

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 695 162**

51 Int. Cl.:

C07D 498/14 (2006.01)

A61K 31/5383 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2014 PCT/EP2014/058262**

87 Fecha y número de publicación internacional: **06.11.2014 WO14177441**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2014 E 14719005 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.06.2018 EP 2991993**

54 Título: **Nuevos derivados de morfolinil antraciclina**

30 Prioridad:

29.04.2013 EP 13165707

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

02.01.2019

73 Titular/es:

**NERVIANO MEDICAL SCIENCES S.R.L. (100.0%)
11 Viale Pasteur, 10 P.O. Box 11
20014 Nerviano (MI), IT**

72 Inventor/es:

**BERIA, ITALO;
CARUSO, MICHELE y
LUPI, VITTORIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Observaciones :

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

ES 2 695 162 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

Nuevos derivados de morfolinil antraciclina

La presente invención se refiere a nuevos derivados de morfolinil antraciclina, a un proceso para su preparación, a composiciones farmacéuticas que los contienen y su uso en el tratamiento de enfermedades de proliferación celular anómala. Como ejemplo, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar tumores.

Las antraciclinas son compuestos antibióticos que poseen actividad citotóxica. Varios estudios han indicado que las antraciclinas pueden actuar matando células mediante un número de mecanismos diferentes que incluyen: 1) intercalación con el ADN de una célula, inhibiendo de este modo la síntesis de ácido nucleico dependiente de ADN; 2) producción de radicales libres los cuales reaccionan después con macromoléculas celulares para provocar daños en las células o 3) interacciones con la membrana celular [véase, p. ej., C. Peterson y col., "Transport y storage of Anthracycline in experimental systems y human leukemia" en Anthracycline Antibiotics In Cancer Therapy (1982), págs.132-146; y N.R. Bachur, "Free Radical Damage" id. págs. 97- 102]. Debido a su actividad citotóxica, las antraciclinas se han usado en el tratamiento de numerosos cánceres como leukemia, carcinoma de mama, carcinoma pulmonar, adenocarcinoma ovárico y sarcomas [véasep. ej., P.H- Wiernik, in Anthracycline: Current Status AndNew Developments (1980), pág. 11]. Lasantraciclinas usadas normalmente incluyen doxorubicina, epirubicina, idarubicinay daunomicina.

En los últimos años se han sintetizado muchos derivados nuevos de antraciclina altamente citotóxicos.

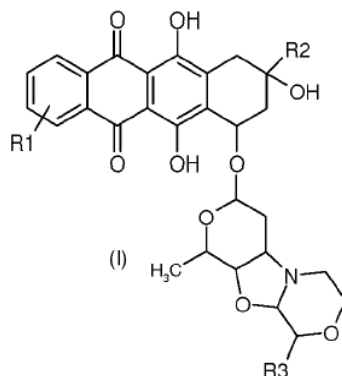
Los derivados de antraciclina que poseen un anillo morfolino sustituido unido a la posición C-3' de la fracción azúcar ha mostrado una actividad antitumoral prometedora en los tumores murinos experimentales [véase: J. W. Lown, Bioactive Molecules, vol 6, (1988), págs.55-101] y en ensayos clínicos en el tratamiento del carcinoma hepatocelular [véase: C. Sessa, O. Valota, C. Geroni, Cardiovascular Toxicology, vol. 7(2), (2007), págs.75-79].

Nuevos derivados de morfolinil antraciclina en los cuales el anillo morfolino está unido con un átomo de oxígeno en la posición C-4' del residuo de azúcar se han dado a conocer como agentes antitumorales en la solicitud de patente internacional W09802446 a nombre de Pharmacia & Upjohn SPA.

Los derivados de 4-amino y 4-fluoro antraciclina se han dado a conocer también como agentes antitumorales en las solicitudes de patente EP 288268 y EP 381989 y en WO 90/10639 A2 a nombre de Farmitalia Carlo Erba Srl.

A pesar de los esfuerzos en la investigación contra el cáncer, éste sigue siendo un objetivo amenazador y esquivo, por lo que sigue habiendo la necesidad de agentes anticancerígenos.

La presente invención se refiere a derivados de morfolinil antraciclina de fórmula (I)



donde:

R1 es NR4R5, donde uno de R4 o R5 es hidrógeno y el otro es hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, alquilo NR7R8-C₁-C₆, alquilo R6O-C₁-C₆, alquilcarbonilo R7R8N-C₁-C₆, alquilcarboniloR6O-C₁-C₆, alquilaminocarbonilo R7R8N-C₁-C₆, alquilaminocarboniloR6O-C₁-C₆, alcocarbonilo R7R8N-C₁-C₆ y alcocarboniloR6O-C₁-C₆;

R2 es COR9;

R3 es hidrógeno o un alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado;

R6, R7 y R8 son independientemente hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, de cadena lineal o ramificada;

R9 es un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y alquilo R6O-C₁-C₄,

o sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención proporciona también métodos para la síntesis de derivados de morfolinil antraciclina de fórmula (I), preparados mediante un proceso consistente en transformaciones sintéticas estándar, y sus isómeros, tautómeros, hidratos, solvatos, complejos, metabolitos, pro-fármacos, portadores, N-óxidos.

- 5 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de compuestos de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos como se define arriba y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) y uno o varios agentes quimioterapéuticos.

- 10 La presente invención proporciona además una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) en combinación con tratamientos conocidos contra el cáncer, como terapia de radiación o régimen de quimioterapia en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER2, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

- 20 Adicionalmente, la invención proporciona un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.

Incluso en otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal y como se define arriba, para el uso como un medicamento.

- 25 La presente invención proporciona también un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento contra el cáncer, trastornos proliferativos celulares e infecciones víricas.

- Preferentemente, un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, para el uso en un método de tratamiento de tipos específicos de cáncer, incluyendo pero sin limitarse a: carcinomas, incluyendo cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mielóide, incluyendo leucemia mielogénica aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannoma; y otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma.
- 30
- 35

- Además, un compuesto de fórmula (I) como se define arriba es para el uso en un método de tratamiento de trastornos de proliferación celular específicos, como por ejemplo, la hiperplasia benigna de próstata, la adenomatosis poliposis familiar (FAP), la neurofibromatosis, la psoriasis, la proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, la fibrosis pulmonar, la artritis, la glomerulonefritis y la estenosis y reestenosis post-quirúrgica.
- 40

- Además, un compuesto de fórmula (I) como se define arriba es para el uso en un método de inhibición de la angiogénesis y la metástasis tumoral, así como en un método de tratamiento del rechazo en el trasplante de órganos y la enfermedad injerto contra huésped.
- 45

También se da a conocer un método para el tratamiento del cáncer, el cual comprende la administración a un mamífero necesitado del mismo, de una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba. El mamífero necesitado del mismo puede ser por ejemplo un humano.

- Además la invención da a conocer el uso de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define arriba, en la preparación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.
- 50

A menos que se especifique de otro modo, los términos y frases siguientes como se usan aquí tendrán los significados siguientes.

Con el término "alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado", se indica cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo.

Con el término “alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado”, se indica cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, etc.

Con el término “halógeno” se indica un flúor, cloro, bromo o yodo.

5 Con el término “bencilo monosustituido” se indica cualquiera de los grupos tales como 4-metoxibencilo, 4-metilbencilo, 4-fluorobencilo, 3-metoxibencilo, 3-metilbencilo, 3-fluorobencilo, 2-metoxibencilo, 2-metilbencilo, 2-fluorobencilo, etc.

Con el término “bencilo disustituido” se indica cualquiera de los grupos tales como 2,4-dimetoxibencilo, 2,4-dimetilbencilo, 2,4-difluorobencilo, 2,3-dimetoxibencilo, 2,3-dimetilbencilo, 2,3-difluorobencilo, 2,5-dimetoxibencilo, 2,5-dimetilbencilo, 2,5-fluorobencilo, 2-fluoro-4-metoxibencilo, 2-fluoro-4-metilbencilo, etc.

10 Con el término “alquilcarbonilo C₁-C₆ lineal o ramificado”, se indica cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilcarbonilo, etilcarbonilo, n-butilcarbonilo, isopropilcarbonilo, etc.

Con el término “alquilaminocarbonilo C₁-C₆ lineal o ramificado”, se indica cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilaminocarbonilo, etilaminocarbonilo, n-butilaminocarbonilo, isopropilaminocarbonilo, etc.

15 Con el término “alquilsulfonilo C₁-C₆ lineal o ramificado”, se indica cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-butilsulfonilo, isopropilsulfonilo, etc.

Con el término “alcoxicarbonilo C₁-C₆ lineal o ramificado”, se indica cualquiera de los grupos tales como, por ejemplo, etoxicarbonilo, n-butoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, n-propoxicarbonilo, etc.

20 El término “heterociclilo” como se usa aquí se refiere un anillo carbocíclico saturado o insaturado no aromático de 5 a 7 miembros, donde de 1 a 3 átomos de carbono se sustituyen por heteroátomos como nitrógeno, oxígeno y azufre, donde dichos heteroátomos se pueden conectar directamente entre sí, el nitrógeno y el azufre se pueden oxidar opcionalmente, el nitrógeno se puede cuaternizar opcionalmente o llevar un sustituyente R₄. Son ejemplos no limitantes de grupos heterociclilo, por ejemplo, piperidinilo, piperazinilo, oxazolidinilo, 4-metilpiperazinilo, 4-etilpiperazinilo, etc.

25 El término “arilo” como se usa aquí se refiere a hidrocarburocarbocíclicos con fracciones de 1 a 2 anillos, bien fundidos o unidos entre sí mediante enlaces sencillos, donde al menos uno de los anillos es aromático. Son ejemplos de grupos arilo de acuerdo con la invención, por ejemplo, fenilo, bifenilo, α- o β-naftilo, dihidronaftilo, y similares.

30 El término “grupo saliente” se refiere a un grupo que puede ser sustituido por otro grupo en una reacción de sustitución. Dichos grupos salientes son bien conocidos en la técnica y los ejemplos incluyen, si limitarse a ellos, haluros (flúor, cloro, bromo y yodo), azidas, sulfonatos (p. ej., un alcanosulfonato C₁-C₆ opcionalmente sustituido, como metanosulfonato y trifluorometanosulfonato, o un alquilbenzenesulfonato C₇-C₁₂ opcionalmente sustituido, tal como p-toluenosulfonato), succinimida-N-óxido, p-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, carboxilatos, aminocarboxilatos (carbamatos) y alcoxicarboxilatos (carbonatos). Para las sustituciones en un carbono carbonilo, se pueden usar como grupo saliente, por ejemplo, un haluro, succinimida-N-óxido, p-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, un carboxilato, o un alcoxicarboxilato (carbonato). El término “grupo saliente” se refiere también a un grupo que se elimina como consecuencia de una reacción de eliminación, p. ej. una reacción de cascada electrónica o una reacción de espirociclación. En este ejemplo, un haluro, un sulfonato, una azida, un aminocarboxilato (carbamato) o un alcoxicarboxilato (carbonato) se pueden usar por ejemplo como grupo saliente.

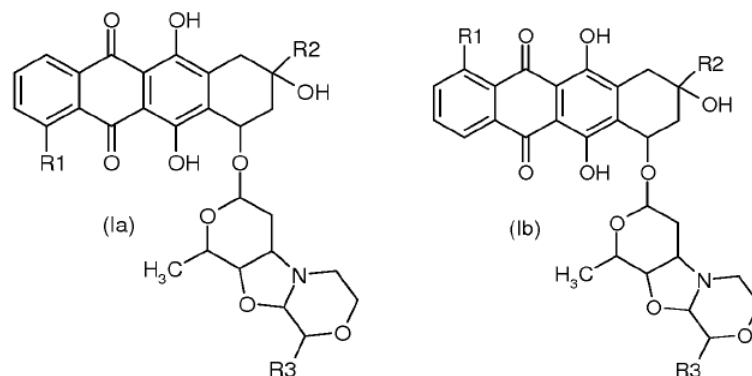
40 El término “grupo protector de nitrógeno” se refiere a un grupo que con el átomo de nitrógeno forma carbamatos, amidas, imidas cíclicas, N-alquil y N-aril aminas. Dichos grupos protectores son bien conocidos en la técnica (véase p. ej. Green T. W., Wuts P.G. M.; "Protecting groups in organic synthesis"). Son ejemplos no limitantes de los grupos protectores de carbamato, por ejemplo, metil y etilcarbamato, 9-fluorenilmetil carbamato (Fmoc), 2,2,2-tricloroetilcarbamato (Troc), t-butil carbamato (BOC), vinil carbamato (Voc), alil carbamato (Alloc), bencil carbamato (Cbz), p-nitrobenciloy similares. Son ejemplos no limitantes de amidas, por ejemplo, N-tricloroacetamida, N-trifluoroacetamida (TFA) y similares. Son ejemplos no limitantes de grupos protectores de imida cíclica, por ejemplo, N-ftalimida, N-ditiasuccinilimida (Dts) y similares. Son ejemplos no limitantes de grupos protectores de N-alquilo y N-arilo, por ejemplo, N-alilamina, N-bencilaminay similares.

50 El término “grupo protector de hidroxilo” se refiere a un grupo que con el átomo de oxígeno forma éteres, ésteres, acetales cíclicos o cetales. Dichos grupos protectores son bien conocidos en la técnica (véase p. ej. Green T. W., Wuts P. G. M.; "Protecting groups in organic synthesis"). Son ejemplos no limitantes de grupos protectores de éteres, por ejemplo, éteres de alquilo y éteres de bencilo, tales como éter de metoximetilo (MOM-OR), éter de tetrahidropirranilo (THP-OR), éter de alilo (Allyl-OR), éter de bencilo (Bn-OR), éter de trifenilmetilo (Tr-OR) y similares, o éteres de sililo, comoéter de trimetilsililo (TMS-OR), éter de t-butildimetilsililo (TBS-OR o TBDMS-OR), éter de t-butildifenilsililo (TBDPS-OR) éter dedifenilmetilsililo (DPMS-OR) y similares. Son ejemplos no limitantes de grupos protectores de ésteres, por ejemplo, trifluoroacetato, benzoato (Bz-OR) y carbonatos, tales como etilcarbonatoy

similares. Son ejemplos no limitantes de grupos protectores de acetales o cetales cíclicos, por ejemplo, metilen acetal, etiliden acetal, metoximetilen acetal y similares.

El término "éster activo" se refiere a un grupo funcional en el cual el grupo alcoxi de la fracción éster es un buen grupo saliente. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, sin limitarse a, succinimida-N-óxido, p-nitrofenóxido, pentafluorofenóxido, tetrafluorofenóxido, 1-hidroxibenzotriazol y 1-hidroxibenzotriazol, y grupos con capacidad salientecomparable. Los grupos alcoxi no sustituidos basados en alquilo, tales como metoxi, etoxi, isopropoxi y t-butoxi no se clasifican como buenos grupos salientes y por consiguiente los ésteres de metilo, etilo, isopropilo, y t-butilo no se consideran ésteres activos.

Con los términos "compuestos de fórmula (Ia)" o "compuestos de fórmula (Ib)" se indican respectivamente los compuestos representados abajo:



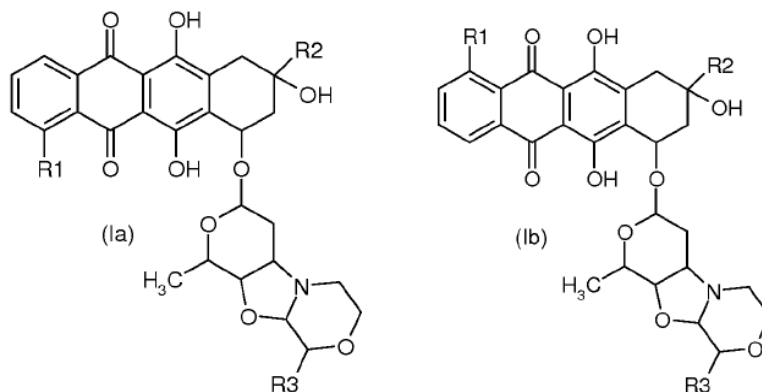
donde R1, R2 y R3 son como se define arriba.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la fórmula (I) incluyen también las sales con bases inorgánicas u orgánicas, p. ej. metales alcalinos o alcalinotérreos, especialmente hidróxidos, carbonatos o bicarbonatos de sodio, potasio, calcio, amonio o magnesio, aminas acíclicas o cíclicas.

Si un centro estereogénico u otra forma de un centro isomérico está presente en un compuesto de la presente invención, todas las formas de dicho isómero o isómeros, incluyendo enantiómeros y diastereómeros, están destinadas a cubrirse aquí. Los compuestos que contienen un centro quiral se pueden usar como una mezcla racémica, una mezcla enriquecida enantioméricamente, o la mezcla racémica se puede separar usando técnicas bien conocidas y se puede usar un enantiómero individual solo. En los casos en los que los compuestos tienen enlaces dobles carbono-carbono insaturados, tanto los isómeros cis (Z) como los trans (E) se encuentran dentro del alcance de esta invención.

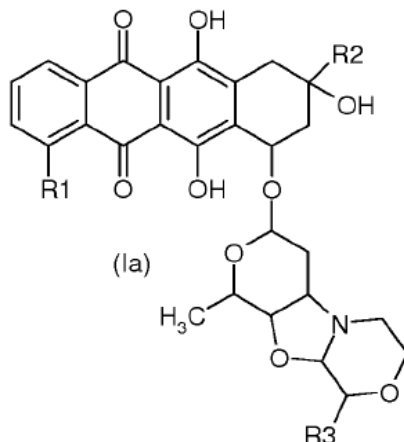
En los casos en los que los compuestos pueden existir en formas tautoméricas, cada forma tautomérica se contempla como si se incluyera en esta invención, tanto si existe en equilibrio o está predominantemente en una forma.

Los compuestos preferidos de fórmula (1) son los compuestos de fórmula (Ia) o (Ib):



donde R1, R2 y R3 son como se define arriba.

Los compuestos más preferidos de fórmula (I) son los compuestos de fórmula (Ia):



donde R1, R2 y R3 son como se define arriba.

5 Los compuestos (comp.) específicos preferidos, no limitantes, de la presente invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, son los siguientes:

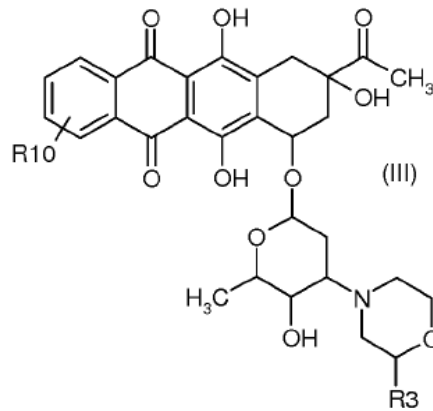
- 3) (8S,10S)-1-amino-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona,
- 4) (8S,10S)-8-acetil-1-amino-6,8,11-trihidroxi-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona,
- 10 5) (8S,10S)-8-acetil-1-amino-6,8,11-trihidroxi-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona,
- 6) (8S,10S)-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-[(2-hidroxi-etil)amino]-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona,
- 15 7) (8S,10S)-8-acetil-1-[(2-amino-etil)amino]-6,8,11-trihidroxi-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona,
- y
- 20 8) (8S,10S)-1-[(2-amino-etil)amino]-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona.

Para una referencia a cualquier compuesto específico de fórmula (I) de la invención, opcionalmente en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, véase la sección experimental y las reivindicaciones.

25 La presente invención proporciona también un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, mediante el uso de las rutas de reacción y los esquemas sintéticos descritos abajo, empleando las técnicas disponibles en la técnica y los materiales de partida de fácil acceso. La preparación de ciertas realizaciones de la presente invención se describe en los ejemplos que siguen, pero los expertos en la materia reconocerán que las preparaciones descritas pueden ser fácilmente adaptadas para preparar otras realizaciones de la presente invención. Por ejemplo, la síntesis de compuestos no ejemplificados de acuerdo con la invención se puede realizar mediante modificaciones aparentes para los expertos en la materia, por ejemplo mediante la protección apropiada de grupos interferentes, mediante el cambio a otros reactivos apropiados conocidos en la técnica, o mediante modificaciones rutinarias de las condiciones de reacción. Alternativamente, otras reacciones a las que se hace referencia aquí o conocidas en la técnica se reconoce que tienen adaptabilidad para preparar otros compuestos de la invención.

Un proceso de la presente invención para la preparación de un compuesto de fórmula (I) comprende:

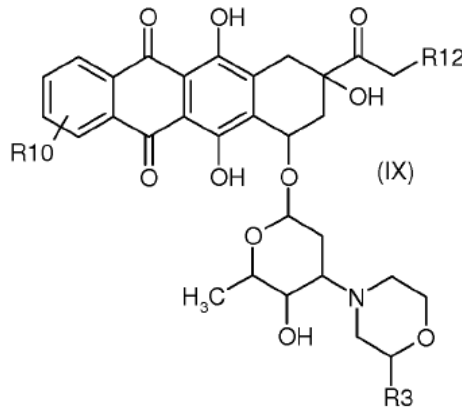
35 primero, la reacción del compuesto de fórmula (III)



5

donde R3 es como se define arriba, y R10 es R1 o un grupo de fórmula NR₁₉R₂₀, donde R₁₉ y R₂₀ son independientemente un grupo protector de nitrógeno apropiado, o uno de R₁₉ o R₂₀ es hidrógeno y el otro es un grupo protector de nitrógeno apropiado, y R1 es como se define arriba;

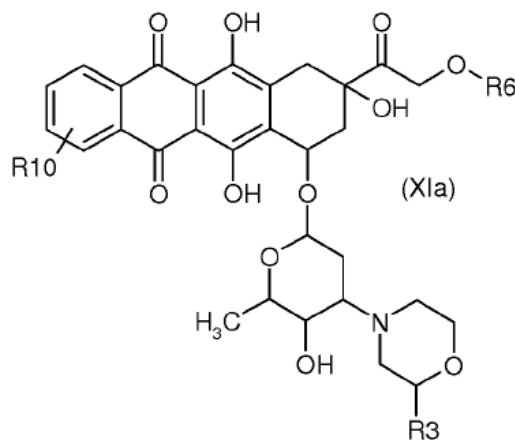
o
el compuesto de fórmula (IX)



10

donde R3 y R10 son como se define arriba, y R12 es un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y alquilo R₆O-C₁-C₃, donde R6 es como se define arriba;

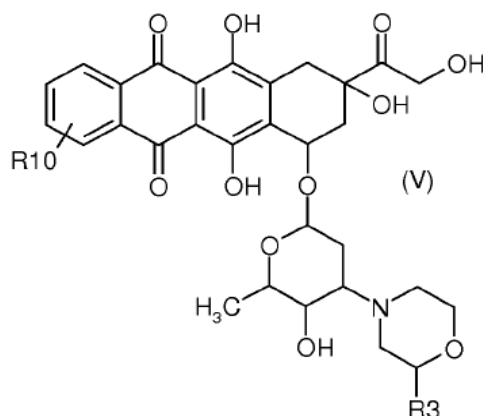
o
el compuesto de fórmula (XIa)



15

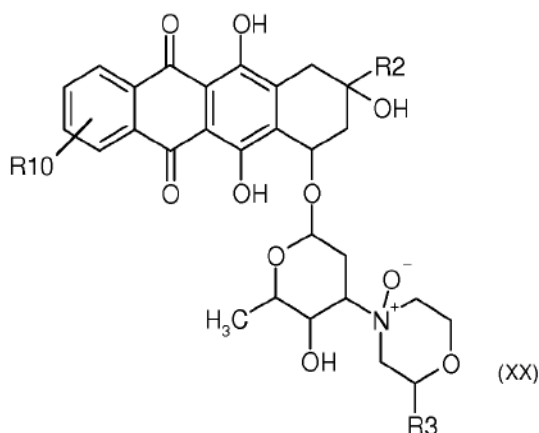
donde R3, R6 y R10 son como se define arriba;

o
el compuesto de fórmula (V)



donde R3 y R10 son como se define arriba;
con DMDO;

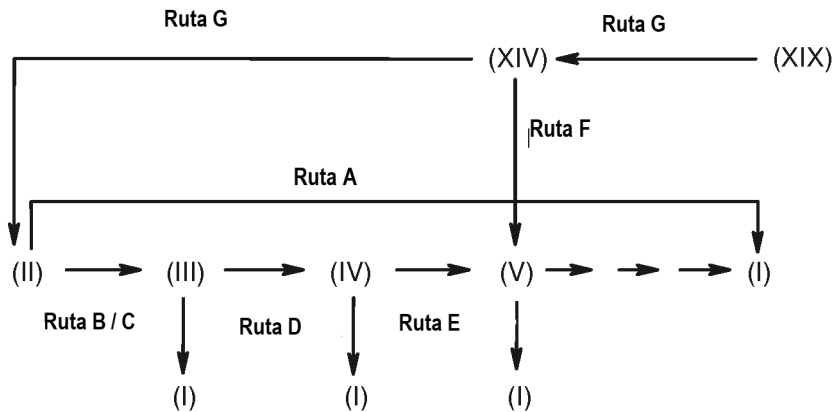
- después,
5 se trata el compuesto resultante de fórmula (XX)



- 10 donde R3 y R2 son como se define arriba, y R10 es como se define arriba, con cloruro cianúrico o con una sal de hierro (II), y finalmente, si se desea eliminando el/los grupo/s protector/es para obtener un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, opcionalmente convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) en un segundo compuesto de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo dicho compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

- 15 Sólo aquellos compuestos de fórmula (I) que entran dentro del alcance de las reivindicaciones son los compuestos de la invención. Otros compuestos de fórmula (I) están sólo para referencia. Un compuesto de fórmula (I) se puede preparar alternativamente en una de las cinco rutas alternativas a E resumidas en el Esquema 1 inferior; también se resumen en el Esquema 1 la preparación del compuesto intermedio de fórmula (V) de acuerdo con la Ruta F y la preparación del compuesto de material de partida de fórmula (II) de acuerdo con la Ruta G.

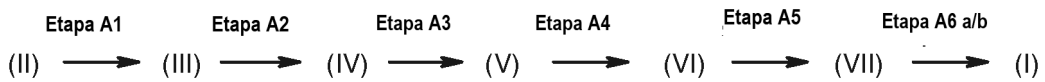
Esquema 1



Ruta A

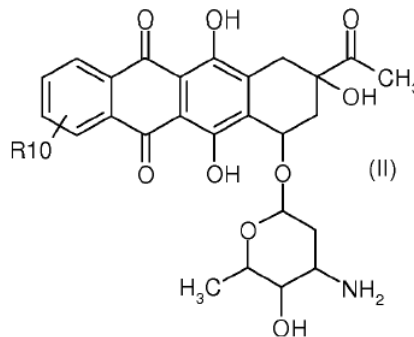
Un compuesto de fórmula (I), donde R1 y R3 son como se define arriba, y R2 es COR9, donde R9 es OR6 o NR7R8, donde R6, R7 y R8 son como se define arriba, se prepara como se resume en el Esquema 2 inferior.

5 Esquema 2

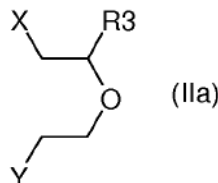


Correspondientemente, un proceso revelado aquí comprende las etapas siguientes:

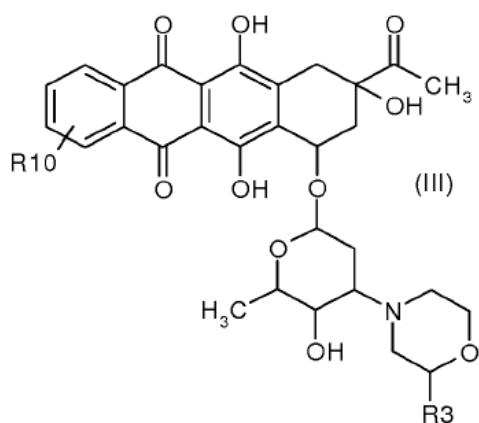
A1) reacción de un compuesto de fórmula (II)



10 donde R10 es R1 o un grupo de fórmula NR₁₉R₂₀, donde R₁₉ y R₂₀ son independientemente un grupo protector de nitrógeno apropiado, o uno de R₁₉ o R₂₀ es hidrógeno y el otro es un grupo protector de nitrógeno apropiado, y R1 es como se define arriba, con un compuesto de fórmula (IIa)

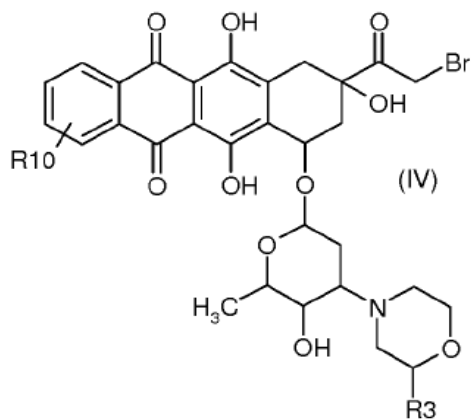


15 donde R3 es como se define arriba y X e Y son, iguales o diferentes, un grupo saliente, preferentemente halógeno; A2) reacción del compuesto resultante de fórmula (III)



donde R3 y R10 son como se define arriba,
con etilortoformiato y bromo, añadiendo después HBr;

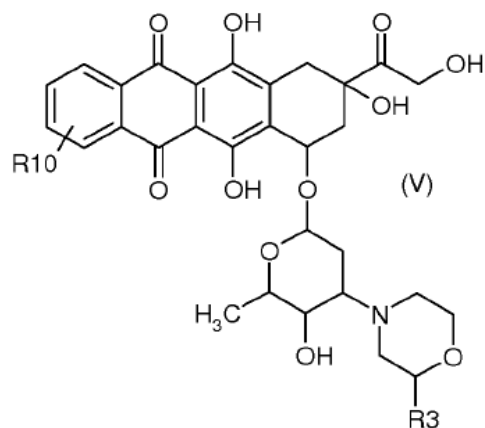
A3) reacción del compuesto resultante de fórmula (IV)



5

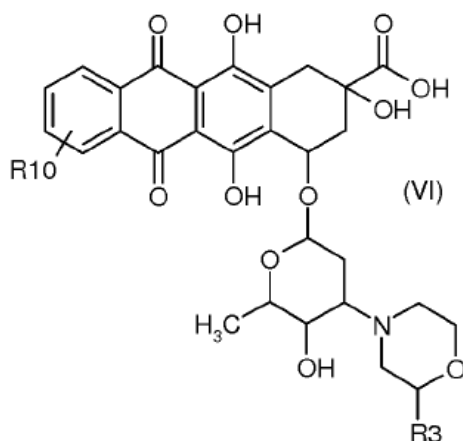
donde R3 y R10 son como se define arriba,
con un agente formilante;

A4) oxidando el compuesto resultante de fórmula (V)



10

donde R10 y R3 son como se define arriba;
A5) reacción del compuesto resultante de fórmula (VI)



donde R3 y R10 son como se define arriba,
con un compuesto de fórmula (VIa) o (VIb)

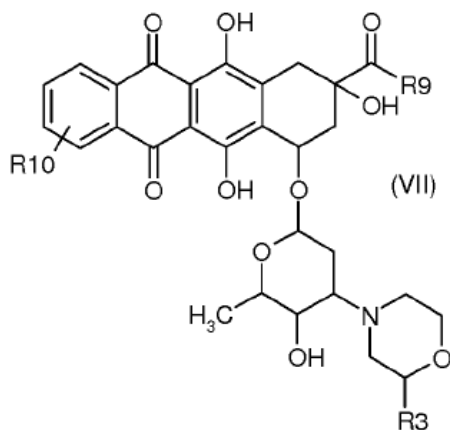
R6-OH (VIa);

R7R8NH (VIb)

5

donde R6, R7 y R8 son como se define arriba;

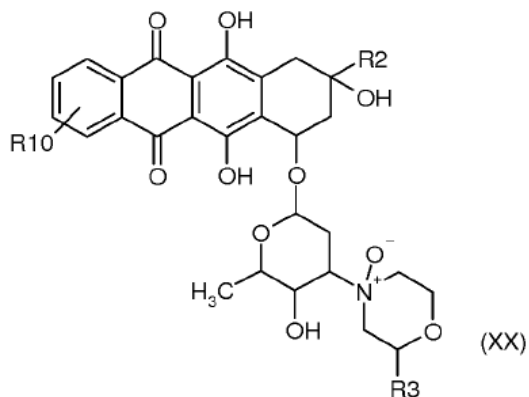
A6a) reacción del compuesto resultante de fórmula (VII)



donde R3, R10 y R9 son como se define arriba,
primero con DMDO;

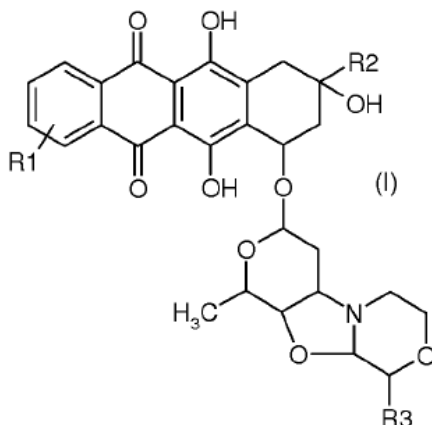
10

A6b) tratando después el compuesto resultante de fórmula (XX)



donde R3 y R10 son como se define arriba y R2 es COR9, donde R9 es como se define arriba, con cloruro cianúrico o con una sal de hierro (II), y finalmente, si se desea, eliminando el nitrógeno y/o el/los grupo/s

protector/es para obtener un compuesto de fórmula (I)

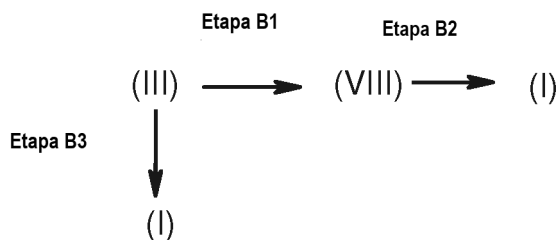


- 5 donde R1 y R3 son como se define arriba y R2 es COR₉, donde R₉ es como se define arriba; convirtiendo opcionalmente un primer compuesto de fórmula (I) en un segundo compuesto de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo dicho compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

Ruta B

Un compuesto de fórmula (I) donde R1 y R3 son como se define arriba y R2 es etilo o COCH₃ se prepara como se resumen en el Esquema 3 inferior.

- 10 Esquema 3

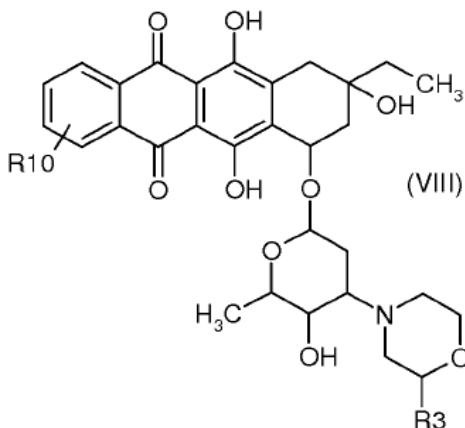


Correspondientemente, un proceso revelado aquí comprende las etapas siguientes:

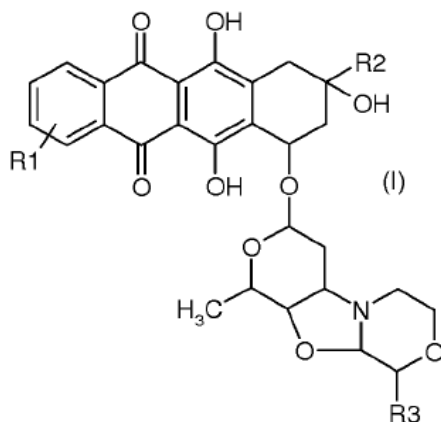
B1) reacción de un compuesto de fórmula (III) como se define arriba, con un derivado de hidrazina de fórmula (IIIa)

- 15 $R_{11}-NH-NH_2$ (IIIa)

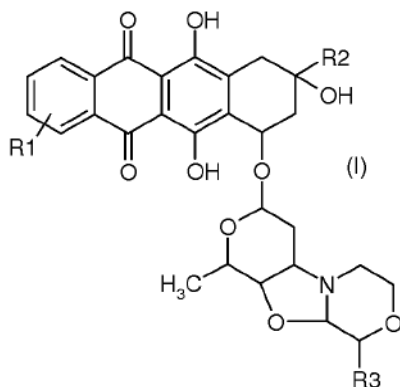
donde R₁₁ es arilo, preferentemente fenilo, 4-metilfenilo o 4-halofenilo y reduciendo entonces la hidrazida; B2) reacción del compuesto resultante de fórmula (VIII)



donde R3 y R10 son como se define arriba, bajo las mismas condiciones indicadas arriba bajo las etapas A6a) y A6b), para obtener un compuesto de fórmula (I)



- 5 donde R1 y R3 son como se define arriba y R2 es etilo
o
B3) reacción del compuesto de fórmula (III) como se define arriba, bajo las mismas condiciones indicadas arriba bajo las etapas A6a) y A6b), para obtener un compuesto de fórmula (I)

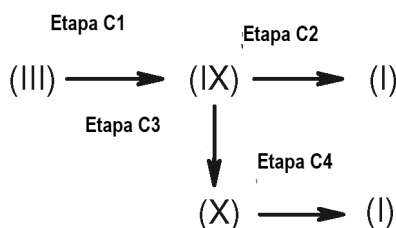


- 10 donde R1 y R3 son como se define arriba y R2 es COCH₃;
opcionalmente convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) en un segundo compuesto de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo dicho compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

15 Ruta C

Un compuesto de fórmula (I), donde R1 y R3 son como se define arriba y R2 se selecciona entre alquilo C₃-C₆ lineal o ramificado, alquilo NR7R8-C₃-C₆, alquilo R6O-C₃-C₆ y COR9, donde R9 es alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado, alquilo NR7R8-C₂-C₄, alquilo R6O-C₂-C₄, donde R6, R7 y R8 son como se define arriba, se prepara como se resume en el Esquema 4 inferior.

20 Esquema 4

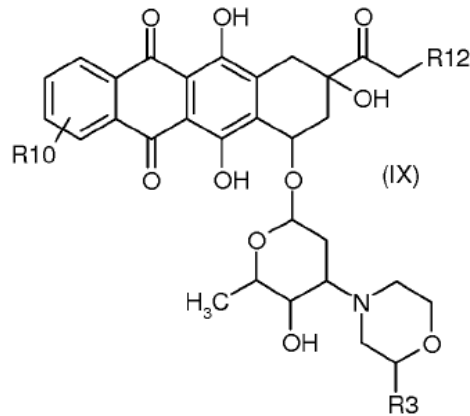


Correspondientemente, un proceso de la presente revelación comprende las etapas siguientes:

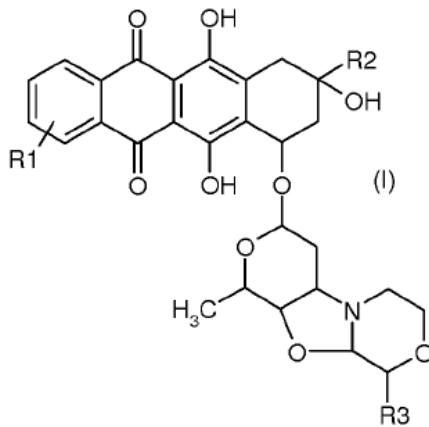
C1) reacción de un compuesto de fórmula (III) como se define arriba, con un compuesto de fórmula (IIIb)

R12-X (IIIb)

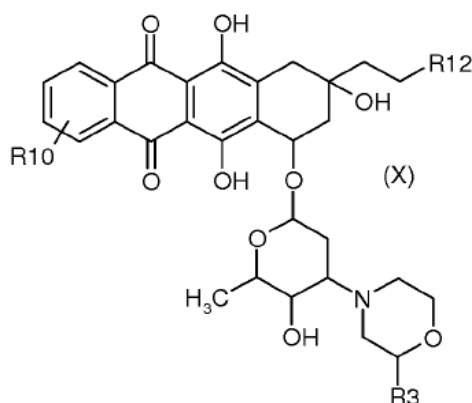
5 donde R12 es un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado, alquilo NR₇R₈-C₁-C₄ y alquilo R₆O-C₁-C₄, y X es un grupo saliente, preferentemente halógeno;
C2) reacción del compuesto resultante de fórmula (IX)



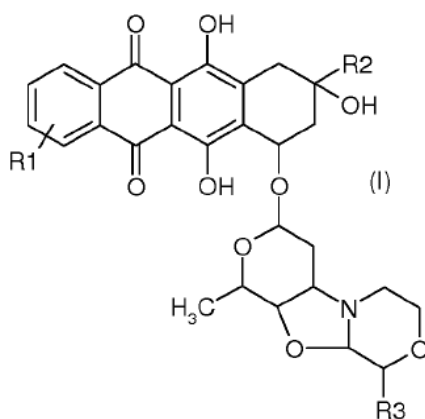
10 donde R3, R10 y R12 son como se define arriba, bajo las mismas condiciones indicadas arriba bajo las etapas A6a) y A6b),
para obtener un compuesto de fórmula (I)



15 donde R1 y R3 son como se define arriba, y R2 es COR₉, donde R₉ es alquilo C₂-C₄ lineal o ramificado, alquilo NR₇R₈-C₂-C₄ o alquilo R₆O-C₂-C₄, donde R₆, R₇ y R₈ son como se define arriba;
o, alternativamente,
C3) reacción del compuesto de fórmula (IX), como se define arriba, bajo las mismas condiciones indicadas arriba bajo la etapa B1;
C4) reacción del compuesto resultante de fórmula (X)



donde R3, R10 y R12 son como se define arriba, bajo las mismas condiciones indicadas arriba bajo las etapas A6a) y A6b), para obtener un compuesto de fórmula (I)

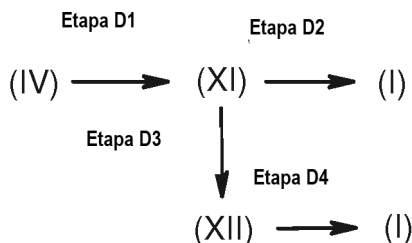


5 donde R1 y R3 son como se define arriba, y R2 es un grupo seleccionado entre alquilo C₃-C₆ lineal o ramificado, alquilo NR₇R₈-C₃-C₆ y alquilo R₆O-C₃-C₆, donde R6, R7 y R8 son como se define arriba; opcionalmente convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) en un segundo compuesto de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo dicho compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

Ruta D

Un compuesto de fórmula (I) donde R1 y R3 es como se define arriba y R2 es CH₂-CH₂NR₇R₈, CH₂-CH₂OR₆ o COR₉, donde R₉ es -CH₂NR₇R₈ o -CH₂OR₆, donde R6, R7 y R8 son como se define arriba, se prepara como se resume en el Esquema 5 inferior.

15 Esquema 5

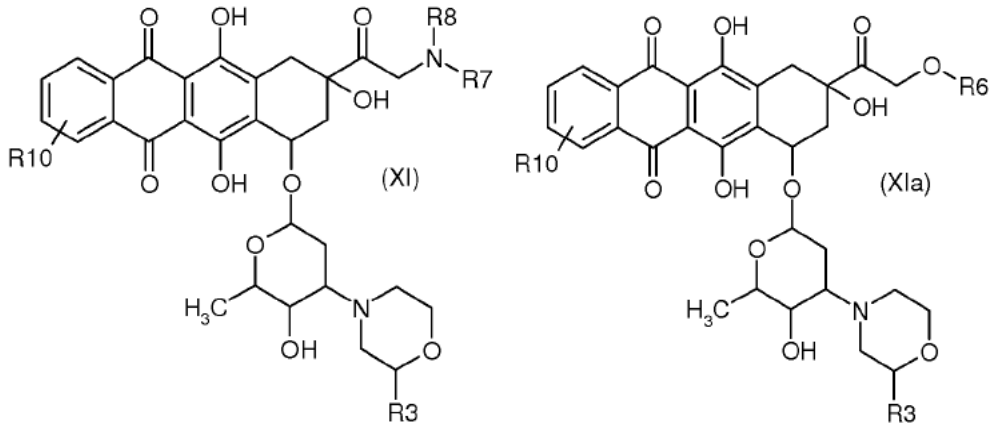


Correspondientemente, un proceso de la presente revelación comprende las etapas siguientes:

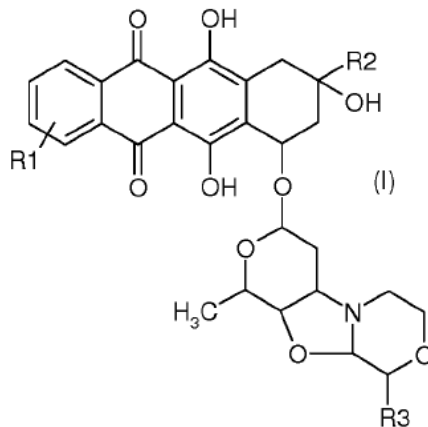
D1) reacción del compuesto de fórmula (IV) como se define arriba, donde la función carbonilo se puede activar opcionalmente como derivado fenilhidrazona, con un compuesto de fórmula (IVa) o (IVb)

20 HN-R₇R₈ (IVa), HOR₆ (IVb)

donde R6, R7 y R8 son como se define arriba y donde el grupo OH se puede activar opcionalmente como p. ej. derivado tosilo o mesilo y después, si está presente, eliminación de la función hidrazona por hidrólisis;
 D2) reacción del compuesto resultante de fórmula (XI) o (XIa)



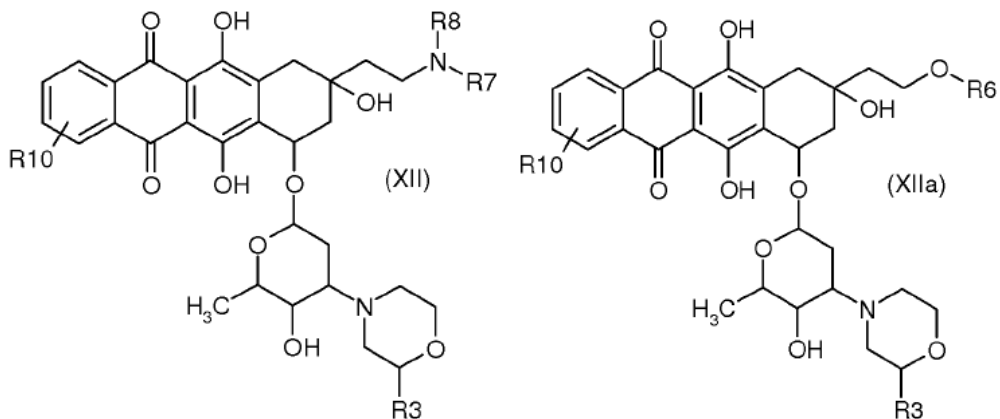
5 donde R3, R6, R7, R8 y R10 son como se define arriba, bajo las mismas condiciones indicadas arriba bajo las etapas A6a) y A6b), para obtener un compuesto de fórmula (I)



10 donde R1 y R3 son como se define arriba y R2 es COR9, donde R9 es -CH₂NR7R8 o -CH₂OR6, donde R6, R7 y R8 son como se define arriba; o, alternativamente,

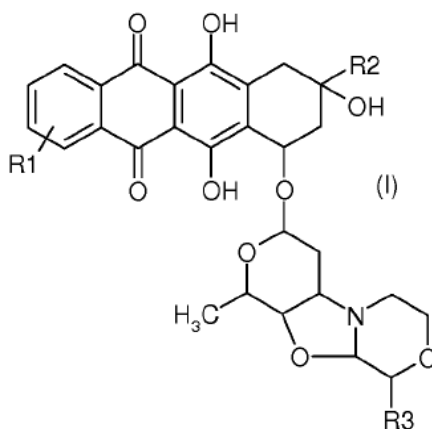
D3) reacción del compuesto resultante de fórmula (XI) o (XIa), como se define arriba, bajo las mismas condiciones indicadas arriba bajo la etapa B1

D4) reacción del compuesto resultante de fórmula (XII) o (XIIa)



15 donde R3, R6, R7, R8 y R10 son como se define arriba, bajo las mismas condiciones indicadas arriba bajo las

etapas A6a) y A6b),
para obtener un compuesto de fórmula (I)

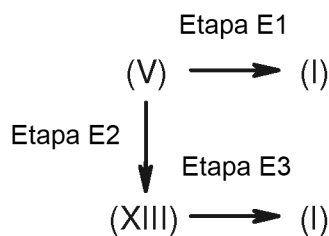


- 5 donde R1 y R3 son como se define arriba y R2 es -CH₂-CH₂-NR₇R₈ o -CH₂-CH₂-OR₆, donde R₆, R₇ y R₈ son como se define arriba;
opcionalmente convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) en un segundo compuesto de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo dicho compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

Ruta E

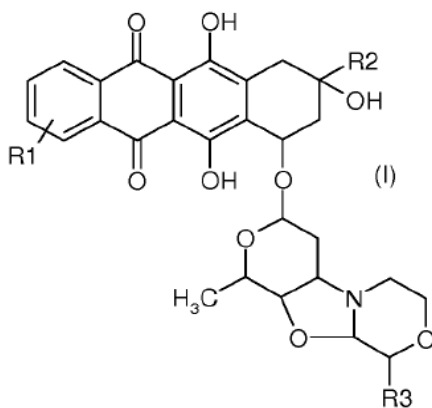
- 10 Un compuesto de fórmula (I) donde R1 y R3 es como se define arriba y R2 es CH₂OH o COR₉, donde R₉ es CH₂OH, se prepara como se resume en el Esquema 6 inferior.

Esquema 6



Correspondientemente, un proceso de la presente revelación comprende las etapas siguientes:

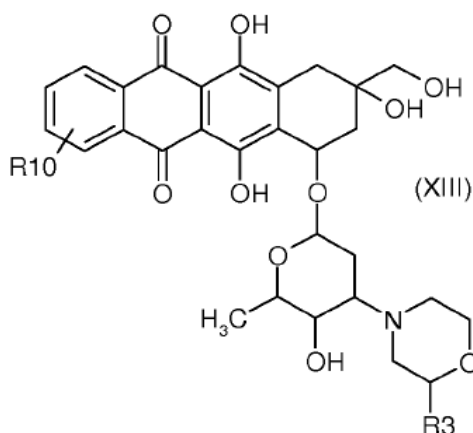
- 15 E1) reacción del compuesto de fórmula (V) como se define arriba, bajo las mismas condiciones indicadas arriba bajo las etapas A6a) y A6b),
para obtener un compuesto de fórmula (I)



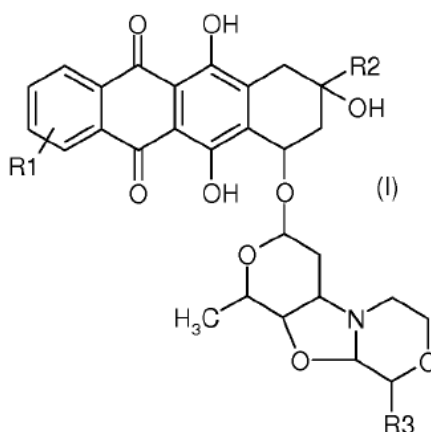
- 20 donde R1 y R3 son como se define arriba y R2 es COR₉, donde R₉ es CH₂OH;
o, alternativamente,

E2) reacción de un compuesto de fórmula (V) como se define arriba, bajo las mismas condiciones indicadas arriba bajo la etapa B1

E3) reacción del compuesto resultante de fórmula (XIII)



- 5 donde R10 y R3 como se define arriba, bajo las mismas condiciones indicadas arriba bajo las etapas A6a) y A6b), para obtener un compuesto de fórmula (I)



- 10 donde R1, R3 son como se define arriba y R2 es CH₂OH; opcionalmente convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) en un segundo compuesto de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo dicho compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).

- 15 De acuerdo con la etapa A1) la reacción del compuesto de fórmula (II) con el compuesto de fórmula (IIa) se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente DMF, a temperatura ambiente, siguiendo procedimientos bien conocidos en la técnica (véase por ejemplo el documento WO91/09046).

De acuerdo con la etapa A2) la reacción del compuesto de fórmula (III) con etilortoformiato y bromo y después con HBr se lleva a cabo en dos etapas siguiendo procedimientos bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo Doxorubicin Anticancer Antibiotics Vol. 17, 1981, pág.168; F. Arcamone y col. *J. Med. Chem.* 1974, 17, pág. 335).

- 20 De acuerdo con la etapa A3) la reacción para obtener el compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos en la técnica (véase, por ejemplo Doxorubicin Anticancer Antibiotics Vol. 17, 1981, pág.168; US3803124). Un ejemplo que no pretende limitar el método es la reacción del compuesto de fórmula (IV) con formiato sódico. La reacción se lleva a cabo en CH₃CN o acetona o una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo entre 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas.

- 25 De acuerdo con la etapa A4) la oxidación del compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo con un reactivo oxidante, preferentemente NaIO₄. La reacción se lleva a cabo en MeOH o agua o una mezcla de los mismos, a una temperatura en el intervalo entre 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas.

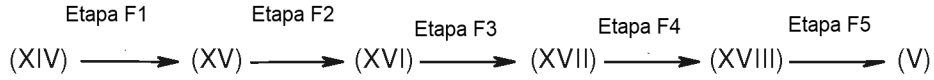
De acuerdo con la etapa A5) la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (VI) y el compuesto de

- fórmula (VIa) o (VIb) se lleva a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos indicados en la técnica (para los reactivos de acoplamiento general véase p. ej. *Amino Acids, Peptides and Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis and Coupling Chemistry, Volume 3*; Andrew B. Hughes, Ayman El-Faham, Fernando Albericio, 2010). Un ejemplo que no pretende limitar el método es la reacción del compuesto de fórmula (VI) con un compuesto de fórmula (VIa) en presencia de un agente de condensación como por ejemplo DCC o EDC. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente DMF, a una temperatura en el intervalo entre 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas.
- De acuerdo con las etapas A6a) y 6Ab) la reacción del compuesto de fórmula (VII) primero con DMDO y después la reacción del compuesto resultante de fórmula (XX) con cloruro cianúrico o con una sal de hierro (II) se lleva a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos indicados en la técnica (véanse p. ej. los documentos GB2296495A; WO2012073217; WO9802446).
- La eliminación del nitrógeno y/o los grupos protectores de hidroxilo, si es necesario, se lleva a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos indicados en la técnica (véase p. ej. *Protective Groups in Organic Synthesis*; Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts 4ª edición).
- De acuerdo con la etapa B1) la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IIa) se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente MeOH, a una temperatura en el intervalo entre unos -10°C hasta unos 50°C y durante un tiempo en el intervalo entre unos 30 minutos hasta unas 96 horas. La siguiente reducción del derivado hidrazida para obtener el compuesto de fórmula (VIII) se lleva a cabo con NaBH₄ o NaBH₃CN en presencia de ácido camforsulfónico. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente MeOH, a una temperatura en el intervalo entre unos 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre unos 30 minutos hasta unas 5 horas (véase también *Doxorubicin Anticancer Antibiotics Vol. 17, 1981, pág. 165*).
- De acuerdo con la etapa B2) y B3) la reacción se lleva a cabo respectivamente como se describe arriba bajo las etapas A6a) y A6b).
- De acuerdo con la etapa C1) la reacción del compuesto de fórmula (III) con el compuesto de fórmula (IIIb) se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente DMF siguiendo procedimientos bien conocidos indicados en la técnica (véase p. ej. Smith T. H., Fujiwara A.N., Henry D. W.; *J. Med. Chem.* 1979, 22, pág. 40).
- De acuerdo con la etapa C2) la reacción del compuesto de fórmula (IX) se lleva a cabo como se describe arriba bajo las etapas A6a) y A6b).
- De acuerdo con la etapa C3) la reacción del compuesto de fórmula (IX) se lleva a cabo como se describe arriba bajo la etapa B1).
- De acuerdo con la etapa C4) la reacción del compuesto de fórmula (X) se lleva a cabo como se describe arriba bajo las etapas A6a) y A6b).
- De acuerdo con la etapa D1) la reacción del compuesto de fórmula (IV) con el compuesto de fórmula (IVa) o (IVb) se lleva a cabo opcionalmente en presencia de una base, preferentemente dietilamina. La reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico, preferentemente acetona, a una temperatura en el intervalo entre unos 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre unos 30 minutos hasta unas 24 horas (véase el documento US4133877).
- La eliminación de la función hidrazona se puede llevar a cabo bajo condiciones hidrolíticas como se indica en Baker, T. S.; Exley, O.; *Steroids* 1977, 29, pág. 429; Sugimoto, K.; Sunakawa, N.; Ohki, S.; *Chem Pharm Bull* 1966, 14, pág. 147.
- De acuerdo con la etapa D2) la reacción del compuesto de fórmula (XI) o (XIa) se lleva a cabo como se describe arriba bajo las etapas A6a) y A6b).
- De acuerdo con la etapa D3) la reacción del compuesto de fórmula (XI) o (XIa) se lleva a cabo como se describe arriba bajo la etapa B1).
- De acuerdo con la etapa D4) la reacción del compuesto de fórmula (XII) o (XIIa) se lleva a cabo como se describe arriba bajo las etapas A6a) y A6b).
- De acuerdo con la etapa E1) la reacción del compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo como se describe arriba bajo las etapas A6a) y A6b).
- De acuerdo con la etapa E2) la reacción del compuesto de fórmula (V) se lleva a cabo como se describe arriba bajo la etapa B1).
- De acuerdo con la etapa E3) la reacción del compuesto de fórmula (XIII) se lleva a cabo como se describe arriba bajo las etapas A6a) y A6b).

Ruta F

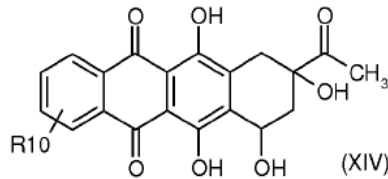
El compuesto intermedio de fórmula (V) como se define arriba se prepara alternativamente de acuerdo con el Esquema 7 inferior.

Esquema 7



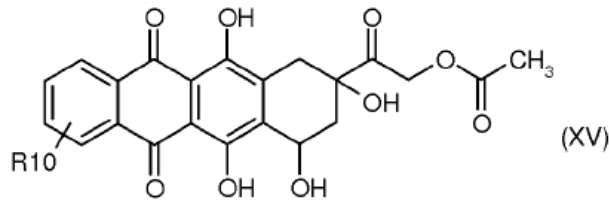
5 Correspondientemente, un proceso de la presente revelación comprende las etapas siguientes:

F1) reacción de un compuesto de fórmula (XIV)



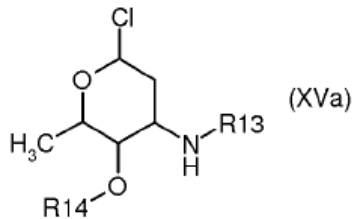
donde R10 es como se define arriba, con bromo y acetato potásico;

F2) reacción del compuesto resultante de fórmula (XV)



10

donde R10 es como se define arriba, con el azúcar de fórmula (XVa)

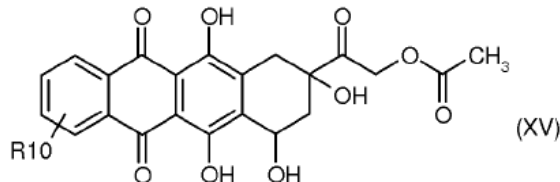


donde R13 y R14 son independientemente hidrógeno o un nitrógeno apropiado y/o un grupo protector de hidroxilo como p. ej. trifluoroacetilo o bencilo;

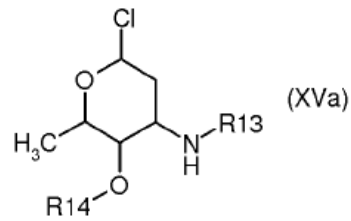
15 F3) reacción del compuesto resultante de fórmula (XVI)

donde R10 es como se define arriba, con bromo y acetato potásico;

F2) reacción del compuesto resultante de fórmula (XV)

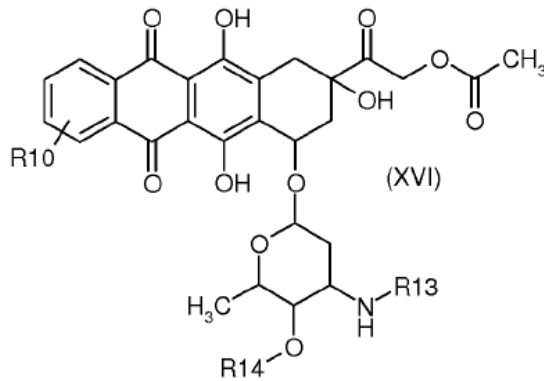


donde R10 es como se define arriba, con el azúcar de fórmula (XVa)



donde R13 y R14 son independientemente hidrógeno o un nitrógeno apropiado y/o un grupo protector hidroxilo como p. ej. trifluoroacetilo o bencilo;

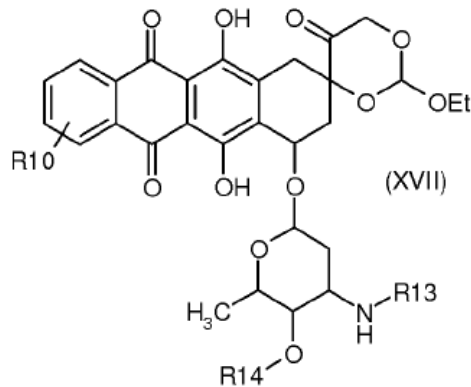
F3) reacción del compuesto resultante de fórmula (XVI)



5

donde R10, R13 y R14 son como se define arriba, con etilortoformiato y *p*-toluensulfonato de piridinio (PPTS);

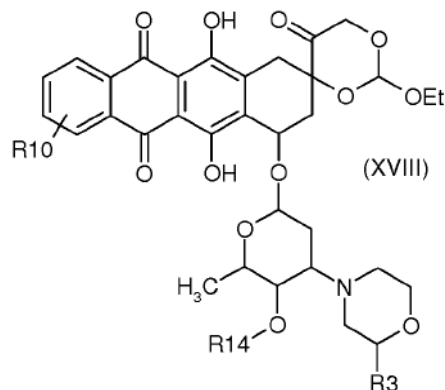
F4) reacción del compuesto resultante de fórmula (XVII)



10

donde R13 es hidrógeno y R10 y R14 son como se define arriba, con un compuesto de fórmula (IIa) como se define arriba;

F5) desprotección del compuesto resultante de fórmula (XVIII)



donde R3, R10y R14 son como se define arriba, para rendir el compuesto de fórmula (V) como se define arriba.

De acuerdo con la etapa F1) la reacción se lleva a cabo en un disolvente orgánico preferentemente acetona o dioxano, a una temperatura en el intervalo entre 20°C hasta reflujo y durante un tiempo ente unos 30 minutos hasta unas 24 horas.

5 De acuerdo con la etapa F2) la reacción de glicosidación del compuesto de fórmula (XV) se lleva a cabo en presencia de trifluorometanosulfonato de plata siguiendo procedimientos bien conocidos en la técnica (véanse por ejemplo los documentos GB2225781; GB2215332A).

10 De acuerdo con la etapa F3) la reacción para obtener el compuesto de fórmula (XVII) se lleva a cabo por reacción del compuesto de fórmula (XVI) con etilortoformiato y PPTS. La reacción se lleva a cabo en disolvente orgánico, preferentemente DCM, a una temperatura en el intervalo entre 0°C hasta reflujo y durante un tiempo ente unos 30 minutos hasta unas 24 horas.

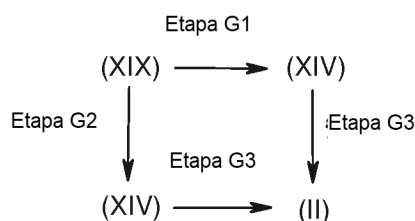
De acuerdo con la etapa F4) la reacciónse lleva a cabo como se describe arriba bajo la etapa A1.

15 De acuerdo con la etapa F5) la eliminación del grupo protector de hidroxilo se lleva a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos indicados en la técnica (véase p. ej. Protective Groups in Organic Synthesis; Theodora W. Green, Peter G. M. Wuts 4ª edición).

Ruta G

Un compuesto de formula (II) como se define arriba, donde R10 es como se define arriba, excepto NH₂ y halógeno, se prepara de acuerdo con el Esquema 8 descrito abajo.

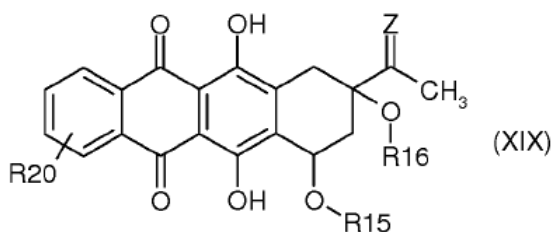
Esquema 8



20

Correspondientemente, un proceso de la presente revelación comprende las etapas siguientes:
bien

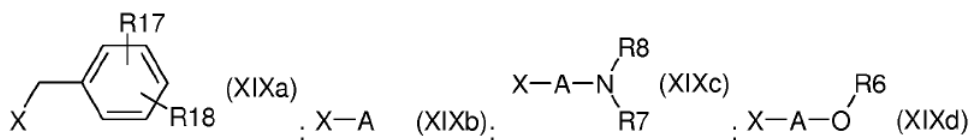
G1) reacción de un compuesto de fórmula (XIX)



25 donde R15 y R16 son independientemente hidrógeno o un grupo protector de hidroxilo apropiado, tal como p. ej. trifluoroacetilo, 9-fluorenilmetilo, di-*t*-butilmetilsililo, *t*-butildifenilsililo o difenilmetilsililo, R20 es R10 donde R10 es NH-R19, donde R19 es independientemente hidrógeno o un grupo protector de nitrógeno apropiado, y Z es oxígeno o un grupo protector de carbonilo apropiado, como un acetal o cetal, preferentemente 1,3-dioxano o 1,3-dioxolano,

30 bien

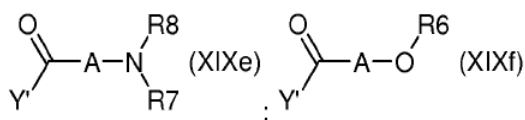
i) con un compuesto de fórmula (XIXa), (XIXb), (XIXc) o (XIXd)



donde X es un grupo saliente, preferentemente halógeno; R17 y R18, iguales o diferentes, son independientemente hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado o alcoxiC₁-C₃; A es un alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado y R6, R7 y R8 son como se define arriba, para obtener, tras la eliminación de los grupos protectores, si están presentes, la cantidad correspondiente de fórmula (XIV), como se define arriba, donde R10 es un grupo R1 de fórmula NR₄R₅ donde R₄ y R₅ son independientemente hidrógeno, un bencilo monosustituído, un bencilo disustituído, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilo NR₇R₈-C₁-C₆ y alquilo R₆O-C₁-C₆, pero no ambos hidrógeno;

5

o
ii) con un compuesto de fórmula (XIXe) o (XIXf)

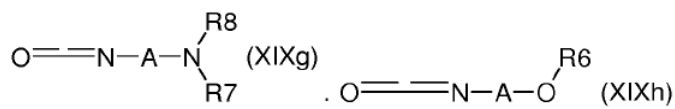


10

donde Y' es OH o un grupo saliente, preferentemente cloro y A; R6, R7 y R8 son como se define arriba, para obtener, tras la eliminación de los grupos protectores, si están presentes, el compuesto correspondiente de fórmula (XIV), como se define arriba, donde R10 es un grupo R1 de fórmula NR₄R₅ donde uno de R₄ o R₅ es hidrógeno y el otro es un grupo alquilcarbonilo R₇R₈N-C₁-C₆ o alquilcarbonilo R₆O-C₁-C₆;

15

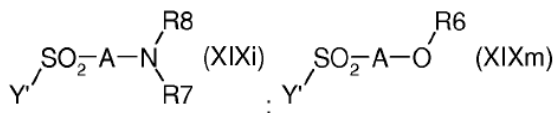
o
iii) con un compuesto de fórmula (XIXg) o (XIXh)



20

donde A, R6, R7 y R8 son como se define arriba para obtener, tras la eliminación de los grupos protectores, si están presentes, la cantidad correspondiente de fórmula (XIV), como se define arriba, donde R10 es un grupo R1 de fórmula NR₄R₅ donde uno de R₄ o R₅ es hidrógeno y el otro es un grupo alquilaminocarbonilo R₇R₈N-C₁-C₆ o alquilaminocarbonilo R₆O-C₁-C₆;

o
iv) con un compuesto de fórmula (XIXi) o (XIXm)

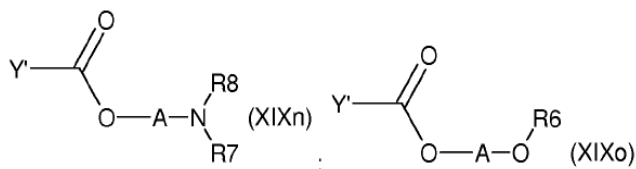


25

donde Y es OH o un grupo saliente, preferentemente cloro y A; R6, R7 y R8 son como se define arriba, para obtener, tras la eliminación de los grupos protectores, si están presentes, el compuesto correspondiente de fórmula (XIV), como se define arriba, donde R10 es un grupo R1 de fórmula NR₄R₅ donde uno de R₄ o R₅ es hidrógeno y el otro es un grupo alquilsulfonilo R₇R₈N-C₁-C₆ o alquilsulfonilo R₆O-C₁-C₆;

30

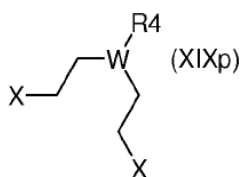
o
v) con un compuesto de fórmula (XIXn) o (XIXo)



35

donde Y', A, R6, R7 y R8 son como se define arriba, para obtener, tras la eliminación de los grupos protectores, si están presentes, el compuesto correspondiente de fórmula (XIV), como se define arriba, donde R10 es un grupo R1 de fórmula NR₄R₅ donde uno de R₄ o R₅ es hidrógeno y el otro es un grupo alcoxicarbonilo R₇R₈N-C₁-C₆ o alcoxicarbonilo R₆O-C₁-C₆;

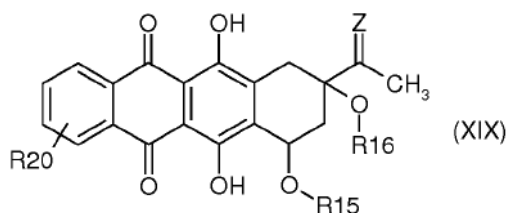
o
vi) con un compuesto de fórmula (XIXp)



donde W es CH o N, y R4 y X son como se define arriba, para obtener, tras la eliminación de los grupos protectores, si están presentes, el compuesto correspondiente de fórmula (XIV), como se define arriba, donde R10 es un grupo R1 de fórmula NR4R5, donde R4 y R5 tomados juntos con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo de 6 miembros sustituido con R4;

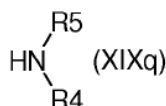
5

O,
G2) reacción de un compuesto de fórmula (XIX)



donde R15, R16 y Z son como se define arriba y R20 es un grupo saliente apropiado, como por ejemplo, mesilato, tosilato o 4-fluoro-bencenosulfonato, con un compuesto de fórmula (XIXq)

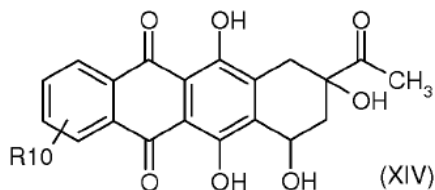
10



donde R4 y R5 son independientemente hidrógeno, un bencilo monosustituido, un bencilo disustituido, o un grupo opcionalmente sustituido seleccionado entre alquilo C₁-C₆ lineal o ramificado, alquilo NR7R8-C₁-C₆ y alquilo R60-C₁-C₆; o R4 y R5 tomados juntos con el átomo de N al que están unidos, forman un heterociclilo sustituido; para obtener, tras la eliminación de los grupos protectores, si están presentes, el compuesto correspondiente de fórmula (XIV), como se define arriba, donde R10 es un grupo R1 de fórmula NR4R5, donde R4 o R5 son como se define arriba;

15

G3) reacción del compuesto resultante de fórmula (XIV)



donde R10 es como se define bajo las etapas G1 o G2, con un compuesto de fórmula (XVa) como se define arriba, bajo las mismas condiciones indicadas arriba bajo la etapa F2, para obtener el compuesto de fórmula (II) donde R10 es como se define arriba.

20

De acuerdo con la etapa G1i) la reacción se lleva a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos indicados en la técnica (véase por ejemplo Ngu, K.; Patel, D. V. Tetrahedron Lett 1997, 38 (6), págs.973-976). Como ejemplo que no pretende limitar el método, la reacción se lleva a cabo en DCM, a una temperatura en el intervalo entre 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas.

25

De acuerdo con la etapa G1ii) la reacción de acoplamiento entre el compuesto de fórmula (XIX) y el compuesto de fórmula (XIXe) o (XIXf) se lleva a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos indicados en la técnica (para reactivos de acoplamiento generales véase p. ej. Amino Acids, Peptides y Proteins in Organic Chemistry: Building Blocks, Catalysis y Coupling Chemistry, Volumen 3; Andrew B. Hughes, Ayman El-Faham, Fernando Albericio, 2010). Un ejemplo que no pretende limitar el método, es la reacción en presencia de un agente de condensación como por ejemplo DCC, EDC formiato sódico. La reacción se lleva a cabo en disolvente orgánico, preferentemente DMF, a una temperatura en el intervalo entre 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas.

30

De acuerdo con la etapa G1iii) la reacción se lleva a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos indicados en la

35

técnica (véase por ejemplo Gopalsamy A.; y col. *Bioorg Med Chem Lett* 2005, 15 (6), págs. 1591-1594; Lee Y. S. y col. *Bioorg Med Chem Lett* 2004, 3 14, (13), págs. 3379-3384). Como ejemplo que no pretende limitar el método, la reacción se lleva a cabo en piridina, DCM, a una temperatura en el intervalo entre 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas.

- 5 De acuerdo con la etapa G1iv) la reacción se lleva a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos indicados en la técnica (véase por ejemplo Filimonov S. *J Heterocycl Chem* 2006, 43, págs. 663-671; Rockway, T. W.; y col.; *Bioorg Med Chem Lett* 2006, 16, pág. 3833).

De acuerdo con la etapa G1v) la reacción se lleva a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos indicados en la técnica (véase por ejemplo Fukuoka S. y col. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1984, 6, pág. 399).

- 10 De acuerdo con la etapa G1vi) la reacción se lleva a cabo siguiendo procedimientos bien conocidos indicados en la técnica (véase por ejemplo Smilov, V. y col.; *Russ J Org Chem*, 2004, 40 (2), págs. 284-285; Mewshaw R. E.; y col.; *Bioorg Med Chem Lett* 1998, 8 (19), págs. 2675-2680; Mishani E. y col.; *Tetrahedron Lett* 1996, 37 (3), págs. 319-322. Como ejemplo que no pretende limitar el método, la reacción se lleva a cabo en DMSO, DCM, MeOH o una mezcla de los mismos, opcionalmente en presencia de una base o ácido de Lewis (p. ej. Al_2Cl_3) a una temperatura en el intervalo entre 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 30 minutos hasta unas 24 horas.

- 15 De acuerdo con la etapa G2) la reacción se lleva a cabo como se describe en la solicitud de patente GB2215322. Como ejemplo que no pretende limitar el método, la reacción se lleva a cabo en CH_3CN , THF o DMF, opcionalmente en presencia de una base a una temperatura en el intervalo entre 20°C hasta reflujo y durante un tiempo en el intervalo entre 1 y 72 horas. De acuerdo con la etapa G3) la reacción se lleva a cabo como se describe arriba bajo la etapa F2.

- 20 Los compuestos de fórmula (II) donde R10 es NH_2 se puede preparar como se describe en la solicitud de patente EP288268.

Los compuestos de fórmula (II) donde R10 es halógeno se pueden preparar como se describe en la solicitud de patente WO9802446; y en Gary W y col. *J.O.C* 1987, 52, pág. 713.

- 25 Los compuestos de fórmula (XIX) se pueden preparar como se describe en la solicitud de patente EP288268.

Los compuestos de fórmula (IIa), (IIa), (IIb), (IVa), (IVb), (XVa), (XiXa) a (XIXp) bien están disponibles comercialmente o se pueden preparar con métodos conocidos.

- 30 A partir de todo lo anterior, resulta claro para un experto en la materia que al preparar los compuestos de fórmula (I) de acuerdo con cualquiera de las variantes del proceso mencionadas anteriormente, los grupos funcionales opcionales en los materiales de partida o los intermedios de los mismos, que pueden dar lugar a reacciones secundarias no deseadas, necesitan protegerse adecuadamente de acuerdo con técnicas convencionales. Asimismo, la conversión de estos últimos en los compuestos libres desprotegidos se puede llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

- 35 Como se apreciará, si los compuestos de fórmula (I) preparados de acuerdo con los procesos descritos arriba se obtienen como mezcla de isómeros, su separación usando técnicas convencionales en los isómeros individuales de fórmula (I) se encuentra dentro del alcance de la presente invención para aquellos compuestos de fórmula (I) que se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones.

FARMACOLOGÍA

Los nuevos derivados de morfolinil antraciclina de la presente invención son útiles como agentes antitumorales.

- 40 Un mamífero, p. ej. un humano o animal, puede tratarse mediante un método que comprende la administración al mismo de una cantidad farmacéuticamente eficaz de un derivado de morfolinil antraciclina de fórmula (I).

La condición del humano o animal puede aliviarse o mejorar de esta forma.

La evaluación de la citotoxicidad del compuesto de fórmula (I) se evalúa como se describe abajo.

Ensayo de proliferación celular in vitro

- 45 Líneas celulares de cáncer humano se sembraron en placas de 384 pocillos (1250 células/pocillo) en medio completo (RPMI1640 o E-MEM plus suero fetal bovino al 10%) y se trataron con compuestos disueltos en DMSO 0,1%, 24 h después de sembrar. Las células se incubaron a 37 °C y CO_2 al 5% y tras 72 horas se procesaron las placas utilizando el ensayo CellTiter-Glo (Promega) siguiendo las instrucciones del fabricante.

- 50 CellTiter-Glo es un método homogéneo basado en la cuantificación del ATP presente, un indicador de células metabólicamente activas. Se cuantifica el ATP utilizando un sistema basado en luciferasa y D-luciferina resultando en la generación de luz. Brevemente, se añaden 25 μL /pocillo de la solución reactiva a cada uno de los pocillos y

después de 5 minutos de agitación las microplacas se leen en el luminómetro. La señal luminiscente es proporcional al número de células vivas presentes en el cultivo.

5 Las curvas dosis-respuesta se generaron mediante interpolación de la función sigmoidea de 8 puntos de concentración y la actividad antiproliferativa de los compuestos se presentó como la concentración inhibidora máxima promedio (IC₅₀).

Los compuestos representativos de la invención de fórmula (I) se ensayaron en el ensayo de proliferación celular in vitro específico descrito arriba.

Línea celular	Línea celular IC ₅₀ nM						
	A2780	HCC1954	HCT-116	HELA	MCF7	MDA-MB_213	MDA-MB-468
Comp. 1	0,032	0,377	0,146	0,349	3,52	0,306	0,072
Comp. 4	0,044	0,549	0,2	0,7	0,668	0,538	0,313

10 Como puede apreciar el experto en la materia, todos estos compuestos representativos son de este modo particularmente ventajosos en la terapia antitumoral.

15 Los compuestos de la presente invención pueden administrarse bien como agentes individuales o, alternativamente, en combinación con tratamientos contra el cáncer como terapia de radiación o régimen de quimioterapia, en combinación con agentes citostáticos o citotóxicos, agentes tipo antibiótico, agentes alquilantes, agentes anti-metabolito, agentes hormonales, agentes inmunológicos, agentes tipo interferona, inhibidores de la ciclooxigenasa (p. ej. inhibidores de COX-2), inhibidores de metaloproteasa matriz, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la tirosina cinasa, agentes receptores del factor anti-crecimiento, agentes anti-HER, agentes anti-EGFR, agentes anti-angiogénesis (p. ej. inhibidores de la angiogénesis), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de la ruta de transducción de señal ras-raf, inhibidores del ciclo celular, otros inhibidores de cdk, agentes de unión a tubulina, inhibidores de la topoisomerasa I, inhibidores de la topoisomerasa II, y similares.

20 Si se formulan como una dosis fija, dichos productos combinados emplean los compuestos de esta invención dentro del intervalo de dosificación descrito abajo y emplean el otro agente farmacéuticamente activo dentro del intervalo de dosificación aprobado.

25 Los compuestos de fórmula (I) se pueden usar secuencialmente con agentes anticancerígenos conocidos cuando una formulación combinada es inapropiada.

Los compuestos de fórmula (I) de la presente invención, adecuados para la administración a un mamífero, p. ej., a humanos, se pueden administrar mediante las rutas usuales y el nivel de dosificación depende de la edad, el peso, la condición del paciente y la vía de administración.

30 Por ejemplo, una dosificación adecuada adoptada para la administración oral de un compuesto de fórmula (I) puede estar en el intervalo de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 300 mg por dosis, de 1 a 5 veces al día. Los compuestos de la invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación, p. ej., oralmente, en forma de comprimidos, cápsulas, comprimidos grajeados o recubiertos con película, soluciones líquidas o suspensiones; rectalmente en forma de supositorios; parenteralmente, p. ej., intramuscularmente, o mediante inyección o infusión intravenosa y/o intratecal y/o intraespinal.

35 La presente invención también incluye composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en asociación con un excipiente farmacéuticamente aceptable, el cual puede ser un portador o un diluyente.

40 Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la invención se preparan usualmente siguiendo métodos convencionales y se administran en una forma farmacéuticamente adecuada. Por ejemplo, las formas orales sólidas pueden contener, junto con el principio activo, diluyentes, p. ej., lactosa, dextrosa, sacarosa, celulosa, almidón de maíz o almidón de patata; lubricantes, p. ej., sílice, talco, ácido esteárico, estearato magnésico o cálcico, y/o polietilenglicoles; agentes aglutinantes, p. ej., almidones, goma arábica, gelatina metilcelulosa, carboximetilcelulosa o polivinil pirrolidona; agentes desintegrantes, p. ej., almidón, ácido algínico, alginatos o glicolato de almidón de maíz; mezclas efervescentes; sustancias colorantes; edulcorantes; agentes humectantes como lecitina, polisorbatos, laurilsulfatos; y, en general, sustancias no tóxicas y farmacológicamente inactivas usadas en formulaciones farmacéuticas. Estas preparaciones farmacéuticas se pueden preparar de forma conocida, por ejemplo, mediante procedimientos de mezcla, granulación, compresión, grajeado, o recubrimiento con película.

45 Las dispersiones líquidas para administración oral pueden ser, p. ej., jarabes, emulsiones y suspensiones. Como ejemplo, los jarabes pueden contener, como portador, sacarosa o sacarosa con glicerina y/o manitol y sorbitol.

- 5 Las suspensiones y las emulsiones pueden contener, como ejemplos de portadores, goma natural, agar, alginato sódico, pectina, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, o alcohol polivinílico. La suspensión o soluciones para inyecciones intramusculares pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., agua estéril, aceite de oliva, oleato de etilo, glicoles, p. ej., propilenglicol y, si se desea, una cantidad adecuada de clorhidrato de lidocaína. Las soluciones para inyecciones o infusiones intravenosas pueden contener, como portador, agua estéril o preferentemente deben encontrarse en forma de soluciones estériles, acuosas, isotónicas, salinas, o pueden contener propilenglicol como portador. Los supositorios pueden contener, junto con el principio activo, un portador farmacéuticamente aceptable, p. ej., manteca de cacao, polietilenglicol, un detergente éster de ácido graso sorbitán polioxitileno o lecitina.
- 10 Con la intención de ilustrar mejor la presente invención, sin poner ninguna limitación a la misma, ahora se indican los ejemplos siguientes.

EJEMPLOS

- 15 La preparación sintética de algunos compuestos de fórmula (I) de la invención (dentro del alcance de las reivindicaciones) y de varios compuestos de fórmula (I) los cuales están sólo para referencia, se describe en los ejemplos siguientes.

Los compuestos de la presente invención, como se preparan de acuerdo con los ejemplos siguientes, fueron caracterizados también por ¹H-RMN y/o por datos de masa exacta ESI(+).

Los espectros de ¹H-RMN se registraron a una temperatura constante de 28°C en un espectrómetro Varian INOVA 400 operando a 400,50 MHz y equipado con una Sonda de Detección Indirecta PFG de 5 mm (¹H{¹⁵N-³¹P}).

- 20 Los desplazamientos químicos ¹H se referenciaron con respecto a las señales de disolvente residual (DMSO-*d*₆: 2,50 ppm para ¹H, donde no se especifique lo contrario). Los datos se presentan como sigue: desplazamiento químico (δ), multiplicidad (s = singulete, d = doblete, t = triplete, q = cuarteto, br. s. = singulete ancho, td = triplete o dobletes, dd = doblete de dobletes, ddd = doblete de dobletes de dobletes, m = multiplete, spt = septeto), constantes de acoplamiento (J, Hz), y número de protones.
- 25 Los datos de masa exacta ESI(+) se obtuvieron en un espectrómetro de masas Waters Q-ToF Ultima conectado directamente con un sistema de HPLC Agilent 1100 micro como se describe previamente (M. Colombo, F. Riccardi-Sirtori, V. Rizzo, *Rapid Commun. Mass Spectrom.* 2004, 18, 511-517).

Los ejemplos inferiores así como a lo largo de la aplicación, las abreviaturas siguientes tienen los siguientes significados. Si no se define, los términos tienen sus significados generalmente aceptados.

ABREVIATURAS	
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DMDO	dimetildioxirano
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida

30

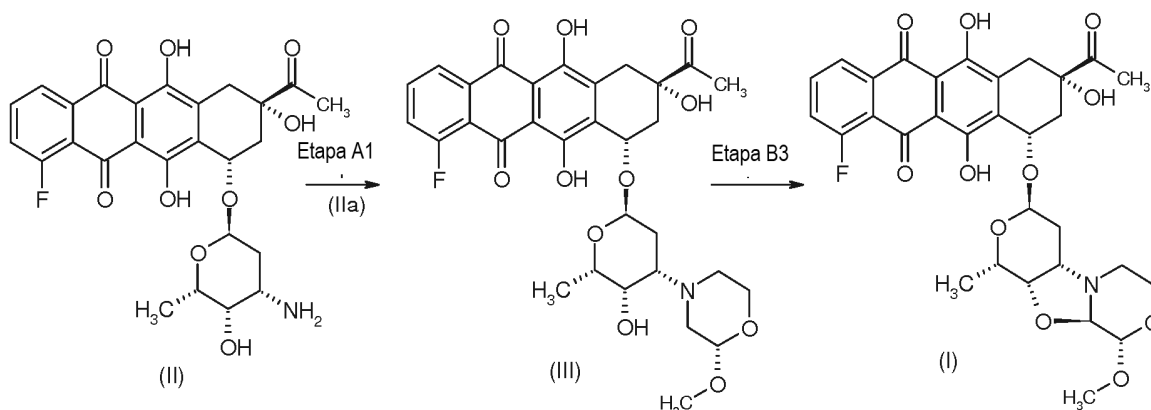
(continuación)

ABREVIATURAS	
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	N-etil-N',N'-diisopropilcarbodiimida clorhidrato
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HCl	ácido clorhídrico
HOBt	1H-benzotriazol-1-ol
MeOH	metanol
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NaHCO ₃	hidrógeno carbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
PPTS	p-toluenosulfonatode piridinio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

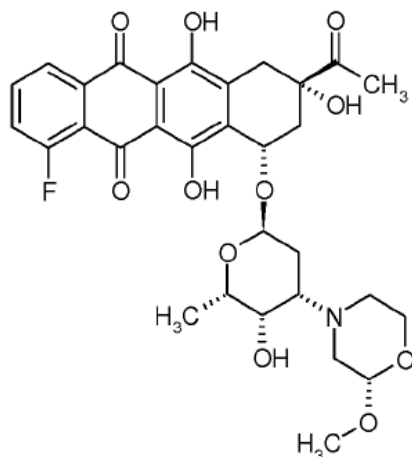
Ejemplo 1

Etapa A1, Etapa 83 (de acuerdo con A6a y A6b)

- 5 (8S,10S)-8-acetil-1-fluoro-6,8,11-trihidroxi-10-[[[(1S,3R,4aS,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona

[R1 = F, R2 = CH₃CO-, R3 = CH₃O-]**Etapa A1**

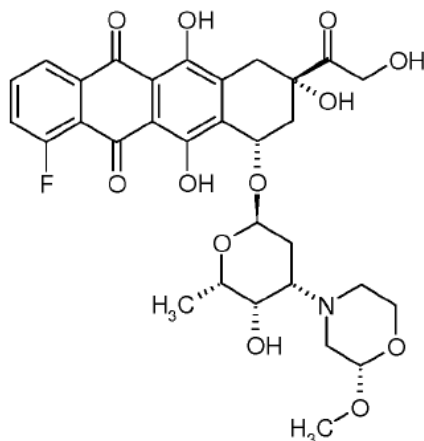
- 10 (1S,3S)-3-acetil-10-fluoro-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetraceno-1-il 2,3,6-trideoxi-3-[(2S)-2-metoximorfolin-4-il]-α-L-lixo-hexopiranosido [(III)]



- (1S,3S)-3-acetil-10-fluoro-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracen-1-il-3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranósido (70,0 mg, 0,136 mmol) [preparado como se indica en el documento WO90/09392] se disolvió en DMF seco (3 mL); se añadieron una solución de diiso-propiletilamina (106 mg, 0,82 mmol) en DMF seco (2 mL) y una solución de (1S)-2-yodo-1-(2-yodoetoxi)-1-metoxietano (IIa) (965 mg, 2,71 mmol) en DMF seco (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 48 horas, hasta que no se pudo detectar material de partida (análisis HPLC). La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM y se lavó con agua. La fase orgánica se secó en Na_2SO_4 , el disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente : EtOH/DCM; 0,2/9,8) en gel de sílice (230-400 mesh) obteniendo el producto deseado (35 mg, cera roja)
- ESI MS: m/z 616(MH^+)
- ^1H RMN (500 MHz, CHCl_3 -d) δ ppm 1,39 (d, J=6,71 Hz, 3 H) 1,78 - 1,85 (m, 2 H) 2,09 - 2,14 (m, 1 H) 2,46 - 2,56 (m, 3 H) 2,61 (dd, J=11,41, 3,97 Hz, 1 H) 3,03 (d, J=19,04 Hz, 1 H) 3,27 (dd, J=19,10, 1,77 Hz, 1 H) 3,40 (s, 3 H) 3,57 (ddd, J=11,57, 5,34, 3,11 Hz, 1 H) 3,70 (s, 1 H) 3,92 - 3,99 (m, 1 H) 4,04 (q, J=6,47 Hz, 1 H) 4,48 - 4,52 (m, 1 H) 4,67 (s, 1 H) 5,28 - 5,30 (m, 1 H) 5,56 (br. s., 1 H) 7,54 (dd, J=10,44, 8,48 Hz, 1 H) 7,83 (td, J=7,97, 4,58 Hz, 1 H) 8,25 (d, J=7,69 Hz, 1 H) 13,31 (s, 1 H) 13,72 (s, 1 H)

Mediante un procedimiento análogo se prepara el compuesto siguiente:

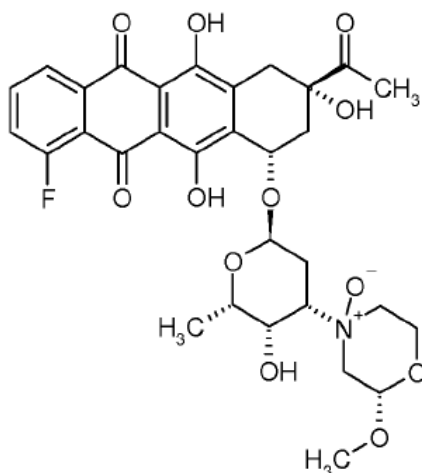
(1S,3S)-10-fluoro-3,5,12-trihidroxi-3-(hidroxiacetil)-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracen-1-il 2,3,6-tridesoxi-3-[(2S)-2-metoximorfolin-4-il]- α -L-lixo-hexopiranósido [(III)]



- ESI MS: m/z 632(MH^+)

EtapaB3 (A6a)

(1S,3S)-3-acetil-10-fluoro-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracen-1-il(3 ξ)-2,3,6-tridesoxi-3-[(2S)-2-metoxi-4-oxidomorfolin-4-il]- α -L-treo-hexopiranósido [(XX)]



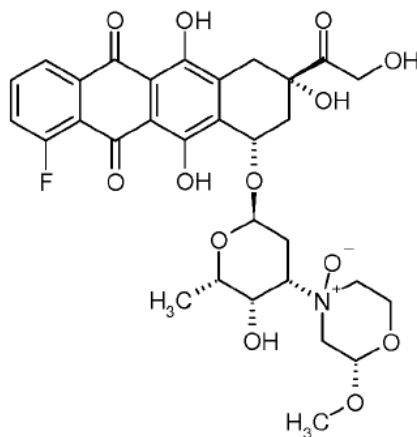
(1S,3S)-3-acetil-10-fluoro-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracen-1-il-2,3,6-tridesoxi-3-[(2S)-metoximorfolin-4-il]- α -L-lixo-hexopiranósido (28 mg, 0,045 mmol) [preparado como se indica en la Etapa A1] se disolvió en DCM (3,0 mL). La solución se trató con solución de DMSO 0,1M en acetona (0,8 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos, hasta que no se pudo detectar material de partida (análisis HPLC). Después la mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, obteniéndose el intermedio deseado (cera roja, 24,1 mg).

ESI MS: m/z 632(MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, CH₃CN-*d*₃) δ ppm 1,23 (d, J=6,7 Hz, 3 H) 1,96 - 2,00 (m, 1 H) 2,10 (m, 1 H) 2,35 (s, 3H) 2,33 - 2,38 (m, 1 H) 2,56 - 2,64 (m, 2 H) 2,94 - 3,00 (m, 1 H) 3,07 - 3,12 (m, 1 H) 3,13 - 3,16 (m, 1 H) 3,23 - 3,29 (m, 1 H) 3,37 (s, 3 H) 3,38 - 3,46 (m, 2 H) 3,86 - 3,95 (m, 1 H) 3,99 (q, J=6,7 Hz, 1 H) 4,14 (s, 1 H) 4,22 - 4,29 (m, 1 H) 4,32 (br. s., 1 H) 4,91 (dd, J=8,1, 2,3 Hz, 1 H) 5,20 (dd, J=4,6, 1,9 Hz, 1 H) 5,60 (d, J=3,9 Hz, 1 H) 7,62 (dd, J_{HH}=8,3, J_{HF}=10,8 Hz, 1 H) 7,91 (m, 1 H) 8,20 (d, J_{HH}=7,7 Hz, 1 H) 13,26 (br. s., 1 H) 13,69 (br. s., 1 H)

Mediante un procedimiento análogo se prepara el compuesto siguiente:

(1S,3S)-10-fluoro-3,5,12-trihidroxi-3-(hidroxiacetil)-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracen-1-il-(3 ξ)-2,3,6-tridesoxi-3-[(2S)-2-metoxi-4-oxidomorfolin-4-il]- α -L-treo-hexopiranósido [(XX)]



ESI MS: m/z 648(MH⁺)

Etapa B3 (A6b)

El compuesto del título

A una solución del compuesto (1S,3S)-3-acetil-10-fluoro-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracen-1-il (3 ξ)-2,3,6-tridesoxi-3-[(2S)-2-metoxi-4-oxidomorfolin-4-il]- α -L-treo-hexopiranósido [(XX)] (20 mg, 0,032 mmol) en 5,0 mL de CH₃CN seco, se añadieron K₂CO₃ (13,2 mg, 0,096 mmol) y cloruro de cianuro (11,8 mg, 0,064 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente en la oscuridad a temperatura ambiente durante 20 minutos, hasta que no se pudo detectar material de partida. Una solución de 3-amino-1,2-propanodiol (17,5 mg, 0,192 mmol) en agua (0,84 mL) se añadió entonces a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 10mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El crudo se purificó mediante columna de cromatografía flash (AcOEt/tolueno; 4/6) en gel de sílice (230-400 mesh), obteniéndose 7,0 mg

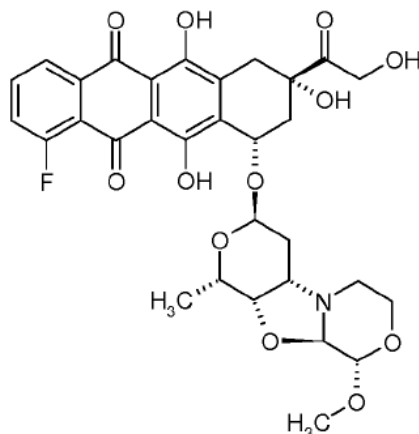
del compuesto del título como un sólido rojo.

ESI MS: m/z 614(MH⁺)

- 5 ¹H RMN (500 MHz, CH₃CN-d₃) δ ppm 1,29 (d, J=6,6 Hz, 3 H) 1,68 - 1,73 (m, 1 H) 1,86 - 1,91 (m, 1 H) 2,05 (dd, J=14,8, 4,3 Hz, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,42 - 2,47 (m, 1 H) 2,67 - 2,81 (m, 2 H) 2,93 - 2,98 (m, 1 H) 3,05 - 3,11 (m, 1 H) 3,37 (s, 3 H) 3,42 - 3,47 (m, 1 H) 3,52 - 3,58 (m, 1 H) 3,71 - 3,76 (m, 1 H) 4,03 (dd, J=7,1, 1,8 Hz, 1 H) 4,06 - 4,12 (m, 1 H) 4,26 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 4,53 (d, J=2,8 Hz, 1 H) 4,54 (s, 1 H) 5,20 (dd, J=4,3, 2,1 Hz, 1 H) 5,35 (t, J=5,5 Hz, 1 H) 7,6 (dd, J_{HH}=8,3, J_{HF}=11,6 Hz, 1H) 7,89 (m, 1 H) 8,19 (dd, J_{HH}=7,7, J_{HF}=0,8 Hz, 1 H) 13,25 (br. s., 1 H) 13,61 (br. s., 1 H)

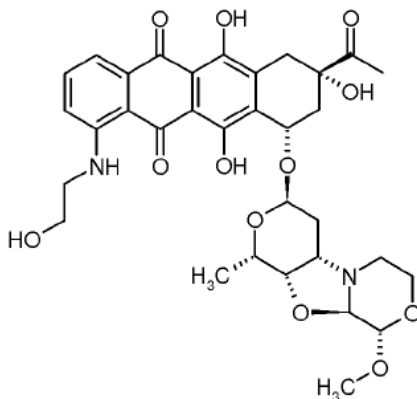
Análogamente, usando el material de partida adecuado, se prepararon los compuestos siguientes:

- 10 (8S,10S)-1-fluoro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona [R1 = F, R2 = HOCH₂CO-, R3 = CH₃O-]



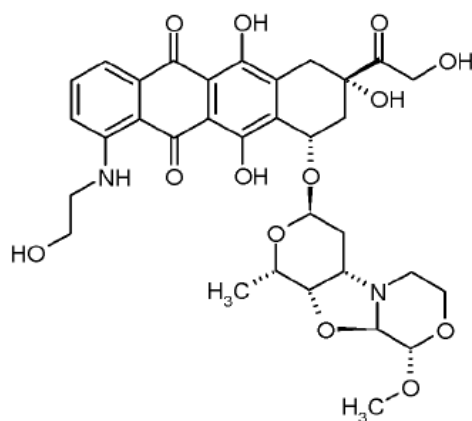
ESI MS: m/z 630(MH⁺)

- 15 (8S,10S)-8-acetil-6,8,11-trihidroxi-1-[(2-hidroxi-etil)amino]-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona [I] (comp. 5) [R1 = HO(CH₂)₂NH-, R2 = CH₃CO-, R3 = CH₃O-]



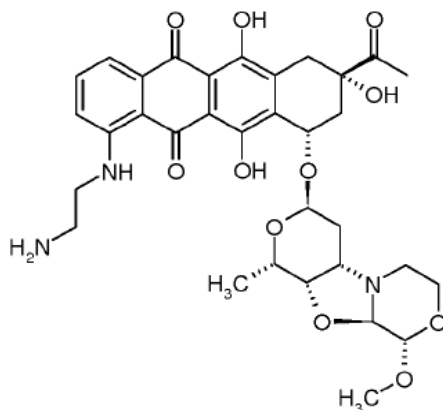
ESI MS: m/z 655(MH⁺)

- 20 (8S,10S)-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-[(2-hidroxi-etil)amino]-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona [I] (comp. 6) [R1 = HO(CH₂)₂NH-, R2 = HOCH₂CO-, R3 = CH₃O-]



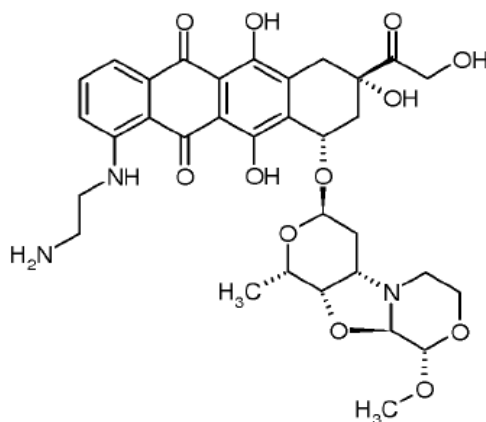
ESI MS: m/z 671(MH⁺)

5 (8S,10S)-8-acetil-1-[(2-aminoetil)amino]-6,8,11-trihidroxi-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona [(I)] (comp. 7) [R1 = H₂N(CH₂)₂NH-, R2 = CH₃CO-, R3 = CH₃O-]



ESI MS: m/z 654(MH⁺)

10 (8S,10S)-1-[(2-aminoetil)amino]-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona [(I)] (comp. 8) [R1 = H₂N(CH₂)₂NH-, R2 = HOCH₂CO-, R3 = CH₃O-]



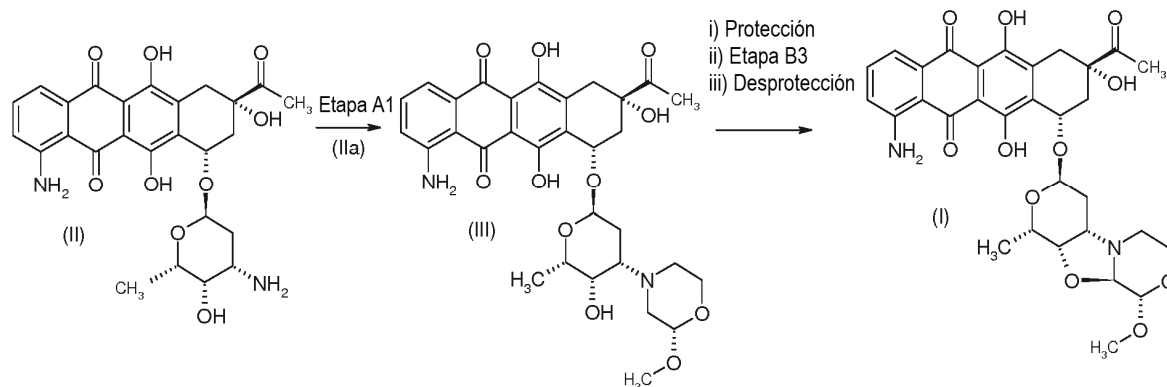
ESI MS: m/z 670(MH⁺)

Ejemplo 2

Etapa A1, EtapaB3 (de acuerdo con A6a y A6b)

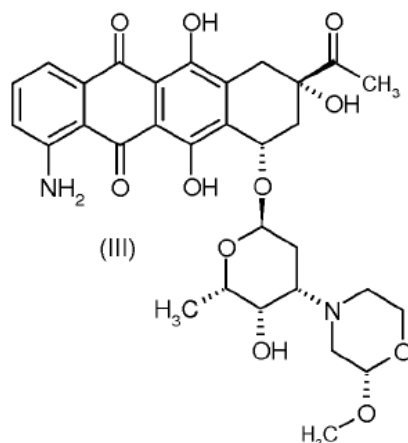
(8S,10S)-8-acetil-1-amino-6,8,11-trihidroxi-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona [(I)] (comp. 4)

[R1 = NH₂-, R2 = CH₃CO-, R3 = CH₃O-]



5 Etapa A1

(1S,3S)-3-acetil-10-amino-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetraceno-1-il-2,3,6-tridesoxi-3-[[[(2S)-2-metoximorfolin-4-il]- α -L-*lixo*-hexopiranósido [(III)]



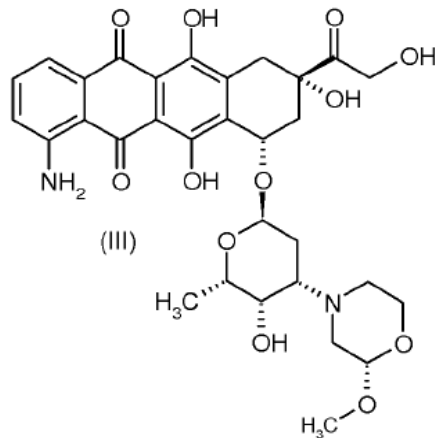
10 (1S,3S)-3-acetil-10-amino-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetraceno-1-il-3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-*lixo*-hexopiranósido (165,0 mg, 0,322 mmol) [preparado como se indica abajo en el Ejemplo 3] se disolvió en DMF seco (3,0 mL); se añadió una solución de diiso-propiletilamina (221 mg, 1,71 mmol) en DMF seco (3 mL) y una solución de (1S)-2-yodo-1-(2-yodoetoxi)-1-metoxietano (IIa) (2,0 g, 5,64 mmol) en DMF seco (10 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 48 horas, hasta que no se pudo detectar material de partida (análisis HPLC). La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM y se lavó con agua. Las fases orgánicas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se evaporó y el residuo se purificó mediante cromatografía flash (eluyente : EtOH/DCM; 0,2/9,8) en gel de sílice (230-400 mesh), obteniéndose el producto deseado (105,0 mg, sólido rojo).

ESI MS: m/z 613(MH⁺)

20 ¹H NMR (500 MHz, CH₃CN-d₃) δ ppm 1,22 - 1,28 (m, 3 H) 1,65 - 1,83 (m, 2 H) 2,30 - 2,36 (m, 4 H) 2,40 (cid, J=11,22, 4,94 Hz, 3 H) 2,46 - 2,54 (m, 2 H) 2,87 - 2,96 (m, 1 H) 3,04 - 3,11 (m, 1 H) 3,32 (s, 3 H) 3,50 (ddd, J=11,34, 6,51, 2,83 Hz, 1 H) 3,65 (br. s., 1 H) 3,77 - 3,89 (m, 1 H) 4,04 (d, J=6,51 Hz, 1 H) 4,44 (dd, J=4,63, 2,41 Hz, 1 H) 5,16 (d, J=1,99 Hz, 1 H) 5,43 - 5,47 (m, 1 H) 7,12 - 7,16 (m, 1 H) 7,24 (br. s., 1 H) 7,50 - 7,55 (m, 1 H) 7,58 - 7,61 (m, 1 H)

Mediante un procedimiento análogo se preparan los compuestos siguientes:

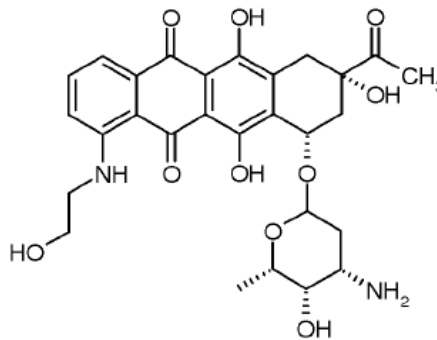
25 (1S,3S)-10-amino-3,5,12-trihidroxi-3-(hidroxiacetil)-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetraceno-1-il 2,3,6-tridesoxi-3-[[[(2S)-2-metoximorfolin-4-il]- α -L-*lixo*-hexopiranósido



ESI MS: m/z 629(MH^+)

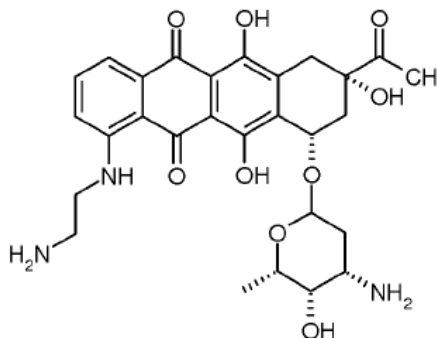
Análogamente, usando el material de partida adecuado, se preparan los compuestos siguientes:

5 (1S,3S)-3-acetil-3,5,12-trihidroxi-10-[(2-hidroxi-etil)amino]-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracén-1-il-3-amino-2,3,6-tridesoxi-L-*lixo*-hexopiranosido



ESI MS: m/z 557(MH^+)

(1S,3S)-3-acetil-10-[(2-aminoetil)amino]-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracén-1-il-3-amino-2,3,6-tridesoxi-L-*lixo*-hexopiranosido

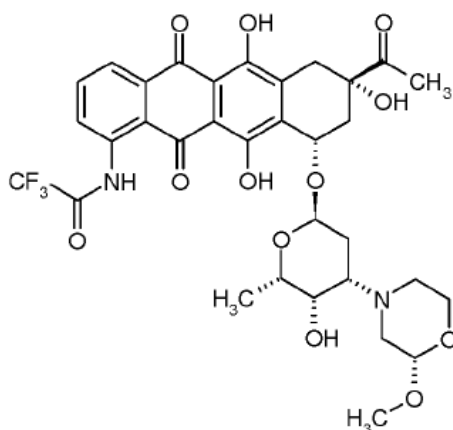


10

ESI MS: m/z 556(MH^+)

Protección

N-[(8S,10S)-8-acetil-6,8,11-trihidroxi-5,12-dioxo-10-((2,3,6-tridesoxi-3-[(2S)-2-metoximorfolin-4-il]-L-*lixo*-hexopiranosil)oxi)-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetracén-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida



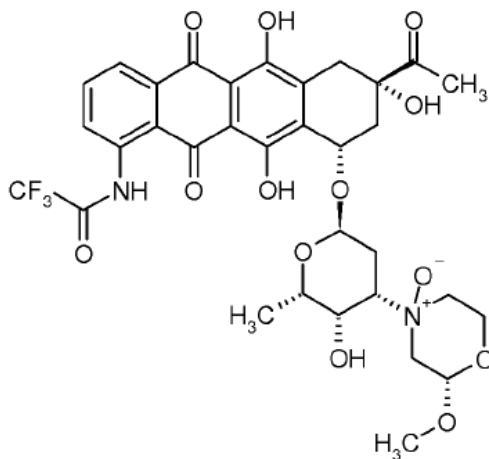
(1S,3S)-3-acetil-10-amino-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracen-1-il 2,3,6-tridesoxi-3-[(2S)-2-metoximorfolin-4-il]-α-L-lixo-hexopiranósido [(III)] (80,0 mg, 0,130 mmol) se disolvió en DCM seco (11 mL) y se añadió anhídrido trifluoroacético (273,0 mg, 1,3 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 30 minutos, hasta que no se pudo detectar material de partida (análisis HPLC). La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 X 10 mL), y después con agua (1 X 10 mL). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄, el disolvente se evaporó al vacío y el residuo así obtenido se trató con MeOH (10 mL) a temperatura ambiente durante 15 minutos, y después se evaporó al vacío obteniéndose el producto deseado (77,0 mg, cera roja).

ESI MS: m/z 709 (MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, CH₃CN-*d*₃) δ ppm 1,25 (d, J=6,59 Hz, 3 H) 1,76 (cid, J=8,68, 2,61 Hz, 2 H) 2,27 - 2,45 (m, 8 H) 2,52 (t, J=10,99 Hz, 2 H) 2,96 - 3,03 (m, 1 H) 3,08 - 3,15 (m, 1 H) 3,30 - 3,33 (m, 3 H) 3,50 (ddd, J=11,27, 6,57, 2,61 Hz, 1 H) 3,66 (br. s., 1 H) 3,79 - 3,87 (m, 1 H) 4,05 (q, J=6,62 Hz, 1 H) 4,44 (dd, J=4,70, 2,35 Hz, 1 H) 5,17 (d, J=2,27 Hz, 1 H) 5,45 (s, 1 H) 7,97 (t, J=8,15 Hz, 1 H) 8,24 (d, J=7,50 Hz, 1 H) 8,99 (d, J=8,18 Hz, 1 H)

15 EtapaB3 (A6a)

N-[(8S,10S)-8-acetil-6,8,11-trihidroxi-5,12-dioxo-10-((3ξ)-2,3,6-tridesoxi-3-[(2S)-2-metoxi-4-oxidomorfolin-4-il]-α-L-treo-hexopiranosil)oxi)-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetracen-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida [(XX)]



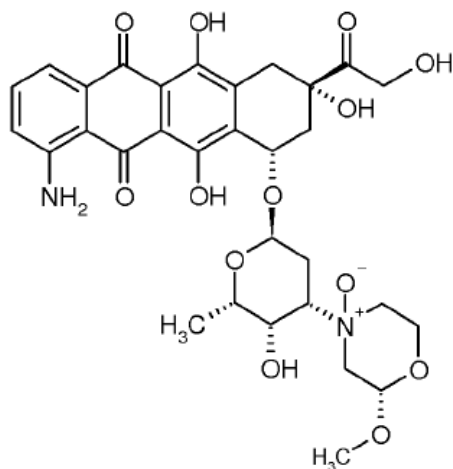
N-[(8S,10S)-8-acetil-6,8,11-trihidroxi-5,12-dioxo-10-((2,3,6-tridesoxi-3-[(2S)-2-metoximorfolin-4-il]-α-L-lixo-hexopiranosil)oxi)-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetracen-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (72,0 mg, 0,102 mmol) se disolvió en DCM (6,4 mL). La solución se trató con solución 0,1M de DMDO en acetona (1,7 mL) a temperatura ambiente durante 30 minutos, hasta que no se pudo detectar material de partida (análisis HPLC). La mezcla de reacción se concentró a sequedad al vacío, obteniéndose el intermedio deseado (cera roja, 73,0 mg).

ESI MS: m/z 725 (MH⁺)

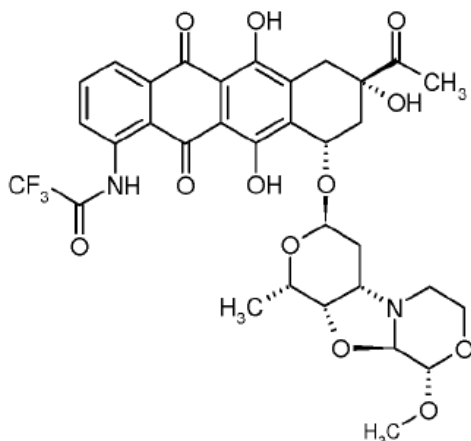
¹H RMN (500 MHz, CH₃CN-*d*₃) δ ppm 1,23 (d, J=6,51 Hz, 3 H) 2,32 - 2,39 (m, 4 H) 2,57 (d, J=4,54 Hz, 1 H) 2,74 (d, J=11,65 Hz, 1 H) 2,96 - 3,02 (m, 1 H) 3,08 - 3,15 (m, 1 H) 3,25 - 3,45 (m, 7 H) 3,57 (br. s., 1 H) 3,92 (d, J=12,79 Hz, 1 H) 4,04 (d, J=6,88 Hz, 1 H) 4,18 (s, 1 H) 4,21 - 4,28 (m, 1 H) 4,92 (dd, J=8,21, 2,08 Hz, 1 H) 5,19 (d, J=2,19 Hz, 1 H) 5,61 (d, J=3,71 Hz, 1 H) 7,97 (t, J=8,10 Hz, 1 H) 8,23 (d, J=7,64 Hz, 1 H) 8,98 (d, J=8,32 Hz, 1 H)

Mediante un procedimiento análogo se preparan los compuestos siguientes:

30 (1S,3S)-10-amino-3,5,12-trihidroxi-3-(hidroxiacetil)-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracen-1-il (3ξ)-2,3,6-tridesoxi-

3-[(2S)-2-metoxi-4-oxidomorfolin-4-il]- α -L-treo-hexopiranosido [(XX)]ESI MS: m/z 645(MH⁺)Etapas B3 (A6b)

- 5 N-[(8S,10S)-8-acetil-6,8,11-trihidroxi-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-5,12-dioxo-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetracen-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida



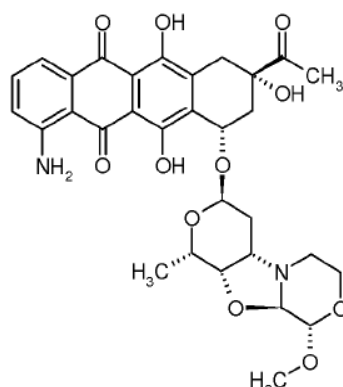
- 10 A una solución del compuesto N-[(8S,10S)-8-acetil-6,8,11-trihidroxi-5,12-dioxo-10-[[[(3 ξ)-2,3,6-tridesoxi-3-[(2S)-2-metoxi-4-oxidomorfolin-4-il]- α -L-treo-hexopiranosil]oxi]-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetracen-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida [(XX)] (60,0 mg, 0,083 mmol) en 13 mL de CH₃CN seco, se añadió K₂CO₃ (34,4 mg, 0,249 mmol) y cloruro de cianuro (30,6 mg, 0,166 mmol). La mezcla de reacción se agitó vigorosamente durante 15 min hasta que no se pudo detectar material de partida. Después se añadió una solución de 3-amino-1,2-propanodiol (45,3 mg, 0,5 mmol) en agua (0,22 mL) a la mezcla de reacción y la fase acuosa se extrajo con DCM (4 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío. El crudo se purificó mediante columna de cromatografía flash (AcOEt/tolueno; 4/6) en gel de sílice (230-400 mesh), obteniéndose 12,0 mg del compuesto del título como un sólido rojo.

ESI MS: m/z 707 (MH⁺)

- 20 ¹H RMN (500 MHz, CH₃CN-d₃) δ ppm 1,29 (d, J=6,58 Hz, 4 H) 1,70 (d, J=15,21 Hz, 1 H) 1,90 (d, J=15,59 Hz, 2 H) 2,04 - 2,08 (m, 2 H) 2,45 (d, J=14,98 Hz, 1 H) 2,69 - 2,76 (m, 1 H) 2,77 - 2,83 (m, 1 H) 2,97 (s, 1 H) 3,08 - 3,14 (m, 2 H) 3,38 (s, 4 H) 3,45 (d, J=6,88 Hz, 2 H) 3,56 (d, J=5,22 Hz, 2 H) 3,74 (s, 1 H) 4,04 (d, J=1,89 Hz, 2 H) 4,09 (d, J=6,88 Hz, 1 H) 4,26 (d, J=2,72 Hz, 1 H) 4,52 - 4,54 (m, 2 H) 5,22 (br. s., 1 H) 5,36 (t, J=5,60 Hz, 1 H) 7,98 (t, J=8,06 Hz, 1 H) 8,26 (d, J=7,87 Hz, 1 H) 9,00 (d, J=8,10 Hz, 1 H)

Desprotección

- 25 El compuesto del título (comp.4)



El intermedio N-[(8S,10S)-8-acetil-6,8,11-trihidroxi-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-5,12-dioxo-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetraceno-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (4,8 mg, 0,00679 mmol) se enfrió a 0°C y se añadió solución acuosa de NaOH 0,1 N (0,5 mL).

- 5 Después la mezcla de reacción se agitó en la oscuridad a 0°C durante 15 min, hasta que no se pudo detectar material de partida. La mezcla de reacción se diluyó entonces con H₂O y se extrajo con DCM (4 x 5 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con solución acuosa saturada de NaCl (1 X 10 mL), se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron y se evaporaron al vacío, obteniéndose 4,0 mg del compuesto del título como sólido rojo.

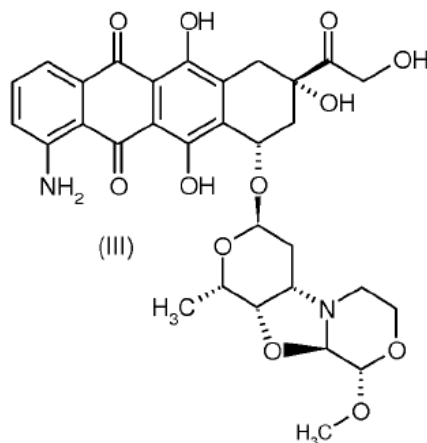
ESI MS: m/z 611 (MH⁺)

- 10 ¹H RMN (500 MHz, CH₃CN-*d*₃) δ ppm 1,70 (dt, J=15,06, 5,82 Hz, 2 H) 1,87 (dt, J=15,17, 5,54 Hz, 1 H) 2,34 (s, 3 H) 2,43 (d, J=14,41 Hz, 1 H) 2,68 - 2,81 (m, 2 H) 2,91 - 2,96 (m, 1 H) 3,07 (d, J=18,66 Hz, 1 H) 3,37 (s, 3 H) 3,44 (q, J=5,87 Hz, 1 H) 3,51 - 3,61 (m, 2 H) 3,74 (ddd, J=11,63, 8,25, 2,96 Hz, 1 H) 4,01 - 4,04 (m, 1 H) 4,06 - 4,13 (m, 1 H) 4,26 (d, J=2,66 Hz, 1 H) 4,54 (d, J=2,58 Hz, 1 H) 5,21 (br. s., 1 H) 5,37 (t, J=5,61 Hz, 1 H) 7,16 (d, J=8,57 Hz, 1 H) 7,54 (t, J=7,89 Hz, 1 H) 7,62 (d, J=7,06 Hz, 1 H)

- 15 Análogamente, usando el material de partida adecuado, se prepara el compuesto siguiente:

(8S,10S)-1-amino-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona (comp. 3)

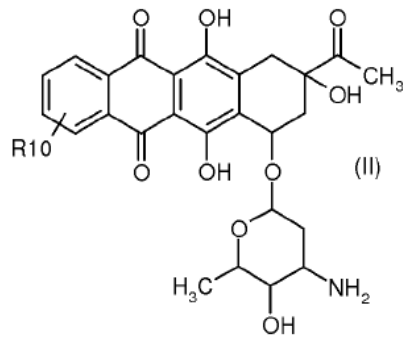
[R1 = NH₂-, R2 = HOCH₂CO-, R3 = CH₃O-]



- 20 ESI MS: m/z 627 (MH⁺)

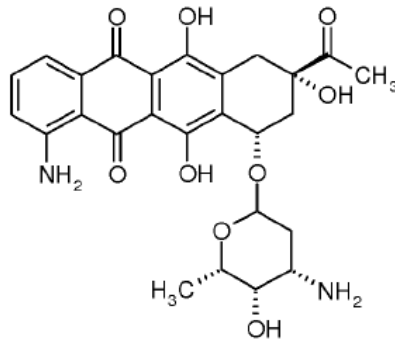
Ejemplo 3

Preparación de los intermedios de fórmula (II)

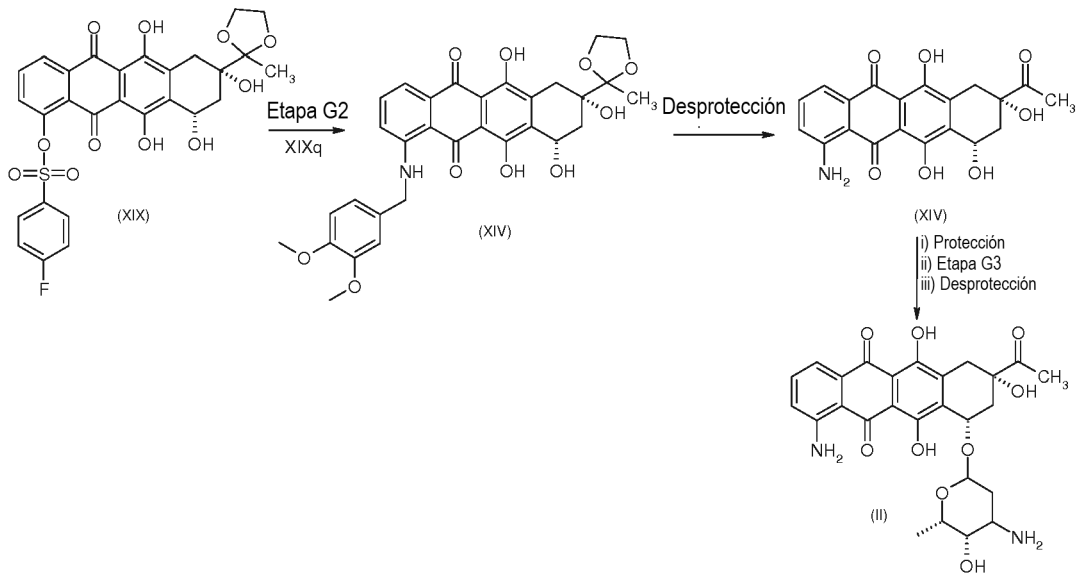


Etapa G2. Desprotección, Protección, Etapa G3. Desprotección

Síntesis de (1S,3S)-3-acetil-10-amino-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetraceno-1-il 3-amino-2,3,6-tridesoxi-L-lixo-hexopiranosido

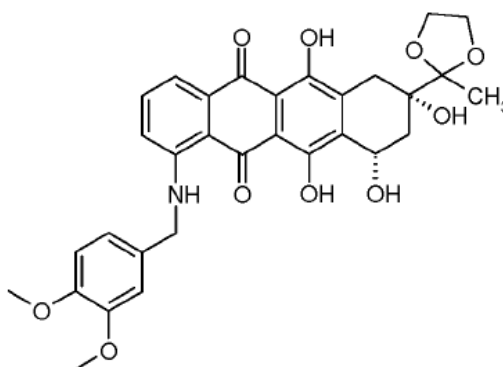


5



Etapa G2

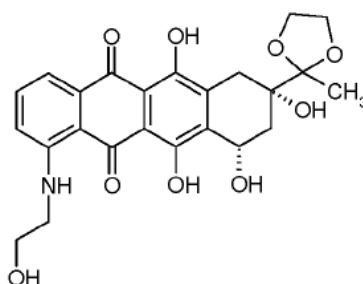
10 Síntesis del intermedio(8S,10S)-1-[(3,4-dimetoxibenzil)amino]-6,8,10,11-tetrahidroxi-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona (XIV)



5 A una solución de (8S,10S)-6,8,10,11-tetrahidroxi-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-5,12-dioxo-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetraceno-1-il 4-fluorobencenosulfonato (400 mg, 0,682 mmol) [preparado como se indica en el documento GB2215332] en THF (10mL), se añadió 3-4 dimetoxibenzilamina (0,532 mg, 3,1 mmol). La solución se calentó a 60°C y se agitó durante 24 horas en la oscuridad. Después el disolvente se eliminó parcialmente al vacío, se recogió por filtración el precipitado violeta oscuro, se lavó con THF (3 mL) y después con Et₂O (10 mL). Finalmente el sólido se secó en el horno al vacío a 30°C para rendir el intermedio del título (188 mg, y = 48%).

Análogamente, usando las aminas adecuadas, se preparan los compuestos siguientes:

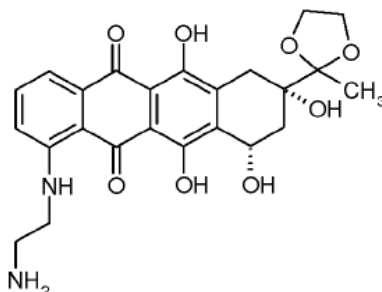
10 (8S,10S)-6,8,10,11-tetrahidroxi-1-[(2-hidroxi)etil]amino]-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona



ESI MS: m/z 472(MH⁺)

15 ¹H RMN (499,75 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1,33 (s, 3 H), 1,82 (dd, J = 14,3, 4,3 Hz, 1 H), 2,20 (d, J = 14,3 Hz, 1 H), 2,67 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 3,10 (d, J = 18,7 Hz, 1 H), 3,45-3,49 (m, 2 H), 3,68-3,72 (m, 2 H), 3,92 - 4,01 (m, 4 H), 5,00 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,05-5,11 (m, 1 H), 5,35 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 6,8 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,7, 6,8 Hz, 1 H), 9,61 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 13,52 (br. s., 1 H), 13,74 (br. s., 1 H)

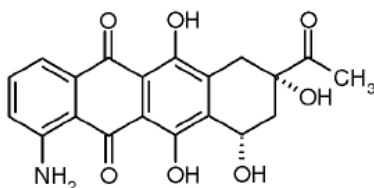
(8S,10S)-1-[(2-amino)etil]amino]-6,8,10,11-tetrahidroxi-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona



20 ESI MS: m/z 471(MH⁺)

Desprotección

Síntesis del intermedio (8S,10S)-8-acetil-1-amino-6,8,10,11-tetrahidroxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona (XIV)



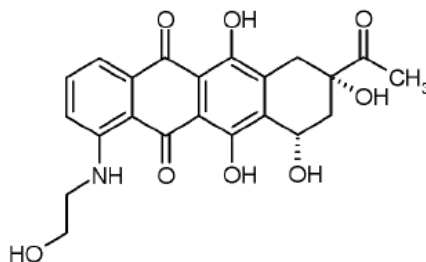
A ácido trifluoroacético frío (2 mL), se añadieron (8S,10S)-1-[(3,4-dimetoxybenzil)amino]-6,8,10,11-tetrahidroxi-8-(2-metil-1,3-dioxolan-2-il)-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona (133 mg, 0,230 mmol) y 2 gotas de anisol. La solución se agitó a 5°C durante 20 min y después a temperatura ambiente durante 2 horas hasta que no se pudo detectar material de partida. La mezcla de reacción se diluyó con agua (5 mL), se neutralizó con solución de NaHCO₃, después se extrajo la fase acuosa con DCM(3 x 50 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron, el disolvente se evaporó al vacío a 30°C para rendir el intermedio deseado (82 mg, y = 93%).

ESI MS: m/z 384(MH⁺)

¹H RMN (400,5 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,99 (dd, J = 14,4, 4,6 Hz, 1 H), 2,13 - 2,19 (m, 1 H), 2,30 (s, 3 H), 2,88 - 2,95 (m, 1 H), 2,98 - 3,05 (m, 1 H), 5,07 (m, 1 H), 5,29 (br. s., 1 H), 6,07 (s, 1 H), 7,24 (dd, J = 8,3, 1,1 Hz, 1 H), 7,51 (dd, J = 7,3, 1,1 Hz, 1 H), 7,55 - 7,60 (m, 1 H), 8,05 (br. s., 2 H), 13,49 (br. s., 1 H), 13,85 (br. s., 1 H)

Análogamente, usando el material de partida adecuado, se prepararon los compuestos siguientes:

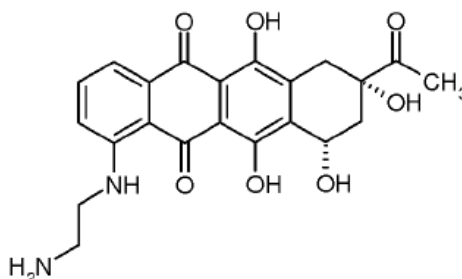
(8S,10S)-8-acetil-6,8,10,11-tetrahidroxi-1-[(2-hidroxietil)amino]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona



ESI MS: m/z 428(MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,98 (dd, J = 14,2, 4,6 Hz, 1 H), 2,16 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,88 - 2,94 (m, 1 H), 2,98 - 3,04 (m, 1 H), 3,46-3,49 (m, 2 H), 3,68-3,72 (m, 2 H), 5,01 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 5,05-5,10 (m, 1 H), 5,30 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,56 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,7, 7,1 Hz, 1 H), 9,62 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 13,47 (br. s., 1 H), 13,76 (br. s., 1 H)

(8S,10S)-8-acetil-1-[(2-aminoetil)amino]-6,8,10,11-tetrahidroxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona

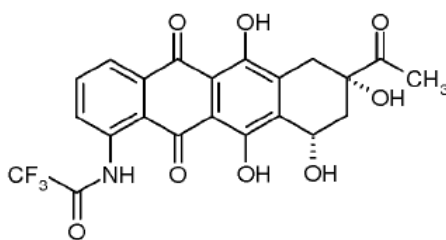


ESI MS: m/z 427(MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,97 (dd, J = 14,2, 4,6 Hz, 1 H), 2,14 (d, J = 14,2 Hz, 1 H), 2,31 (s, 3 H), 2,88 - 2,94 (m, 1 H), 2,98 - 3,04 (m, 1 H), 3,05-3,22 (m, 4 H), 5,05-5,10 (m, 1 H), 5,30 (d, J = 6,7 Hz, 1 H), 6,10 (s, 1 H), 7,35 (d, J = 8,7 Hz, 1 H), 7,54 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 7,70 (dd, J = 8,7, 7,1 Hz, 1 H), 9,60 (t, J = 5,1 Hz, 1 H), 13,46 (br. s., 1 H), 13,76 (br. s., 1 H)

Protección

Síntesis del intermedio N-[(8S,10S)-8-acetil-6,8,10,11-tetrahidroxi-5,12-dioxo-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetraceno-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida



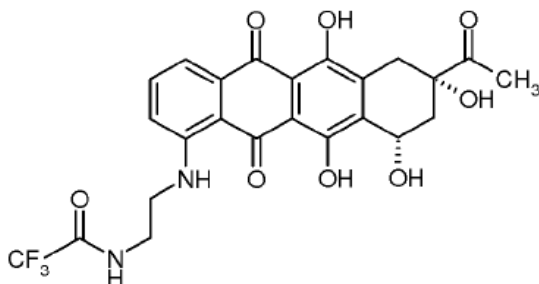
El intermedio (8S,10S)-8-acetil-1-amino-6,8,10,11-tetrahidroxi-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona (600,0 mg, 1,56 mmol) se disolvió en DCM seco (120 mL) y se añadió anhídrido trifluoroacético (1,2 mL). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente en la oscuridad durante 5 minutos, hasta que no se pudo detectar material de partida (análisis HPLC). La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM (100 mL) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (3 X 100 mL), y después con agua (1 X 100 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ anhidro, y el disolvente se evaporó al vacío. El residuo así obtenido se purificó por cromatografía flash (eluyente CH₃COCH₃/DCM; 0,3/9,7) en gel de sílice (230-400 mesh) obteniéndose el producto deseado (494,1 mg, sólido rojo).

ESI MS: m/z 480(MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, CH₃Cl₃-d) δ ppm 2,22 (dd, J=14,5, 4,9 Hz, 1 H), 2,36 - 2,41 (m, 1 H), 2,45 (s, 3 H), 3,01 (d, J=18,7 Hz, 1 H), 3,23 (dd, J=18,7, 2,2 Hz, 1 H), 3,81 (d, J=5,2 Hz, 1 H), 4,54 (s, 1 H), 5,35 (m, 1 H), 7,93 (dd, J=8,4, 7,7 Hz, 1 H), 8,29 (dd, J=7,7, 1,1 Hz, 1 H), 9,12 (dd, J=8,4, 1,1 Hz, 1 H), 13,29 (br.s., 1 H), 13,29 (s, 1H), 13,46 (s, 1H).

Análogamente, usando el material de partida adecuado, se prepararon los compuestos siguientes:

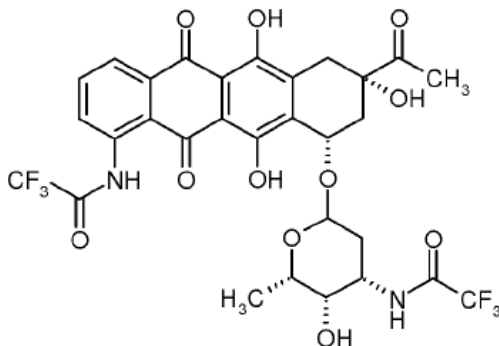
N-(2-[[[(8S,10S)-8-acetil-6,8,10,11-tetrahidroxi-5,12-dioxo-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetraceno-1-il]amino]etil]-2,2,2-trifluoroacetamida



ESI MS: 523(MH⁺)

Etapa G3

Síntesis de N-[[[(8S,10S)-8-acetil-6,8,11-trihidroxi-5,12-dioxo-10-((2,3,6-tridesoxi-3-[(trifluoroacetyl)amino]-L-*lixo*-hexopiranosil)oxi)-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetraceno-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida



En un balón redondo de tres bocas seco bajo atmósfera de argón, el intermedio N-[[[(8S,10S)-8-acetil-6,8,10,11-tetrahidroxi-5,12-dioxo-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetraceno-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (480,0 mg, 1,0 mmol) se disolvió en DCM seco (110 mL), y se añadieron tamices moleculares pulverizados (4 Å, 20,0 mg). La mezcla de reacción se enfrió a 10°C; se añadieron simultáneamente la solución de trifluorometanosulfonato de plata (334,0 mg, 1,3 mmol) en Et₂O seco (15 mL) y la solución de cloruro de 2,3,6-trideoxi-4-O-(trifluoroacetyl)-3-[(trifluoroacetyl)amino]-δ-L-*lixo*-hexopiranosilo (511,4 mg, 1,43 mmol) en DCM seco (15 mL). La mezcla de reacción se agitó a 10°C en la oscuridad durante 45 minutos, hasta que no se pudo detectar material de partida (análisis

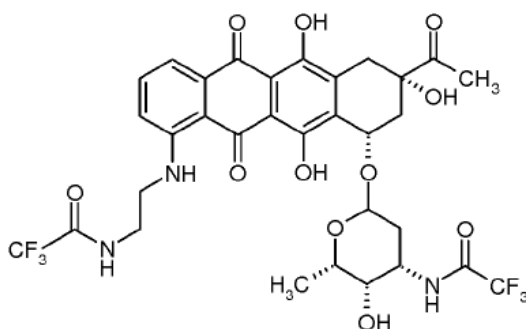
HPLC). Se añadió la solución acuosa saturada de NaHCO₃ (50 mL) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos, y después se filtró a través de un lecho de celite. La fase orgánica se separó, se lavó con agua y se secó en Na₂SO₄ anhidro. El disolvente se eliminó al vacío y el residuo así obtenido se enfrió a 0°C y se trató con MeOH (20 mL) y NaHCO₃ sólido durante 15 minutos. El disolvente se evaporó al vacío y el residuo se purificó por cromatografía flash (eluyente : CH₃COCH₃/DCM; 0,5/9,5) en gel de sílice (230-400 mesh) obteniéndose el producto deseado (320,0 mg, sólido rojo).

ESI MS: m/z 705(MH⁺)

¹H RMN (500 MHz, CH₃CN-*d*₃) δ ppm 1,22 (d, J=6,47 Hz, 3 H) 1,77 (dd, J=13,18, 4,64 Hz, 1 H) 2,00 (td, J=13,15,3,97 Hz, 1 H) 2,10 (d, J=10,13 Hz, 1 H) 2,33 – 2,35 (m, 1 H) 2,87 – 3,00 (m, 1 H) 3,01 – 3,13 (m, 1 H) 3,22 (br. s., 1 H) 3,61 (br. s., 1 H) 4,09 - 4,16 (m, 1 H) 4,22 (q, J=6,47 Hz, 1 H) 4,29 (s, 1 H) 5,10 (br. s., 1 H) 5,40 (d, J=3,54 Hz, 1 H) 7,32 (d, J=7,81 Hz, 1 H) 7,89 (t, J=7,63 Hz, 1 H) 8,11 (d, J=7,08 Hz, 1 H) 8,89 (d, J=8,30 Hz, 1 H) 13,08 (br. s., 2 H)

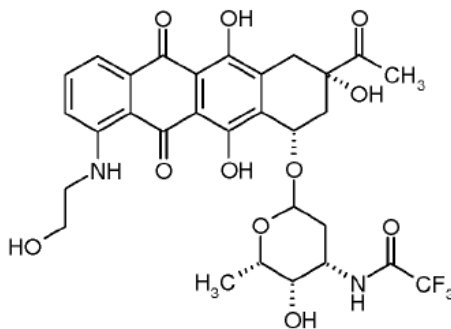
Análogamente, usando el material de partida adecuado, se prepararon los compuestos siguientes:

N-(2-[(8S,10S)-8-acetil-6,8,11-trihidroxi-5,12-dioxo-10-((2,3,6-tridesoxi-3-[(trifluoroacetil)amino]-L-lixo-hexopiranosil)oxi)-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetracen-1-il]amino)etil)-2,2,2-trifluoroacetamida



ESI MS: m/z 748(MH⁺)

(1S,3S)-3-acetil-3,5,12-trihidroxi-10-[(2-hidroxi)etil]amino]-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracen-1-il-2,3,6-tridesoxi-3-[(trifluoroacetil)amino]-L-lixo-hexopiranosido



ESI MS: m/z 653(MH⁺)

Desprotección

El compuesto del título (II)

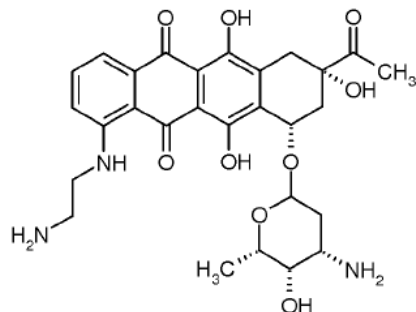
El intermedio N-[(8S,10S)-8-acetil-6,8,11-trihidroxi-5,12-dioxo-10-((2,3,6-tridesoxi-3-[(trifluoroacetil)amino]-α-L-lixo-hexopiranosil)oxi)-5,7,8,9,10,12-hexahidrotetracen-1-il]-2,2,2-trifluoroacetamida (340,2 mg, 0,432 mmol) se enfrió a 0°C bajo argón y se trató con solución acuosa de NaOH 0,1 N (12 mL). La mezcla de reacción se agitó en la oscuridad a 0°C durante 1 hora, hasta que no se pudo detectar material de partida (análisis HPLC). La mezcla de reacción se diluyó entonces con DCM (50 mL), se lavó con solución acuosa de NaHCO₃ (3 X 30 mL), después con agua (1 X 30 mL) y finalmente con solución saturada de NaCl (1 X 30 mL). La fase orgánica se secó en Na₂SO₄ anhidro, el disolvente se eliminó al vacío obteniéndose el producto deseado (180,0 mg, sólido rojo).

ESI MS: m/z 513(MH⁺)

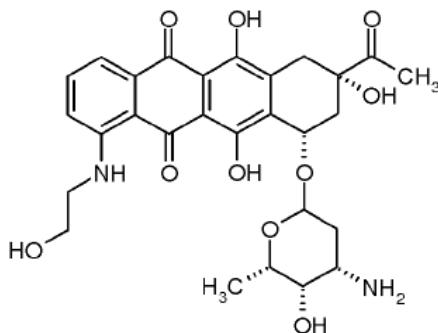
¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm 1,14 (d, J=6,52 Hz, 2 H) 1,47 (cid, J=12,61, 4,33 Hz, 1 H) 1,60 (d, J=3,30 Hz, 1H) 2,06 - 2,21 (m, 2 H) 2,24 - 2,27 (m, 3 H) 2,86 (d, J=12,58 Hz, 1 H) 2,88 - 3,01 (m, 2 H) 3,28 (br. s., 1 H) 4,09 (d, J=6,29 Hz, 1 H) 4,45 (br. s., 1 H) 4,94 (t, J=4,22 Hz, 1 H) 5,19 (d, J=3,53 Hz, 1 H) 5,44 (s, 1 H) 7,24 (d, J=8,28 Hz, 1H) 7,50 (d, J=7,13 Hz, 1 H) 7,51 - 7,52 (m, 0 H) 7,55 - 7,59 (m, 1 H) 8,06 (br. s., 2 H)

Análogamente, usando el material de partida adecuado, se prepararon los compuestos siguientes:

(1S,3S)-3-acetil-10-[(2-aminoetil)amino]-3,5,12-trihidroxi-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracen-1-il 3-amino-2,3,6-tridesoxi-L-*lixo*-hexopiranosido



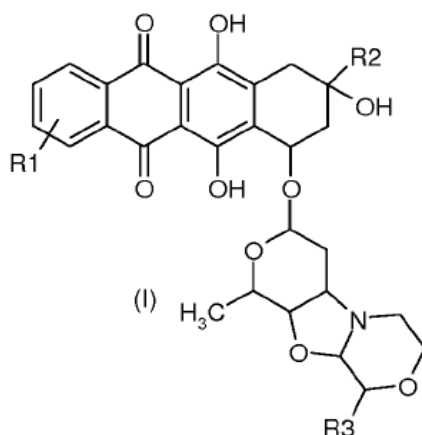
- 5 ESI MS: m/z 556(MH^+)
 (1S,3S)-3-acetil-3,5,12-trihidroxi-10-[(2-hidroxietil)amino]-6,11-dioxo-1,2,3,4,6,11-hexahidrotetracen-1-il 3-amino-2,3,6-tridesoxi-L-*lixo*-hexopiranosido



ESI MS: m/z 557(MH^+)

REIVINDICACIONES

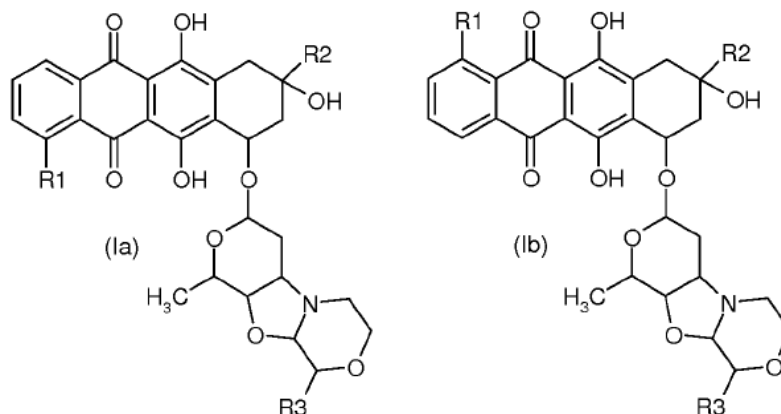
1. Un compuesto de fórmula (I)



donde:

- 5 R1 es NR4R5, donde uno de R4 o R5 es hidrógeno y el otro es hidrógeno o un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₆, alquilo NR7R8-C₁-C₆, alquilo R6O-C₁-C₆, alquilcarbonilo R7R8N-C₁-C₆, alquilcarbonilo R6O-C₁-C₆, alquilaminocarbonilo R7R8N-C₁-C₆, alquilaminocarbonilo R6O-C₁-C₆, alcoxicarbonilo R7R8N-C₁-C₆, y alcoxicarbonilo R6O-C₁-C₆;
- R2 es COR⁹;
- 10 R3 es hidrógeno o un alcoxi C₁-C₄ lineal o ramificado;
- R6, R7 y R8 son independientemente hidrógeno o un alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, de cadena lineal o ramificada;
- R9 es un grupo seleccionado entre
- 15 alquilo C₁-C₄ lineal o ramificado y alquilo R6O-C₁-C₄;
- o sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. Un compuesto de fórmula (Ia) o (Ib), de acuerdo con la reivindicación 1:



3. Un compuesto de fórmula (Ia), de acuerdo con la reivindicación 2.

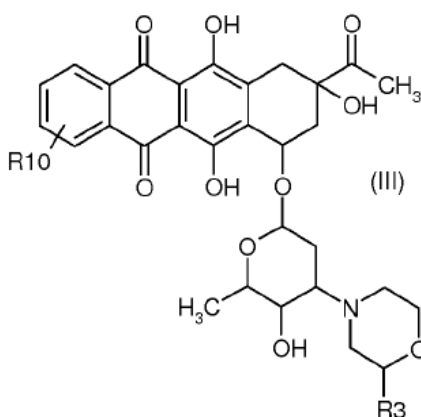
20 4. Un compuesto de fórmula (Ia), de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, el cual se selecciona del grupo consistente en:

- 25 (8S,10S)-1-amino-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona,
- (8S,10S)-8-acetil-1-amino-6,8,11-trihidroxi-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano [4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona,
- (8S,10S)-8-acetil-6,8,11-trihidroxi-1-[(2-hidroxietil)amino]-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona,
- (8S,10S)-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-[(2-hidroxietil)amino]-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-metiloctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi]-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona,
- (8S,10S)-8-acetil-1-[(2-aminoetil)amino]-6,8,11-trihidroxi-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-

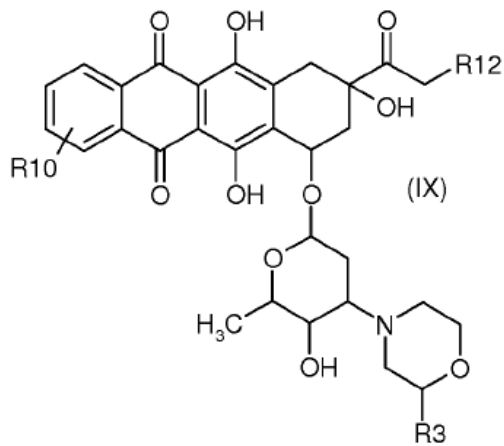
metilooctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi)-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona,
 y
 (8S,10S)-1-[(2-aminoetil)amino]-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-10-[[[(1S,3R,4aS,9S,9aR,10aS)-9-metoxi-1-
 metilooctahidro-1H-pirano[4',3':4,5][1,3]oxazolo[2,3-c][1,4]oxazin-3-il]oxi)-7,8,9,10-tetrahidrotetraceno-5,12-diona.

- 5 5. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y al menos un excipiente, portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, que comprende uno o varios agentes quimioterapéuticos.
- 10 7. Un producto que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se define en la reivindicación 1, y uno o varios agentes quimioterapéuticos, como una preparación combinada para el uso simultáneo, separado o secuencial en la terapia contra el cáncer.
8. Un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, para el uso como un medicamento.
- 15 9. Un compuesto de fórmula (I), como se define en la reivindicación 1, para el uso en un método para tratar el cáncer.
10. El compuesto de fórmula (I) para el uso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado porque** el cáncer se selecciona del grupo consistente en carcinomas, incluyendo cáncer de vejiga, mama, colon, riñón, hígado, pulmón, incluyendo cáncer de pulmón de células pequeñas, esófago, vesícula, ovario, páncreas, estómago, cerviz, tiroides, próstata, y piel, incluyendo carcinoma de células escamosas; tumores hematopoyéticos de linaje linfático, incluyendo leucemia, leucemia linfocítica aguda, leucemia linfoblástica aguda, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfoma de células pilosas y linfoma de Burkitt; tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, incluyendo leucemia mielogénica aguda y crónica, síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica; tumores de origen mesenquimal, incluyendo fibrosarcoma y rhabdomiosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, incluyendo astrocitoma, neuroblastoma, glioma y schwannoma; y otros tumores, incluyendo melanoma, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentoso, queratoxantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi y mesotelioma.
- 25 11. Un proceso para la preparación de un compuesto de fórmula (I) como se define en la reivindicación 1, el cual comprende:

30 primero, la reacción del compuesto de fórmula (III)

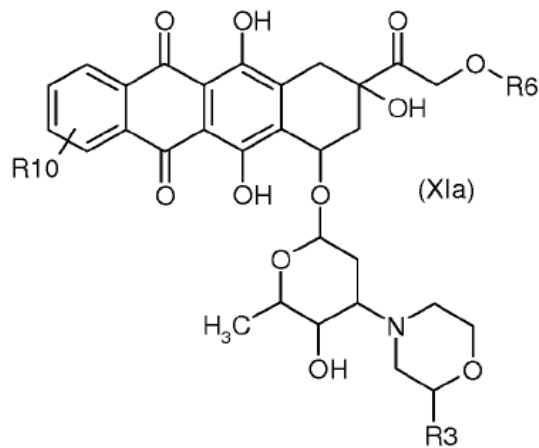


35 donde R3 es como se define en la reivindicación 1, y R10 es R1 o un grupo de fórmula NR₁₉R₂₀, donde R₁₉ y R₂₀ son independientemente un grupo protector de nitrógeno apropiado, o uno de R₁₉ o R₂₀ es hidrógeno y el otro es un grupo protector de nitrógeno apropiado, y R1 es como se define en la reivindicación 1;
 o
 el compuesto de fórmula (IX)



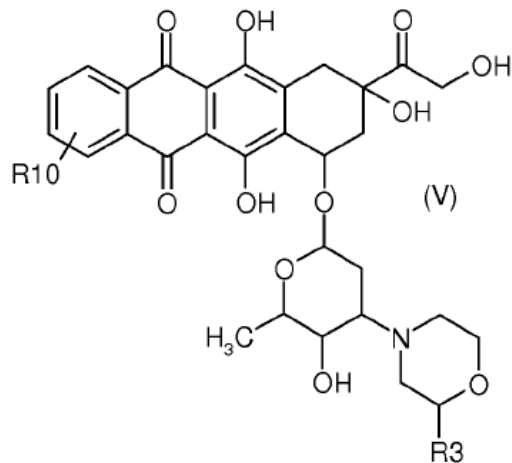
donde R3 y R10 son como se define arriba, y R12 es un grupo seleccionado entre alquilo C₁-C₃ lineal o ramificado y alquilo R6O-C₁-C₃, donde R6 es como se define en la reivindicación 1;

5 o el compuesto de fórmula (XIa)



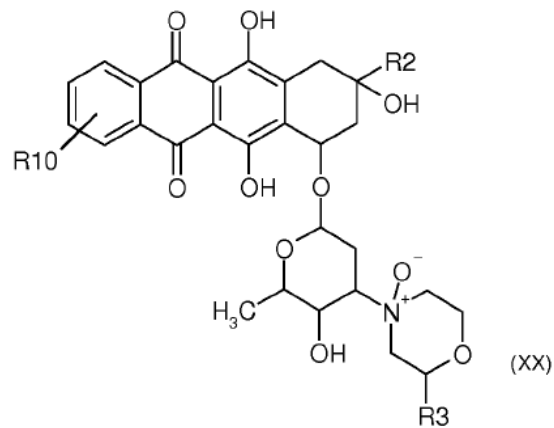
donde R3, R6 y R10 son como se define arriba;

10 o el compuesto de fórmula (V)



donde R3 y R10 son como se define arriba;
con DMDO;

después,
se trata el compuesto resultante de fórmula (XX)



- 5 donde R3 y R2 son como se define en la reivindicación 1, y R10 es como se define arriba, con cloruro cianúrico o con una sal de hierro (II), y finalmente, si se desea eliminando el/los grupo/s protector/es para obtener un compuesto de fórmula (I) como se define arriba, opcionalmente convirtiendo un primer compuesto de fórmula (I) en un segundo compuesto de fórmula (I) mediante reacciones químicas conocidas; y/o, si se desea, convirtiendo dicho compuesto de fórmula (I) en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo o convirtiendo una sal en un compuesto libre de fórmula (I).