 4H), 2,20 (d, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,57-1,71 (m, 1H)

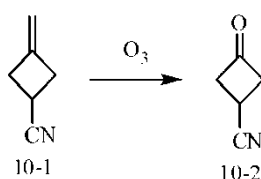
40 Ejemplo 9

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(((3,3-difluorociclobutil)metilamino)metil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 10)



1) 3-Oxociclobutanocarbonitrilo (Compuesto 10-2)

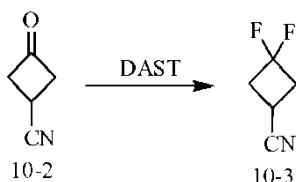
5



Se disolvió el compuesto 10-1 (10 g, 0,108 mol) en un disolvente mixto de 50 ml de MeOH y 50 ml de DCM. Al sistema de reacción se le inyectó gas O₃, se enfrió a -78 °C y la solución se volvió azul. El final de la reacción se monitorizó con TLC (éter de petróleo/acetato de etilo= 2: 1). Al sistema de reacción se le inyectó gas O₂ durante 0,5 h, y entonces gas N₂ durante 0,5 h para retirar el exceso de gas O₃. Se añadieron 15 ml de Me₂S para inactivar la reacción, se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se secó en rotavapor, dando el producto bruto, se purificó entonces por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo/acetato de etilo= 15: 1-7: 1), dando el Compuesto 10-2 (7,5 g, 73,0 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

10

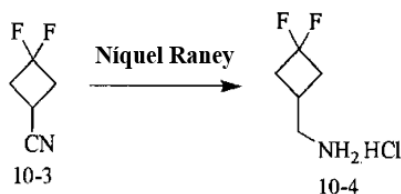
15 2) 3,3-Difluorociclobutanocarbonitrilo (Compuesto 10-3)



Se disolvió el compuesto 10-2 (8,0 g, 84,21 mmol) en DCM (80 ml) a 0 °C y se añadió DAST (27 g, 0,168 mol). Se agitó la mezcla de reacción durante la noche a temperatura ambiente, y el final de la reacción se monitorizó mediante TLC (éter de petróleo/acetato de etilo= 3: 1). Se añadió agua con hielo a la solución de reacción, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera saturada y se secó entonces sobre Na₂SO₄ anhidro. Se concentró la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de etilo= 150: 1-30:1), dando el Compuesto 10-3 bruto (8,1 g) en forma de un aceite marrón.

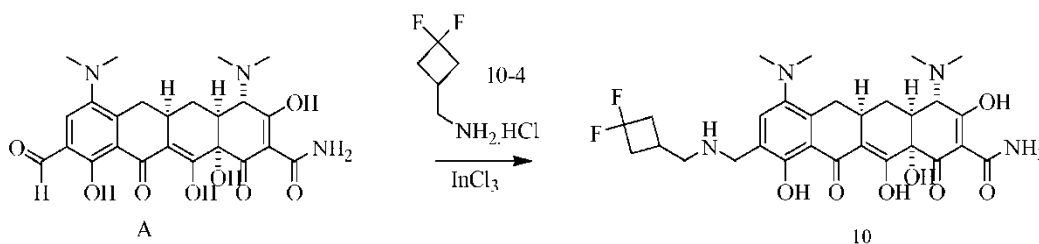
25

3) Clorhidrato de 3,3-difluorociclobutilmetilamina (Compuesto 10-4)



Se disolvieron el Compuesto 10-3 (7,0 g, 59,78 mmol), NH₃•H₂O (7 ml) y níquel Raney (7,0 g, 100 %/p) en etanol (70 ml) y se agitó la mezcla durante 3 horas en atmósfera de H₂ (50 psi) a temperatura ambiente. Se filtró entonces la mezcla, se añadieron 10 ml de solución metanólica de ácido clorhídrico 4 M y se concentró, dando el Compuesto 10-4 (5,5 g, 58,4 %) en forma de un sólido blanco.

35 4) Compuesto 10



Se disolvieron el Compuesto A (1,0 g, 2,06 mmol), el compuesto 10-4 (0,65 g, 4,12 mmol), Et₃N (0,416 g, 4,12 mmol) e InCl₃ (91 mg, 0,41 mmol) en DMF (10 ml) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaBH₃CN (260 mg, 4,14 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se purificó por cromatografía preparativa, dando el Compuesto 10 (0,5 g) en forma de un sólido amarillo.

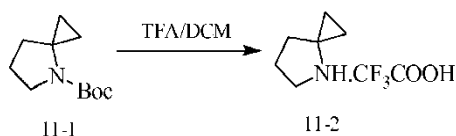
LC-MS (M+H): 591,3 (encontrado)

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 7,95 (s, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,11 (s, 1H), 3,37-3,28 (m, 3H), 3,20-2,92 (m, 13H), 2,79 (m, 2H), 2,65-2,54 (m, 1H), 2,52-2,40 (m, 4H), 2,31-2,15 (m, 1H), 1,68 (m, 1H)

Ejemplo 10

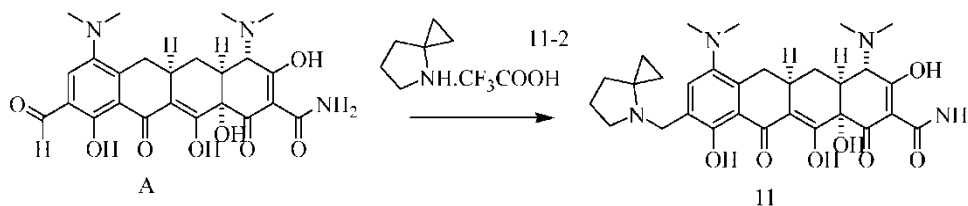
Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(4-azaespiro[2.4]heptan-4-ilmetil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 11)

1) Trifluoroacetato de 4-azaespiro[2.4]heptano (Compuesto 11-2)



Se añadieron 4-azaespiro[2.4]heptano-4-carboxilato de *tert*-butilo (Compuesto 11-1) (0,75 g, 3,80 mmol) y TFA (3 ml) a DCM (10 ml), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 hora y se concentró, dando el Compuesto 11-2 (800 mg, 99,6 %) en forma de un aceite amarillo.

2) Compuesto 11



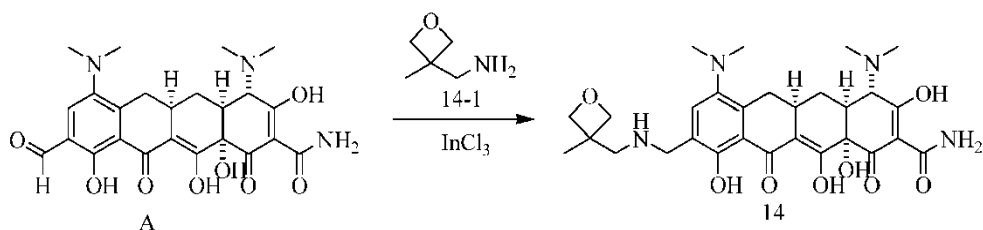
Se disolvieron el compuesto A (0,8 g, 1,65 mmol), el compuesto 11-2 (0,7 g, 3,30 mmol), Et₃N (0,33 g, 3,30 mmol) e InCl₃ (73 mg, 0,33 mmol) en DMF (8 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaBH₃CN (0,21 g, 3,30 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se purificó por cromatografía preparativa, dando el Compuesto 11 (0,21 g) en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (M+H): 567,3 (encontrado)

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,71 (d, 1H), 4,30-4,23(m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,49-3,36 (m, 3H), 3,25-2,85 (m, 9H), 2,76 (m, 5H), 2,48-1,90 (m, 6H), 1,65 (m, 2H), 1,39 (m, 1H), 1,02 (m, 2H)

Ejemplo 11

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-9-(((3-metiloxetan-3-il)metilamino)metil)-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 14)



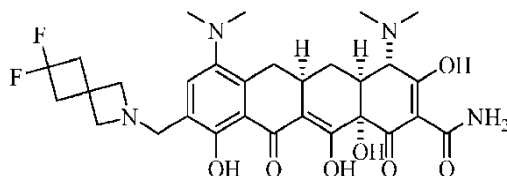
- 5 Se disolvieron el compuesto A (0,8 g, 1,65 mmol), (3-metil-oxetan-3-il)metilamina (Compuesto 14-1) (333 mg, 3,30 mmol) e InCl_3 (73 mg, 0,33 mmol) en DMF (8 ml) y se agitaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se añadió NaBH_3CN (208 mg, 3,30 mmol), se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante la noche y se purificó por cromatografía preparativa, dando el Compuesto 14 (0,4 g) en forma de un sólido amarillo.

LC-MS (M+H): 571,3 (encontrado)

- 10 RMN- ^1H (D_2O , 400 MHz) δ : 7,67 (s, 1H), 4,50(m, 2H), 4,42(m, 2H), 4,34 (m, 2H), 4,09(s, 1H), 3,44 (m, 3H), 2,89-3,12(m, 8H), 2,74(s, 6H), 2,15-2,40 (m, 2H), 1,67 (m, 1H), 1,46 (s, 3H)

Ejemplo 12

- 15 Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-((6,6-difluoro-2-azaespiro[3.3]heptan-2-il)metil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 16)



- 20 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el mismo método del Ejemplo 8, pero reemplazando el clorhidrato de 2-azaespiro[3.3]heptano por clorhidrato de 6,6-difluoro-2-azaespiro[3.3]heptano.

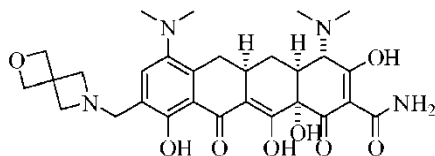
RMN- ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,48-7,57 (m, 1H), 4,40-4,49 (m, 2H), 4,24-4,36 (m, 4H), 4,02-4,13 (m, 1H), 3,37-3,50 (m, 1H), 2,85-3,05 (m, 10H), 2,56-2,70 (m, 8H), 2,14-2,33 (m, 2H), 1,57-1,75 (m, 1H)

25

Ejemplo 13

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptan-6-ilmetil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 17)

30



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el mismo método del Ejemplo 8, pero reemplazando clorhidrato de 2-azaespiro[3.3]heptano por clorhidrato de 2-oxa-6-azaespiro[3.3]heptano.

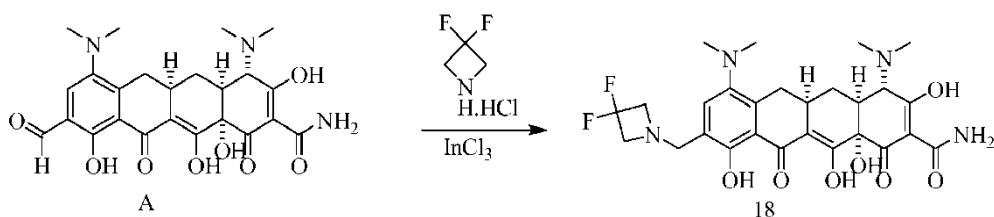
35

RMN- ^1H (D_2O , 400 MHz) δ : 7,85 (s, 1H), 4,27-4,37 (m, 2H), 3,80-4,00 (m, 4H), 3,51(s, 2H), 3,41(s, 2H), 2,65-3,20(m, 15H), 2,40 (m, 1H), 2,09(m, 1H), 1,50 (m, 1H)

Ejemplo 14

40

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-((3,3-difluoroazetidín-1-il)metil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 18)

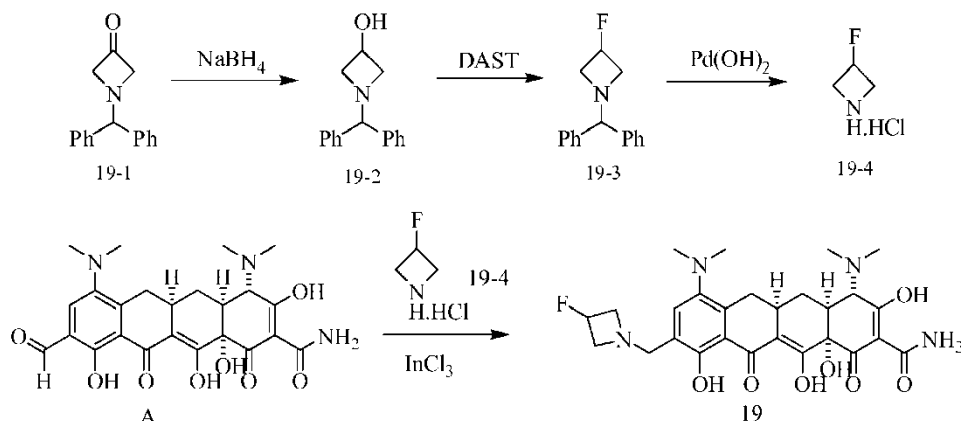


Se disolvieron el compuesto A (0,8 g, 1,65 mmol), clorhidrato de 3,3-difluoroazetidina (0,43 g, 3,30 mmol), Et₃N (0,33 g, 3,30 mmol) e InCl₃ (73 mg, 0,33 mmol) en DMF (10 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió NaBH₃CN (208 mg, 3,30 mmol), se agitó a temperatura ambiente durante la noche y se purificó por cromatografía preparativa, dando el Compuesto 18 (0,377 g) en forma de un sólido amarillo.

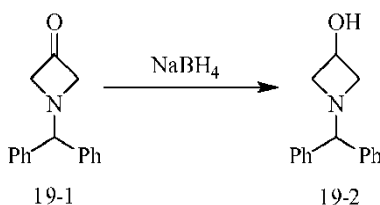
RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,63 (s a, 1H), 4,78 (m, 4H), 4,58 (s a, 2H), 4,08 (s a, 1H), 3,40(m, 1H), 2,85-3,08 (m, 8H), 2,72 (s, 6H), 2,13-2,45 (m, 2H), 1,68 (m, 1H)

Ejemplo 15

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-bis(dimetilamino)-9-((3-fluoroazetidín-1-il)metil)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 19)

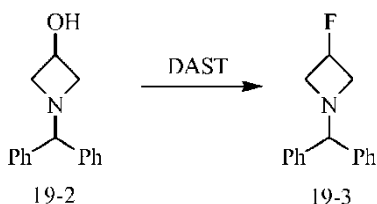


1) 1-Benzhidrilazetidín-3-ol (Compuesto 19-2)



Se añadió NaBH₄ (2,39 g, 0,063 mol) en porciones a una solución del Compuesto 19-1 (15,0 g, 0,063 mol) en metanol (100 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 horas, el final de la reacción se monitorizó con TLC (éter de petróleo/acetato de etilo= 3: 1). Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo y se concentró bajo presión reducida, se extrajo con acetato de etilo (100 ml x 3), se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró la capa orgánica seca bajo presión reducida, dando el Compuesto 19-2 (13,0 g, 86,2 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

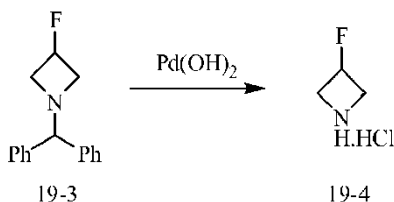
2) 1-Benzhidril-3-fluoroazetidín (Compuesto 19-3)



Se añadió DAST (26,46 g, 0,164 mol) a una solución del Compuesto 19-2 (13,1 g, 0,0547 mol) en DCM seco (200

ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. El final de la reacción se monitorizó con TLC (éter de petróleo/acetato de etilo= 5: 1). Se vertió la mezcla de reacción en agua con hielo, se extrajo con DCM, se lavó con salmuera saturada, se secó sobre Na₂SO₄ anhidro y se concentró la capa orgánica bajo presión reducida y se purificó el producto bruto resultante por cromatografía en columna (éter de petróleo/acetato de acetato= 150: 1), dando el Compuesto 19-3 (4,0 g, 30 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

3) Clorhidrato de 3-fluoroazetidina (Compuesto 19-4)



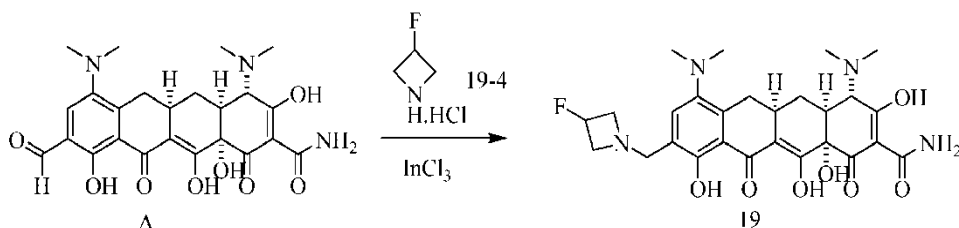
10

Se añadió Pd (OH)₂ (8 g, 0,057 mol) a una solución del Compuesto 19-3 (6 g, 0,025 mol) en metanol (70 ml) bajo atmósfera de argón, se hizo el vacío para retirar los gases y se purgó entonces con gas hidrógeno varias veces. Se agitó la mezcla durante la noche bajo H₂ (50 psi) a 30 °C, el final de la reacción se monitorizó con TLC (éter de petróleo/acetato de etilo= 10: 1). Después de la filtración, se añadieron al filtrado gota a gota 30 ml de solución metanólica de ácido clorhídrico 1 mol/l y se concentró, dando el Compuesto 19-4 (1,96 g, 70,3 % de rendimiento) en forma de un sólido blanco.

15

4) Compuesto 19

20



Se disolvieron el compuesto A (0,8 g, 1,65 mmol), el compuesto 19-4 (0,366 g, 3,30 mmol), Et₃N (0,333 g, 3,30 mmol) e InCl₃ (73 mg, 0,33 mmol) en DMF (15 ml), se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas, se añadió NaBH₃CN (208 mg, 3,30 mmol), se agitó adicionalmente a temperatura ambiente durante la noche y se purificó por cromatografía preparativa, dando el Compuesto 19 (0,242 g), un sólido amarillo.

25

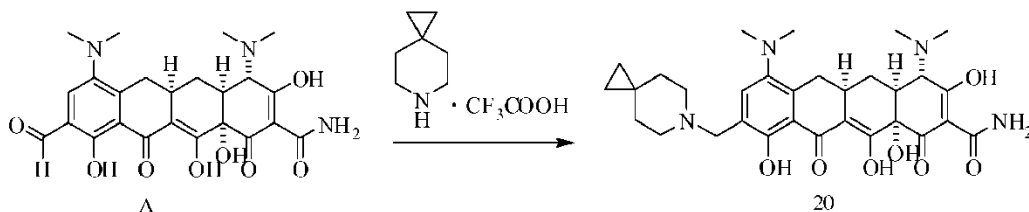
RMN-¹H (CD₃OD 400 MHz) δ: 7,62 (s a, 1H), 5,40 (m, 1H), 4,30-4,70 (m, 6H), 4,08 (s, 1H), 3,33 (m, 1H), 2,99 (m, 8H), 2,73 (m, 6H), 2,15-2,40 (m, 2H), 1,61 (m, 1H)

30

Ejemplo 16

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(6-azaespiro[2.5]octan-6-ilmetil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 20)

35



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el mismo método del Ejemplo 10 Etapa 2), pero reemplazando el trifluoroacetato de 4-azaespiro[2.4]heptano por trifluoroacetato de 6-azaespiro[2.5]octano.

40

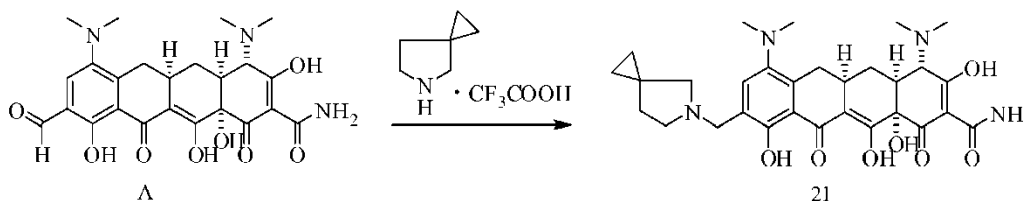
RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 7,49-7,69 (m, 1H), 4,24 (s a, 2H), 3,72 (s, 1H), 3,36 (m, 2H), 2,93-3,13 (m, 3H), 2,55-2,93 (m, 13H), 2,29 (m, 1H), 2,11 (m, 1H), 1,97 (m, 2H), 1,48-1,67 (m, 1H), 0,94-1,14 (m, 2H), 0,13-0,44 (m, 4H)

Ejemplo 17

45

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(5-azaespiro[2.4]heptan-5-ilmetil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12-tetrahidroxi-

1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 21)



5 Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el mismo método del Ejemplo 10 Etapa 2), pero reemplazando el trifluoroacetato de 4-azaespiro[2.4]heptano por trifluoroacetato de 5-azaespiro[2.4]heptano.

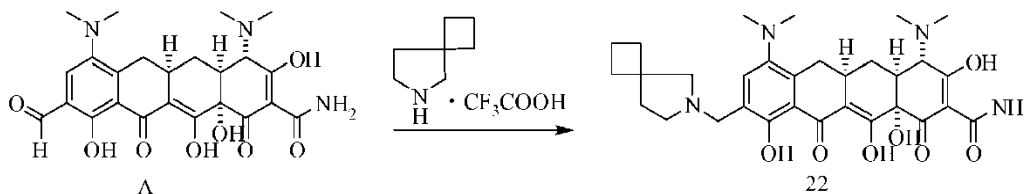
RMN-¹H (CD₃OD 400 MHz) δ: 7,44-7,58 (m, 1H), 4,64 (m, 1H), 4,20-4,45 (m, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,09-3,27 (m, 4H), 2,48-2,85 (m, 11H), 1,94-2,11 (m, 4H), 148-1,64 (m, 1H), 0,64-0,81 (m, 4H)

10

Ejemplo 18

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(6-azaespiro[3.4]octan-6-ilmetil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 22)

15



Se preparó el compuesto del título de acuerdo con el mismo método del Ejemplo 10 Etapa 2), pero reemplazando el trifluoroacetato de 4-azaespiro[2.4]heptano por trifluoroacetato de 6-azaespiro[3.4]octano.

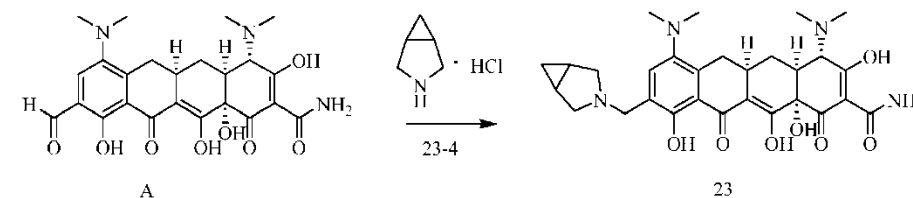
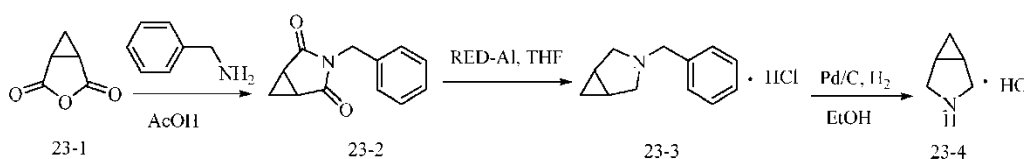
20

RMN-¹H (CD₃OD 400 MHz) δ: 7,54 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 3,71 (s s, 1H), 3,36-3,54 (m, 4H), 2,89-3,02 (m, 1H), 2,84 (s, 6H), 2,70-2,78 (m, 1H), 2,64 (s, 6H), 2,11-2,33 (m, 5H), 1,59-1,76 (m, 1H), 1,49 (m, 1H), 1,29 (s, 4H)

25

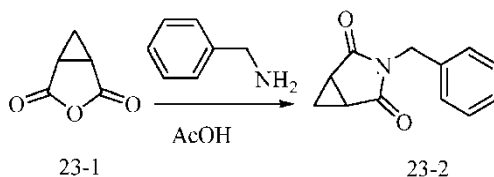
Ejemplo 19

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-ilmetil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 23)



30

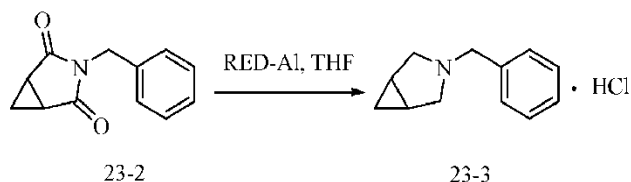
1) 3-Bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (Compuesto 23-2)



35 Se disolvió 3-oxabicyclo[3.1.0]hexano-2,4-diona (23-1) (20 g, 0,179 mol) en ácido acético (100 ml) y se añadió gota a gota bencilamina (28,8 g, 0,269 mol) bajo enfriamiento en un baño de agua, después de completar la adición, la

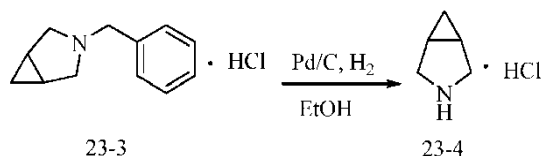
temperatura se elevó a reflujo y se agitó durante la noche. Se enfrió la mezcla de reacción a temperatura ambiente, se vertió en 1 l de agua precipitando una gran cantidad de sólido blanco, se filtró y se recrystalizó la torta del filtro en isopropanol, dando el Compuesto 23-2 (27 g).

5 2) Clorhidrato de 3-bencil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Compuesto 23-3)



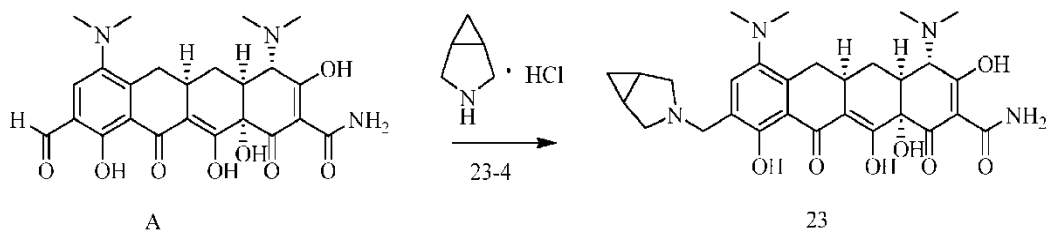
10 Se disolvió dihidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio (nombre comercial Red-A1) (solución de tolueno al 70 % (100 ml, 0,36 mol) en 100 ml de THF bajo atmósfera de nitrógeno, y se añadió una solución del compuesto 23-2 (16 g, 0,08 mol) en THF (100 ml) gota a gota bajo enfriamiento con un baño de hielo. Se agitó la mezcla durante 0,5 h después de completar la adición, se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Se añadió agua cuidadosamente para inactivar la reacción, se extrajo con acetato de etilo y se evaporó en rotavapor hasta sequedad. Se añadió etanol al concentrado para disolverlo. Se añadió una solución de cloruro de hidrógeno en etanol para ajustar el pH para que fuera fuertemente ácido, y se evaporó en rotavapor hasta sequedad dando un sólido blanco, se lavó con acetato de etilo dando un producto bruto del Compuesto 23-3 (18,5 g) y se usó directamente en las reacciones de la siguiente etapa.

20 3) Clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (Compuesto 23-4)



25 Se disolvió el compuesto 23-3 (18 g, 0,086 mol) en 270 ml de etanol, se añadió Pd al 10 %/C (2,8 g) y se reemplazó la atmósfera por hidrógeno, seguido de agitación a temperatura ambiente durante la noche. Se filtró la mezcla de reacción y se evaporó en rotavapor el filtrado hasta sequedad dando un sólido blanco, que se lavó con acetato de etilo dando el Compuesto 23-3 (9,4 g).

4) Compuesto 23



30 Se disolvieron el compuesto A (4,85 g, 10 mmol) y clorhidrato de 3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1,43 g, 12 mmol) en 80 ml de diclorometano. Se añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6,36 g, 30 mmol) en porciones a temperatura ambiente y se hizo reaccionar durante 30 minutos después de la adición. Se añadieron 30 ml de metanol para inactivar la reacción y se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad, se añadieron 100 ml de acetona y se ajustó el pH a 3~4 con ácido trifluoroacético, se filtró y se añadió solución etanólica de cloruro de hidrógeno en exceso (7 mol/l) al filtrado hasta que precipitó una gran cantidad de sólido, se filtró entonces y se secó, dando 5 g de sólido. Se separó el sólido mediante una columna de fase inversa dando 0,8 g de un producto bruto, y se purificó adicionalmente mediante una columna de fase inversa dando el Compuesto 23 (0,5 g).

40 RMN- ^1H (CD_3OD , 400 MHz) δ : 7,42 (s, 1H), 3,93-4,05 (cAb, 2H), 3,23-3,35 (m, 3H), 3,16 (s, 1H), 2,92-3,06 (m, 2H), 2,73-2,84 (m, 1H), 2,59 (s, 6H), 2,55 (s, 6H), 2,53-2,61 (m, 1H), 1,96-2,07 (m, 2H), 1,52-1,63 (m, 3H), 0,81-0,86 (m, 1H), 0,54-0,61 (m, 1H)

45 5) Clorhidrato del Compuesto 23

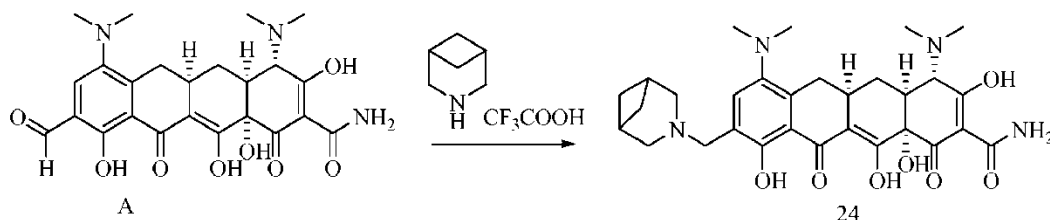
Se añadió el compuesto 23 (0,3 g) a un matraz de una boca y se añadieron 4,5 ml de acetona, se añadió adicionalmente gota a gota una solución etanólica de cloruro de hidrógeno en exceso (7 mol/l) enfriando en un baño de hielo hasta que precipitó una gran cantidad de sólido blanco. Se continuó la agitación adicionalmente durante 15

minutos, se filtró, se aclaró con 2 ml de acetona y se secó, dando 0,28 g de clorhidrato del Compuesto 23.

RMN-¹H (CD₃OD 400 MHz) δ: 7,52 (s, 1H), 4,30-4,45 (m, 2H), 3,62 (s, 1H), 3,56 (m, 4H), 3,36 (m, 1H), 2,77-3,02 (m, 6H), 2,69 (m, 1H), 2,58 (s, 6H), 2,09-2,26 (m, 2H), 1,83 (m, 1H), 1,52-1,70 (m, 1H), 0,90 (m, 2H), 0,82 (m, 1H), 0,52-0,63 (m, 1H)

Ejemplo 20

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-(3-azabicyclo[3.1.1]heptan-3-ilmetil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 24)

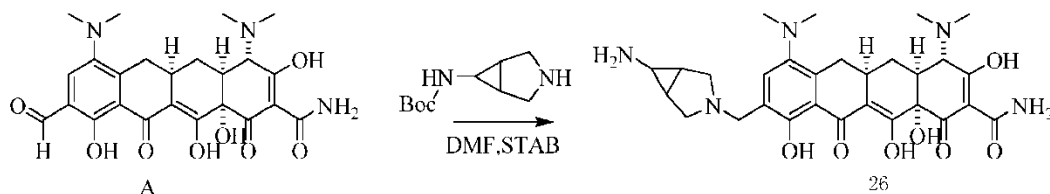


En un matraz de una boca de 25 ml se disolvieron el Compuesto A (0,5 g), trifluoroacetato de 3-azabicyclo[3.1.1]heptano (150 mg), 1 ml de TEA y 10 mg de tricloruro de indio anhidro en 10 ml de DMF y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadieron lentamente 300 mg de cianoborohidruro de sodio y se hizo reaccionar posteriormente durante 0,5 h. Se diluyó entonces la mezcla de reacción con 1 l de agua, se separó mediante una columna de fase inversa dando 300 mg de un producto bruto y se purificó adicionalmente mediante cromatografía semipreparativa a alta presión, dando el Compuesto 24 (74 mg).

RMN-¹H (CD₃OD, 400 MHz) δ: 7,63 (s, 1H), 4,41-4,57 (m, 2H), 4,08 (s, 1H), 3,53-3,91 (m, 4H), 3,38-3,49 (m, 1H), 2,92-3,06 (m, 8H), 2,59-2,70 (m, 6H), 2,53 (m, 2H), 2,08-2,32 (m, 2H), 1,55-1,75 (m, 1H), 1,23-1,40 (m, 4H)

Ejemplo 21

Preparación de clorhidrato de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-((6-amino-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (el clorhidrato del Compuesto 26)

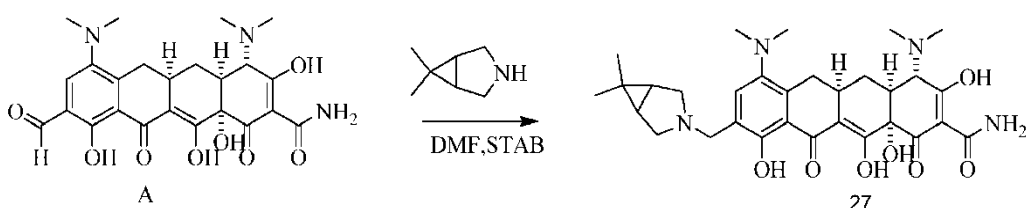


En un matraz de una boca de 25 ml se disolvieron el Compuesto A (1 g) y 3-azabicyclo[3.1.0]hexan-6-ilcarbamato de terc-butilo (1 g) en 5 ml de DMF, y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadieron lentamente 1,4 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se hicieron reaccionar adicionalmente durante 0,5 h. Se mezcló entonces la solución de reacción con 10 g de rellenos de C18, se empaquetó en una columna, se separó mediante una cromatografía preparativa rápida de ISCO (acetonitrilo:agua= 1-10: 100) y se recogió la fracción que se confirmó mediante cromatografía en capa fina (TLC) que contenía el Compuesto 26. Se añadieron 10 ml de ácido clorhídrico concentrado y se agitó a temperatura ambiente durante 0,5 h. Después del enriquecimiento, se concentró la mezcla y se liofilizó dando el clorhidrato del Compuesto 26 (58 mg, polvo de color amarillo pálido).

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 7,93 (s, 1H), 4,50 (m, 3H), 3,97 (s, 1H), 3,67 (a, 2H), 3,18 (s, 6H), 2,86-3,09 (m, 10H), 2,49 (t, 1H), 2,32 (s, 2H), 2,17 (d, 2H), 1,58 (m, 1H)

Ejemplo 22

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-((6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexan-3-il)metil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 27)



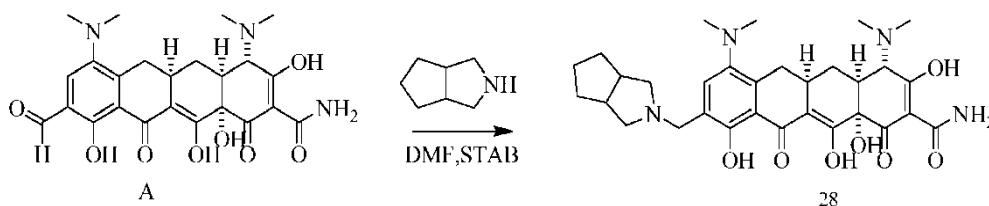
En un matraz de una boca de 25 ml se disolvieron el Compuesto A (1 g) y 6,6-dimetil-3-azabicyclo[3.1.0]hexano (1 g) en 5 ml de DMF y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadieron lentamente 1,4 g de triacetoxiborohidruro de sodio y se hicieron reaccionar posteriormente durante 0,5 h. Se mezcló entonces la solución de reacción con 10 g de rellenos de C18, se empaquetó en una columna, se separó por cromatografía rápida preparativa de ISCO (acetonitrilo:agua= 1-10: 100) y se recogió la fracción que se confirmó por cromatografía en capa fina (TLC) que contenía el Compuesto 27. Después del enriquecimiento, se concentró la mezcla y se liofilizó dando el Compuesto 27 (60 mg, un polvo amarillo pálido).

LC-MS (M+1): 581 (encontrado)

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 7,34 (s, 1H), 4,17 (s, 2H), 3,68 (s, 1H), 3,53 (a, 2H), 2,96 (m, 1H), 2,79 (s, 6H), 2,55-2,73 (m, 4H), 2,43 (s, 6H), 2,07-2,13 (m, 2H), 1,66 (s, 2H), 1,50-1,60 (m, 1H), 0,99 (s, 3H), 0,93 (s, 3H)

Ejemplo 23

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-4,7-bis(dimetilamino)-9-((hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metil)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 28)



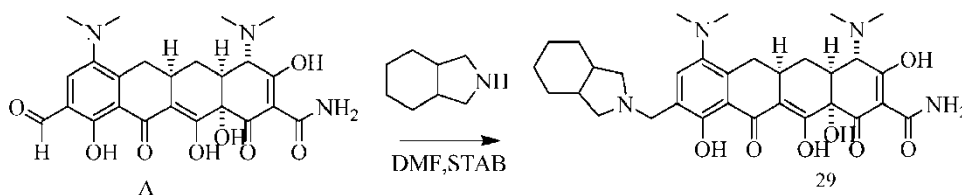
En un matraz de una boca de 25 ml se disolvieron el Compuesto A (1 g) y octahidrociclopenta[c]pirrol (1 g) en 5 ml de DMF y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadieron 1,4 g de triacetoxiborohidruro de sodio lentamente, y se hizo reaccionar adicionalmente durante 0,5 h. Se mezcló entonces la solución de reacción con 10 g de rellenos de C18, se empaquetó en una columna, se separó por cromatografía rápida preparativa de ISCO (acetonitrilo:agua= 1-10: 100) y se recogió la fracción que se confirmó por cromatografía en capa fina (TLC) que contenía el Compuesto 28. Después del enriquecimiento, se concentró la mezcla y se liofilizó dando el Compuesto 28 (50 mg, un polvo amarillo pálido).

LC-MS (M+1): 581 (encontrado)

RMN-¹H (D₂O, 400 MHz) δ: 7,42 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 3,66 (s, 1H), 3,49 (a, 2H), 2,93-2,98 (m, 1H), 2,79(s, 6H), 2,55-2,73 (m, 5H), 2,43 (s, 6H), 2,08 (t, 2H), 1,38-1,56 (m, 8H)

Ejemplo 24

Preparación de (4S,4aS,5aR,12aS)-9-((1Hisoindol-2(3H,3aH,4H,5H,6H,7H,7aH)-il)metil)-4,7-bis(dimetilamino)-3,10,12,12a-tetrahidroxi-1,11-dioxo-1,4,4a,5,5a,6,11,12a-octahidrotetraceno-2-carboxamida (Compuesto 29)



En un matraz de una boca de 25 ml se disolvieron el Compuesto A (1 g) y octahidro-1H-isoindol (1 g) en 5 ml de DMF y se hicieron reaccionar a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadieron 1,4 g de triacetoxiborohidruro de sodio lentamente, y se hizo reaccionar adicionalmente durante 0,5 h. Se mezcló entonces la solución de reacción con 10 g de rellenos de C18, se empaquetó en una columna, se separó por cromatografía rápida preparativa de ISCO (acetonitrilo:agua= 1-10: 100) y se recogió la fracción que se confirmó por cromatografía en capa fina (TLC) que contenía el Compuesto 29. Después del enriquecimiento, se concentró la mezcla y se liofilizó dando el

Compuesto 29 (160 mg, un polvo amarillo pálido).

LC-MS (M+1): 595 (encontrado)

- 5 RMN-¹H (MeOD, 400MHz) δ : 7,58 (s, 1H), 4,44 (s, 2H), 3,69 (s, 1H), 3,48 (s, 2H), 3,37-3,42 (m, 2H), 2,87-2,99 (m, 1H), 2,83(s, 6H), 2,65-2,71 (d, 1H), 2,62 (s, 6H), 2,48 (s, 2H), 2,14-2,26 (m, 2H), 1,14-1,71 (m, 10H)

10 Los efectos beneficiosos del compuesto de la presente invención se elaborarán adicionalmente mediante los siguientes experimentos antibacterianos in vitro e in vivo y la determinación experimental farmacocinética, pero no debe entenderse que el compuesto de la presente invención tiene solo los siguientes efectos beneficiosos.

Ejemplo de prueba 1

15 El espectro antibacteriano y la actividad antibacteriana in vitro del compuesto de la presente invención

Cepas de prueba:

Cepas	Categoría	Fuente
G+	Staphylococcus aureus resistente a la meticilina (MRSA)	Hospital Shanghai Renji
	Staphylococcus epidermidis resistente a la meticilina (MRSE)	Hospital Shanghai Changzheng
	Staphylococcus aureus	Hospital Southwest afiliado a la Third Military Medical University
	Enterococcus faecalis	Hospital Shanghai Changzheng
	Enterococcus faecium	Hospital Shanghai Renji
G-	Klebsiella pneumoniae	Hospital Southwest afiliado a la Third Military Medical University
	Escherichia coli	Hospital Southwest afiliado a la Third Military Medical University
	Acinetobacter baumannii	People Hospital de la provincia de Jilin
	Klebsiella oxytoca	People Hospital de la provincia de Jilin
	Acinetobacter calcoaceticus	People Hospital de la provincia de Jilin
	Hemophilus influenzae	Hospital Southwest afiliado a la Third Military Medical University
bacterias de cultivo exigente	Streptococcus agalactiae	Hospital Beijing Chaoyang
	Streptococcus pyogenes	Hospital Shanghai Renji
	Streptococcus constellatus	Sun Yat-Sen Memorial Hospital

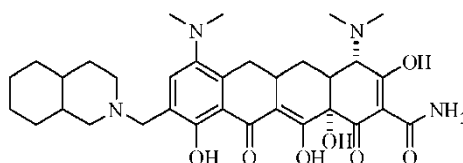
20 Sustancia de prueba:

fármacos de control:

(1) tigeciclina,

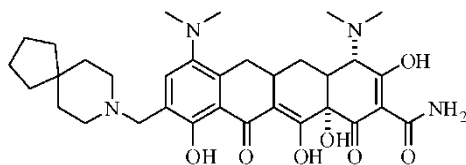
25 (2) PTK-0796, véase la estructura anterior divulgada en la sección "Antecedentes de la técnica",

(3)



30 (se hace referencia de aquí en adelante como Compuesto c),

(4)



5

(se hace referencia de aquí en adelante como Compuesto d).

El compuesto c y el compuesto d se prepararon de acuerdo con el método de preparación divulgado en el documento WO 2004/064728.

10

Para los nombres químicos, las fórmulas estructurales y los métodos de preparación de los presentes compuestos, véanse los ejemplares.

15

Método experimental: método de dilución en agar, con referencia al Clinical And Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically; Norma Aprobada-Séptima Edición. Documento CLSI M7-A7. Vol 26, nº 2, Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2006.

Resultados y conclusiones experimentales:

20 Tabla 2

Sustancias de prueba	actividad antibacteriana CMI (µg/ml)					
	MR SA	MR SE	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Acinetobacter baumannii	Streptococcus pyogenes
PTK-0796	0,5	0,5	1	4	2	0,25
Compuesto 2	0,5	0,25	1	4	0,5	0,125
Compuesto 3	0,5	0,5	1	2	4	0,06
Compuesto 10	1	0,5	1	2	4	0,125

Tabla 3

Sustancias de prueba	actividad antibacteriana CMI (µg/ml)					
	MR SA	MR SE	Escherichia coli	Klebsiella pneumoniae	Acinetobacter baumannii	Klebsiella oxytoca
Compuesto d	1	2	2	8	4	8
Compuesto 9	0,5	0,5	0,5	1	4	1
Compuesto 16	0,5	0,5	1	1	1	1
Compuesto 20	0,5	1	0,5	2	1	1
Compuesto 1	0,5	1	1	2	1	1
Compuesto 19	0,5	0,5	1	1	0,25	0,25

Tabla 4

Sustancias de prueba	actividad antibacteriana CMI (µg/ml)						
	MR SA	Acinetobacter baumannii	Acinetobacter calcoaceticus	Escherichia coli	Streptococcus agalactiae	Klebsiella pneumoniae	Enterococcus faecalis
PTK-0796	2	4	0,5	4	0,5	8	0,25
Compuesto c	1	4	0,5	4	0,25	16	0,5
Compuesto 23	0,25	1	0,125	0,25	0,06	1	0,06
Compuesto 24	0,5	1	0,25	1	0,125	2	0,25
Compuesto 27	0,5	0,5	0,125	2	0,125	4	0,125

Compuesto 28	0,5	1	0,125	1	0,125	2	0,06
Compuesto 29	1	2	0,25	1	0,25	4	0,125

Tabla 5

Sustancias de prueba	actividad antibacteriana CMI ₉₀ (µg/ml)				
	MR SA	Streptococcus constellatus	Staphylococcus aureus	Acinetobacter baumannii	Hemophilus influenzae
tigeciclina	1	0,25	0,5	4	0,5
PTK-0796	2	0,5	0,5	8	1
Compuesto 23	0,5	0,125	0,25	2	0,5

En los que CMI representa la concentración mínima inhibidora, CMI₉₀ representa la concentración inhibidora al 90 %.

5 Como se muestra en las Tablas 2-5, los compuestos de la presente invención tienen buena actividad tanto para bacterias grampositivas como para bacterias gramnegativas, y la actividad antibacteriana de los mismos es mayor que la de los fármacos de control.

10 Ejemplo de ensayo 2 Experimento farmacocinético in vivo de los compuestos de la presente invención en ratas

Animales de prueba: ratas SD macho, con un peso de 230-250 g, adquiridas en Shanghai SLAC Laboratory Animals Co., Ltd. Certificado de conformidad: SCXK (SH) 2007-0005 22045; se probaron seis ratas por cada compuesto.

15 Sustancias de prueba: Compuesto 2 de la presente invención, preparado de acuerdo con el método del Ejemplo 3; disuelto en solución salina fisiológica.

Sustancia de patrón interno: Se usó una solución de 50 ng/ml de KBP-5747 en acetonitrilo como una solución de patrón interno en la medición del Compuesto 2.

20 Métodos experimentales:

Administración del Compuesto 2 de la presente invención: inyección en bolo intravenosa (iv), dosis: 5 mg/kg, volumen de administración: 5 ml/kg; sonda nasogástrica (po), dosis: 5 mg/kg, volumen de administración: 5 ml/kg.
25 Antes de la administración, se requiere ayuno con agua durante 12 horas, 4 horas después de la administración a comida.

Punto temporal de muestreo de sangre

30 punto temporal de muestreo de sangre iv: indicado por 0 min antes de la administración, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h, 30 h, 48 h después de la administración

punto temporal de muestreo de sangre po: indicado por 0 min antes de la administración, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h, 30 h, 48 h después de la administración

35 En cada punto temporal se toman alrededor de 150 µl de sangre completa, se centrifugan a 2000 × g a 4 °C durante 5 minutos en una centrifuga de alta velocidad y baja temperatura para separar el plasma, y el plasma resultante congelado estaba a -70 °C en un refrigerador.

40 Análisis de muestras de plasma: Se tomaron 30 µl de plasma y se añadieron 100 µl de solución de patrón interno, se sometió a vórtex a 14.000 rpm durante 5 minutos y entonces a centrifugación a 12.000 rpm/min durante 5 minutos. Se tomó el sobrenadante y se analizó usando LC-MS/MS.

Fórmula

$$\text{Biodisponibilidad absoluta } F\% = \frac{[AUC]_{\text{INF}}(\text{po}) \times \text{Dosis}_{(\text{iv})}}{[AUC]_{\text{INF}}(\text{iv}) \times \text{Dosis}_{(\text{po})}}$$

45 Resultados y conclusiones experimentales

Tabla 6. Los resultados de la evaluación de la farmacocinética del presente compuesto (iv)

Sustancia de prueba	dosis (mg/kg)	AUC _{inf} (ng/ml/h)	Vss (l/kg)	T _{1/2} (h)	CL (l/kg/h)
---------------------	---------------	------------------------------	------------	----------------------	-------------

Compuesto 2	5	2293	5,12	4,07	2,23
-------------	---	------	------	------	------

Tabla 7. Los resultados de la evaluación de la farmacocinética del presente compuesto (po) en ratas

	dosificación (mg/kg)	AUC _{inf} (ng/ml/h)	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	T _{1/2} (h)	F%
Compuesto 2	5	777	251	1,00	2,32	33,9

AUC_{inf} representa el área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo de cero a infinito;

5

CL representa el aclaramiento plasmático;

V_{ss} representa el volumen de distribución aparente;

10 T_{1/2} representa la vida media;

T_{máx} representa el tiempo hasta la concentración plasmática máxima;

15

C_{máx} representa la concentración plasmática máxima;

F% representa la biodisponibilidad absoluta.

Las Tablas 6 y 7 muestran que los compuestos de la presente invención tienen buenas propiedades farmacocinética y una alta biodisponibilidad, y por lo tanto tienen un gran valor clínico.

20

Ejemplo de prueba 3. Experimento farmacocinético in vivo del presente compuesto en ratas

Animales de prueba: ratas SD macho, con un peso de 180-280 g, adquiridas en Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd.; Certificado de conformidad animal: SCXK (Beijing) 2006-0009. Se probaron seis ratas por cada compuesto.

25

Sustancias de prueba:

los compuestos de la presente invención, preparados de acuerdo con los métodos de los Ejemplos anteriores, disueltos en solución salina fisiológica.

30

tigeciclina, disuelta en solución salina fisiológica.

Sustancias de patrón interno:

35

Se usó la solución de 50 ng/ml de alogliptina en metanol como una solución de patrón interno en la medición del Compuesto 9.

Se usó la solución metanólica con 0,1 % de ácido fórmico de 50 ng/ml de alogliptina como una solución de patrón interno en la medición del Compuesto 20.

40

Se usó la solución metanólica de 20 ng/ml de alogliptina como una solución de patrón interno en la medición del Compuesto 23.

45

Se usó la solución metanólica de 200 ng/ml de alogliptina como una solución de patrón interno en la medición de tigeciclina.

Métodos experimentales:

50

Administración de los compuestos de la presente invención: inyección intravenosa en bolo (iv), dosis: 5 mg/kg, volumen de administración: 5 ml/kg; sonda nasogástrica (po), dosis: 5 mg/kg, volumen de administración: 5 ml/kg.

Administración de tigeciclina: sonda nasogástrica (po), dosis: 10 mg/kg, volumen de administración: 5 ml/kg.

55

Antes de la administración, se requiere ayuno con agua durante 16 horas, 4 horas después de la administración a comida.

Muestreo de sangre

60

Compuesto 9: punto temporal de muestreo de sangre iv: indicado por 0 min antes de la administración, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h, 30 h después de la administración; punto temporal de muestreo de sangre po:

indicado por 0 min antes de la administración, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h, 30 h después de la administración;

5 Compuesto 20: punto temporal de muestreo de sangre iv: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h, 30 h después de la administración; punto temporal de muestreo de sangre po: 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h, 30 h después de la administración;

10 Compuesto 23: punto temporal de muestreo de sangre iv: indicado por 0 min antes de la administración, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h, 30 h, 48 h después de la administración; punto temporal de muestreo de sangre po: indicado por 0 min antes de la administración, 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 8 h, 24 h, 30 h, 48 h después de la administración;

15 Tigeciclina: punto temporal de muestreo de sangre iv: 5 min, 15 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h después de la administración; punto temporal de muestreo de sangre po: 10 min, 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 8 h, 24 h después de la administración.

20 En cada punto temporal se toman alrededor de 100 µl de sangre completa y se disponen en un tubo heparinizado, se centrifuga a 8000 rpm/min a 4 °C durante 6 minutos en una centrífuga de alta velocidad y baja temperatura para separar el plasma, y se congeló el plasma resultante a -80 °C en un refrigerador.

Análisis de muestras de plasma: Se tomaron 20 µl de plasma y se añadieron 200 µl de solución de patrón interno, se sometió a vórtex durante 3 minutos y entonces a centrifugación a 12.000 rpm/min durante 5 minutos. Se tomaron 100 µl de sobrenadante y se analizaron usando LC-MS/MS.

Fórmula

25
$$\text{Biodisponibilidad absoluta } F\% = \frac{[AUC]_{(po)} \times \text{Dosis}_{(iv)}}{[AUC]_{(iv)} \times \text{Dosis}_{(po)}}$$

Resultados experimentales: véanse las Tablas 8 y 9.

Tabla 8. Los resultados de la evaluación de la farmacocinética de los presentes compuestos (iv) en ratas

	dosificación (mg/kg)	AUC (h×ng/ml)	Vss (l/kg)	T _{1/2} (h)	CL (l/kg/h)
Compuesto 9	5	6071 [□]	4,65	5,85	0,80
Compuesto 20	5	11592 [□]	2,22	4,98	0,44
Compuesto 23	5	9110 [□]	5,00	9,94	0,56
tigeciclina	5	5121 [□]	4,47	3,8	0,99

30

Tabla 9. Los resultados de la evaluación de la farmacocinética del presente compuesto (po) en ratas

	dosificación (mg/kg)	AUC (h×ng/ml)	C _{máx} (ng/ml)	T _{máx} (h)	F%
Compuesto 9	5	216 [□]	35,6	1,00	3,56
Compuesto 20	5	605 [□]	116	2,00	5,22
Compuesto 23	5	2003 [□]	199,4	1,00	22,0
tigeciclina	10	296 [□]	31,8	0,5	1,8

35 AUC_{última} representa el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo hasta el último tiempo de muestreo medible;

□ AUC_{inf} representa el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo de cero a infinito;

CL representa el aclaramiento plasmático;

40 Vss representa el volumen de distribución aparente;

T_{1/2} representa la vida media;

45 T_{máx} representa el tiempo hasta la concentración plasmática máxima;

C_{máx} representa la concentración plasmática máxima;

F% representa la biodisponibilidad absoluta.

- 5 En el tercer párrafo, página 2 del CENTER FOR DRUG EVALUATION AND RESEARCH *APPLICATION NUMBER* : 21-821 MEDICAL REVIEW(S), se reseñó que la tigeciclina no puede absorberse por vía oral y, por lo tanto, puede administrarse solo por inyección intravenosa. Además, en el texto del artículo de la página 9, sección de "PHARMACOKINETICS/TOXICOKINETICS", se investigó la farmacocinética de la tigeciclina administrada por vía oral a un mono y se reveló que la tigeciclina no puede absorberse in vivo cuando se usa por vía oral. La farmacocinética de la tigeciclina administrada por inyección intravenosa también se investigó y los resultados se divulgaron en la página 10 del artículo como sigue:

Animales	Número	Sexo	Tiempo (h)	Dosificación (mg/kg)	AUC (ng×h/ml)	T _{1/2}
Ratas SD	4	macho	0-24	5 (iv)	3550	1,0

- 15 Como se puede ver en la Tabla 8, la administración intravenosa de los compuestos de la presente invención proporcionaba mejores indicadores farmacocinéticos que los realmente medidos en tigeciclina y los valores de la bibliografía anterior, lo que indicaba que las propiedades farmacocinéticas de los Compuestos 9, 20 y 23 de la presente invención son mejores que los de tigeciclina.

- 20 Como se puede ver en la Tabla 9, cuando la dosis de tigeciclina era 2 veces mayor que la dosis de los presentes compuestos, la F% de los presentes compuestos era mayor que la de la tigeciclina. Debido a que la "F%" es el indicador más importante para medir las propiedades farmacocinéticas de la medicación oral, puede observarse que, cuando se administran por vía oral, los compuestos de la presente invención tienen buenas propiedades farmacocinéticas y alta biodisponibilidad, y por lo tanto son adecuados para formulaciones orales.

25 Ejemplo de prueba 4

Efectos bactericidas de los presentes compuestos in vivo en modelo de muslo de ratón con infección por *Staphylococcus aureus*

30 1. Animales y cepas de prueba

Ratones hembra CD-1 de grado SPF (ICR) alojados en ambiente SPF, con un peso de 25 ± 2 g, adquiridos en Beijing Vital River Laboratory Animal Technology Co., Ltd., células con licencia N^o: SCXK (Beijing) 2006-0009.

- 35 *Staphylococcus aureus*: adquirido en el Hospital Shanghai Renji.

2. Sustancias de prueba

- 40 (1) fármacos de control: tigeciclina, PTK-0796

(2) los compuestos de la presente invención

3. Método de prueba

45 3.1 Modelo de ratón con neutropenia

Cuatro días antes de la infección bacteriana, inyección intraperitoneal (ip) de ciclofosfamida 150 mg/kg;

- 50 1 día antes de la infección bacteriana, inyección intraperitoneal (ip) de ciclofosfamida 100 mg/kg;

Volumen de administración: 10 ml/kg

3.2 Modelo de infección en muslo de ratón neutropénico

- 55 Se tomaron colonias individuales de *Staphylococcus aureus* recientes que se cultivaron en placa durante 18 h, se inocularon en caldo y se cultivaron a 35 °C durante 18 h. Se diluyó la suspensión bacteriana con caldo y se preparó una suspensión de bacterias indicadoras estándares de turbidez McFarland 0,5 con un Turbiditor McFarland, se diluyó 10 veces con caldo y se inyectó en el músculo del muslo de los ratones en una cantidad de 0,1 ml por cada muslo. La concentración de la suspensión de bacterias era de aproximadamente 10⁶-10⁷ UFC/ml. La concentración de inóculo se determinó mediante un método de recuento en placa de agar.

3.3 Operación de prueba

Grupo de blanco: los animales fueron sacrificados por dislocación a las 2 h (registrado como 0 h) después de la inoculación de bacterias.

- 5 Grupo de disolvente: Se fijó el primer tiempo de administración a 2 h (indicado como 0 h) después de que los animales se infectaran con bacterias, se administró el disolvente por vía subcutánea, se sacrificaron los animales por dislocación a las 24 h después de la administración.

- 10 Grupo de tratamiento: Se fijó el primer tiempo de administración en 2 h (indicado como 0 h). Los animales se administraron por vía subcutánea a una dosis y con una frecuencia como se muestra en la Tabla 10, y se sacrificaron por dislocación a las 24 h después del tratamiento.

- 15 Se separó el tejido muscular del muslo de los animales sacrificados, se añadieron 5 ml de inyección de cloruro de sodio y se homogeneizó. Se diluyó en serie el homogeneizado obtenido, se tomaron 0,05 ml y se inocularon en placas de agar, se inocularon dos placas en paralelo por cada suspensión bacteriana en gradiente, y se incubaron a 35 °C durante 18 h. Se observa el crecimiento de las colonias en cada placa, y se seleccionan las placas con el número de colonias entre 30-300 para el recuento de colonias. Se registró el número de colonias como n1, n2. N representa la dilución en veces. Se calculó el número de colonias (unidades UFC) para cada muslo de acuerdo con la fórmula " $(n_1+n_2)/2 \times 0,05 \times N$ ". Se calculó un logaritmo en base 10 para el número de colonias de cada muslo para obtener el valor de \log_{10} de UFC para cada muslo.

4. Resultados y discusión

- 25 Se muestran los valores de \log_{10} de UFC y las desviaciones estándares para cada muslo a las 24 h después de la administración del fármaco en grupos administrados con diferentes fármacos en la Tabla 10 como sigue:

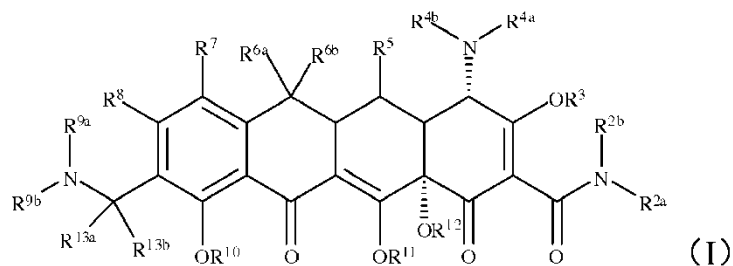
Tabla 10

Sustancias de prueba	Dosificación mg/kg/día	Tiempos de dosis	Valores de CMI (ug/ml)	Media de grupo de blanco (Oh)	Media \pm desviaciones estándares (24 h)	Valores de cambio
Compuesto 23	2	2			7,67 \pm 0,17	1,28
	6	2	0,25		6,27 \pm 0,41	-0,12
	18	2			4,35 \pm 0,45	-2,04
Tigeciclina	2	2		6,39 \pm 0,07	8,02 \pm 0,24	1,63
	6	2	0,25		7,02 \pm 0,43	0,63
	18	2			4,20 \pm 0,25	-2,19
PTK-0796	2	2			8,16 \pm 0,13	1,77
	6	2	0,5		7,59 \pm 0,21	1,20
	18	2			5,34 \pm 0,79	-1,05
Disolvente	0	2	/		8,93 \pm 0,14	2,54

- 30 Los datos de la Tabla 10 muestran que cuando la dosificación era de 6 mg/kg/día, el Compuesto 23 tenía efecto bactericida contra *Staphylococcus aureus* in vivo en ratones, su valor reductor de bacterias de cada muslo es de 0,12, mientras que los fármacos de control tigeciclina y PTK-0796 no mostraban efecto bactericida, sus valores de crecimiento bacteriano de cada muslo eran de 0,63 y 1,20 respectivamente. Los fármacos de control tigeciclina y PTK-0796 no mostraron efecto bactericida hasta que la dosis alcanzaba 18 mg/kg/día. A partir de los resultados anteriores, se puede concluir que la administración subcutánea del compuesto 23 proporcionaba un mejor efecto
- 35 bactericida que los fármacos de control tigeciclina y PTK-0796 in vivo.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I:



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que:

R^{2a} , R^{2b} , R^3 , R^{10} , R^{11} y R^{12} son cada uno independientemente hidrógeno;

R^5 , R^{6a} , R^{6b} y R^8 son cada uno independientemente hidrógeno;

R^7 es $NR^{7a}R^{7b}$;

R^{4a} , R^{4b} , R^{7a} y R^{7b} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} ;

R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente:

(1) uno cualquiera de ellos es hidrógeno y el otro es:

(a) ciclobutilo o grupo espirocíclico de 6 a 12 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q^1 ; o

(b) ciclobutilalquilo C_{1-6} o grupo espirocíclico alquilo C_{1-6} de 6 a 12 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes que pueden ser iguales o diferentes y seleccionados de Q^1 , y el carbono o carbonos en dicho ciclobutilo pueden reemplazarse por un átomo de oxígeno;

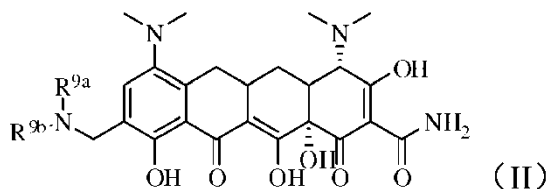
como alternativa,

(2) R^{9a} y R^{9b} junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman azetidino, grupo espirocíclico de 6 a 9 miembros o grupo de anillo fusionado saturado de 6 a 9 miembros, estando los grupos anteriores no sustituidos o sustituidos con 1 a 3 sustituyentes Q^2 que pueden ser iguales o diferentes, y el carbono o carbonos en dicho grupo espirocíclico de 6 a 9 miembros puede reemplazarse por un átomo de oxígeno;

Q^1 y Q^2 se seleccionan independientemente de halógeno, amino o alquilo C_{1-6} ;

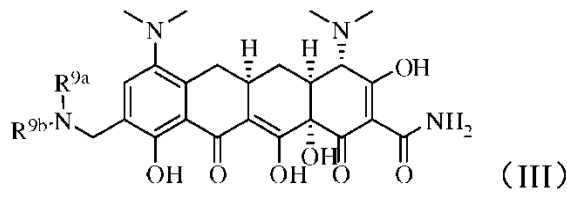
R^{13a} y R^{13b} son cada uno independientemente hidrógeno.

2. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la fórmula (I) tiene una estructura representada por la fórmula (II) como sigue:



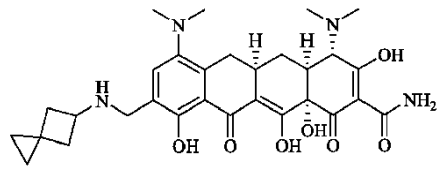
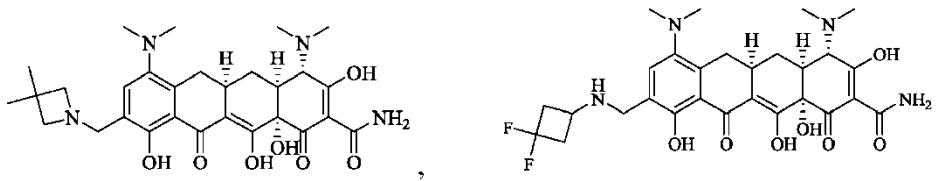
en la que R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente como se define en la reivindicación 1.

3. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que la fórmula (I) tiene una estructura representada por la fórmula (III) como sigue:

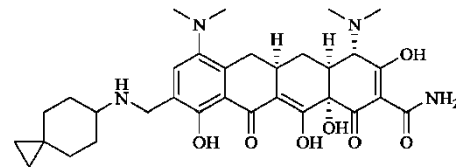
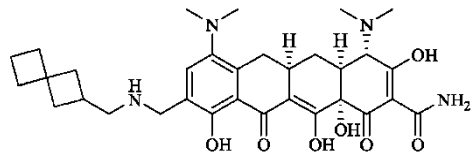


en la que R^{9a} y R^{9b} son cada uno independientemente como se define en la reivindicación 1.

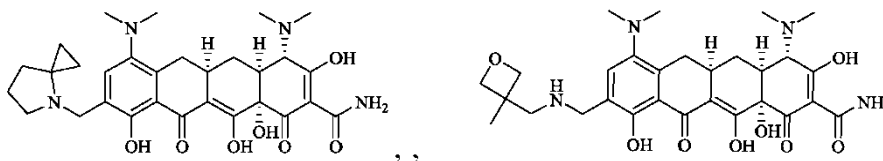
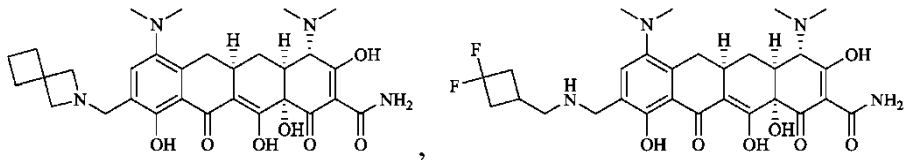
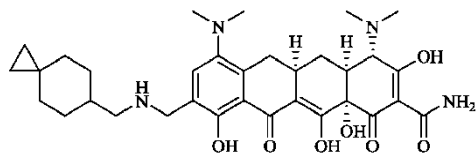
- 5 4. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto se selecciona de:



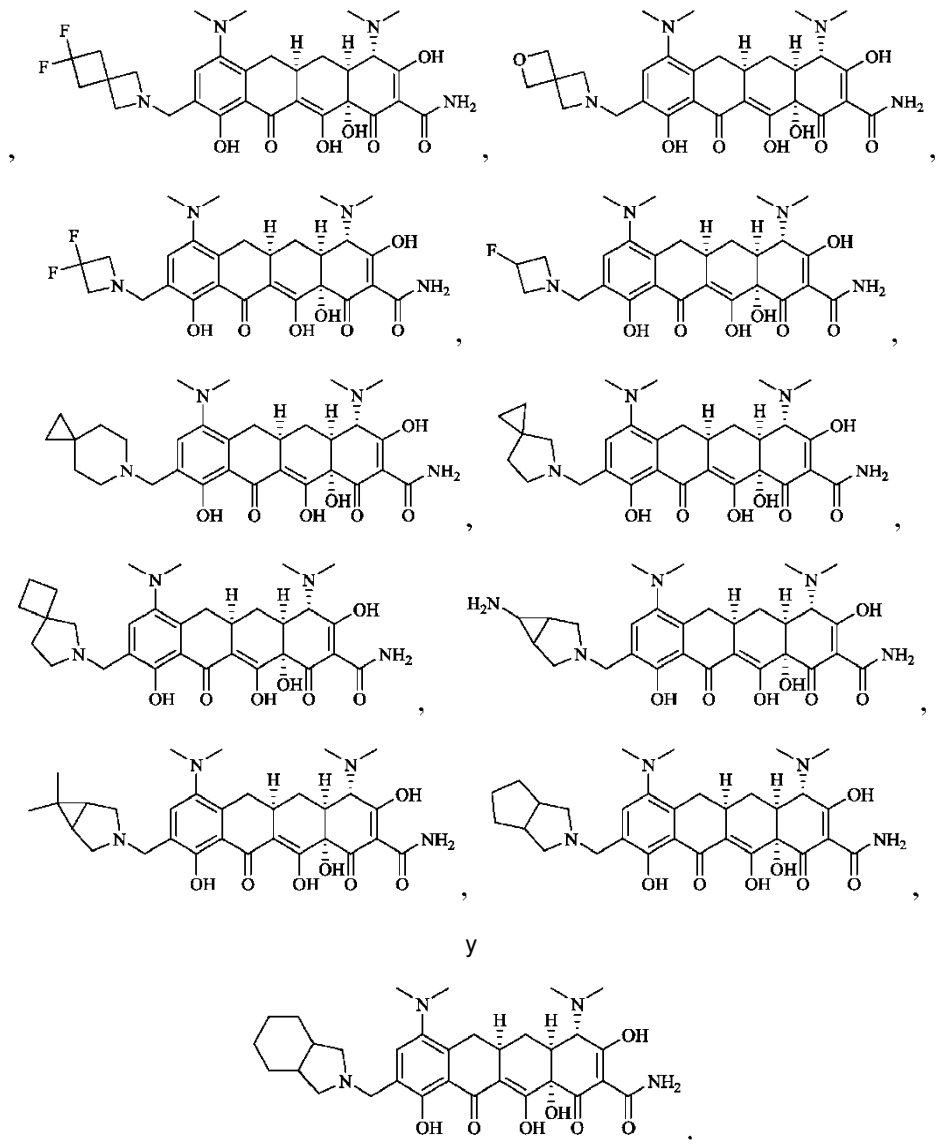
10



15



20



15 5. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo y/o diluyente farmacéuticamente aceptable.

6. Un compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en el tratamiento y/o la profilaxis de infecciones, cánceres y diabetes.

20 7. El compuesto de la reivindicación 1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el compuesto es

