

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 810 857**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 495/14 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)
A61K 31/4725 (2006.01)
A61K 31/4709 (2006.01)
A61P 39/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.06.2016 PCT/SG2016/050269**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **15.12.2016 WO16200339**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.06.2016 E 16807930 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.06.2020 EP 3307724**

54 Título: **Derivados de z)-2-(1h-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo y compuestos relacionados con actividad inhibitoria de lisosoma y antimetabólica para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas**

30 Prioridad:

12.06.2015 SG 10201504656U

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.03.2021

73 Titular/es:

**NATIONAL UNIVERSITY OF SINGAPORE
 (100.0%)
 21 Lower Kent Ridge Road
 Singapore 119077, SG**

72 Inventor/es:

**LEE, SANG HYUN;
 DYMCK, BRIAN WILLIAM;
 KITAGAWA, MAYUMI y
 SEE, CHENG SHANG**

74 Agente/Representante:

FLORES DREOSTI, Lucas

ES 2 810 857 T3

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de z)-2-(1h-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo y compuestos relacionados con actividad inhibitoria de lisosoma y antimitótica para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas

Campo de la invención

- 5 [0001] La presente invención se refiere a compuestos útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer, la aterosclerosis, la artritis reumatoide, la psoriasis, la fibrosis pulmonar idiopática, la esclerodermia y la cirrosis del hígado.

Antecedentes

- 10 [0002] La inclusión o el análisis de un documento aparentemente publicado con anterioridad en la presente memoria no debería tomarse necesariamente como un reconocimiento de que el documento es parte del estado de la técnica o forma parte del conocimiento general común.

- 15 [0003] Los errores en la segregación cromosómica pueden provocar la pérdida o el aumento de cromosomas en las células hijas, una condición conocida como aneuploidía. En humanos, la aneuploidía es una característica clave del cáncer, albergando aproximadamente entre un 70 y un 90 % de todos los tumores sólidos en humanos genomas con aneuploidía [Gordon DJ, Resio B, Pellman D. (2012) *Nat Rev Genet.* 13(3):189-203]. La interrupción del progreso mitótico de las células tumorales mediante el uso de toxinas antimicrotubulares (p. ej., taxol, el fármaco contra el cáncer de mayor venta jamás fabricado) es una de las estrategias más exitosas para el tratamiento de los cánceres en humanos y se ha convertido en la terapia contra el cáncer de primera línea [Jordan, M.A., y Wilson, L. (2004) *Nat Rev Cancer* 4, 253-265].

- 20 [0004] Últimamente, los avances en el descubrimiento de fármacos dirigidos molecularmente han facilitado la identificación de una nueva generación de terapias antimitóticas que se dirigen a proteínas con funciones específicas en la mitosis. No obstante, los agentes antimitóticos normalmente presentan un índice terapéutico reducido, lo que provoca efectos secundarios tóxicos, ya que el agente antimitótico se dirige tanto a las células normales como a las células cancerosas. Además de esta toxicidad no deseable, las células cancerosas pueden desarrollar rápidamente una resistencia a esta clase de fármacos, lo que también limita su eficacia clínica. Por consiguiente, es necesario desarrollar urgentemente una nueva generación de agentes antimitóticos que, preferentemente, eliminen las células cancerosas y no las células normales, al tiempo que se supere la resistencia a las toxinas antimicrotubulares actuales en la clínica.

- 30 [0005] La autofagia (o autofagocitosis) es el mecanismo catabólico básico que implica la degradación celular de componentes celulares innecesarios o disfuncionales a través de la acción de los lisosomas. La autofagia promueve la supervivencia de las células cancerosas durante el estrés proteotóxico y metabólico al mantener los niveles de energía celular [Macintosh, R.L., y Ryan, K.M. (2013) *Seminars in Cancer Biology* 23, 344-351]. El inhibidor de autofagia más conocido, la cloroquina (CQ) se ha utilizado durante mucho tiempo en el tratamiento y la prevención de la malaria. Por consiguiente, dado su mecanismo de acción y su uso prolongado en el tratamiento de humanos, la CQ y sus derivados están siendo investigados en una serie de ensayos clínicos para determinar si pueden ser eficaces también en el tratamiento de tumores sólidos. También se ha demostrado que la adquisición de aneuploidía por errores en la segregación cromosómica o por el tratamiento con agentes antimitóticos provoca estrés proteotóxico y una alteración metabólica en las células cancerosas que aumentan la formación de autofagosomas y la degradación celular mediada por lisosoma de componentes y proteínas celulares innecesarios o disfuncionales [Tang *et al.*, (2011) *Cell* 144(4):499-512; Siegel JJ, Amon A. (2012) *Annu Rev Cell Dev Biol.* 28:189-214]. Adicional o alternativamente, existen muy pocos agentes terapéuticos, o ninguno, que puedan ser proporcionados a un sujeto que puedan actuar como agente quimioprotector, es decir, un agente que pueda proteger a las células normales y permitir que las células cancerosas mueran.

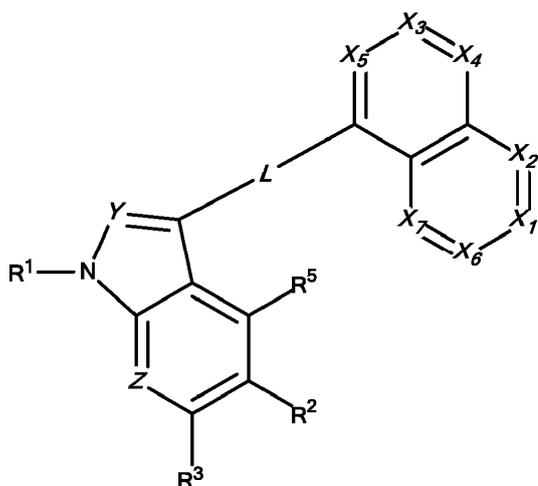
- 45 [0006] El documento WO 2004/031158 A1 (Sanofi-Synthelabo) describe la N-isoquinol-4-il-1H-indazol-3-carboxamida.

[0007] El documento WO 2009/073620 A2 (Newlink Genetics) describe el 5-(2-(1H-indol-3-il)etil)quinolin-8-ol.

Sumario de la invención

[0008] La invención se describe a continuación con respecto a las siguientes cláusulas numeradas.

1. Compuesto según la fórmula I,



donde,

Z representa N o CR⁴;

L representa -C(R^{6a})=C(R^{6b})-;

5 X₁ a X₅ son independientemente N o CR⁸, siempre que al menos uno de X₁ y X₂ sea N;

X₆ y X₇ son independientemente N o CR⁹;

Y representa N o CR¹⁰;

R¹ representa H, -C(O)R^{11a} o -C(S)R^{11b};

R² a R⁴, R⁸ y R¹⁰, en cada caso, independientemente representa:

10 (a) H;

(b) halo;

(c) CN;

(d) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), Cy¹ (siendo el grupo Cy¹ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi)), OR^{12a}, S(O)_qR^{12b}, S(O)₂NR^{12c}R^{12d}, NR^{12e}S(O)₂R^{12f}, NR^{12g}R^{12h}, arilo y Het¹);

20 (e) Cy² (siendo el grupo Cy² no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{13a}, S(O)_qR^{13b}, S(O)₂NR^{13c}R^{13d}, NR^{13e}S(O)₂R^{13f}, NR^{13g}R^{13h}, arilo y Het²),

25 (e) Het^a (siendo el grupo Het^a no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{14a}, S(O)_qR^{14b}, S(O)₂NR^{14c}R^{14d}, NR^{14e}S(O)₂R^{14f}, NR^{14g}R^{14h}, arilo y Het³);

(g) OR^{15a};

(h) S(O)_qR^{15b};

30 (i) S(O)₂NR^{15c}R^{15d};

(j) NR^{15e}S(O)₂R^{15f};

(k) NR^{15g}R^{15h},

donde R³, R⁴ y cada R⁸, cuando están presentes, también pueden, además, representar independientemente nitro;

R⁵ y R⁹, en cada caso, representan independientemente H, halo, CN, nitro, C₁₋₄ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, OR^{16a} y NR^{16gR^{16h}}), OR^{17a}, S(O)_qR^{17b}, S(O)₂NR^{17cR^{17d}}, NR^{17e}S(O)₂R^{17f} o NR^{17gR^{17h}};

R^{6a} representa H, CN o -C(O)NR^{18aR^{18b}};

5 R^{6b}, independientemente en cada caso, representa H, CN o C₁₋₄ alquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por halo u OR¹⁹;

R^{7a} y R^{7b} representan H o C₁₋₄ alquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por halo u OR²⁰;

R^{11a} y R^{11b}, cuando están presentes, representan,

(a) H;

10 (d) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo (siendo estos tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, =O, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo (siendo estos tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, S(O)_qR^{21b}, S(O)₂NR^{21cR^{21d}}, NR^{21e}S(O)₂R^{21f}, NR^{21gR^{21h}}, arilo, Cy³ (siendo el grupo Cy₃ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{22a}, S(O)_qR^{22b}, S(O)₂NR^{22cR^{22d}}, NR^{22e}S(O)₂R^{22f}, NR^{22gR^{22h}}, arilo y Het⁴) y Het⁵);

(c) C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₄₋₁₀ cicloalquenoilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi);

20 (d) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸, OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, S(O)_qR^{23b}, S(O)₂NR^{23cR^{23d}}, NR^{23e}S(O)₂R^{23f}, NR^{23gR^{23h}}, arilo y Het⁶);

(e) OR^{24a};

25 (f) NR^{24b}S(O)₂R^{24c};

(g) NR^{24d}R^{24e};

R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, =O, C(O)OC₁₋₄ alquilo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo, C₃₋₆ cicloalquilo (siendo estos tres últimos grupos sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, S(O)_qR^{25b}, S(O)₂NR^{25cR^{25d}}, NR^{25e}S(O)₂R^{25f}, NR^{25gR^{25h}}, arilo y Het⁷), C₃₋₁₀ cicloalquilo, o C₄₋₁₀ cicloalquenoilo (siendo estos dos últimos grupos sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi) o Het^c, o

35 R^{12-17c} y R^{12-17d}, R^{12-17g} y R^{12-17h}, R^{21-23c} y R^{21-23d}, R^{21-23g} y R^{21-23h}, R^{24b} y R^{24c}, y R^{24d} y R^{24e} pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que puede, adicionalmente, contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, siendo este anillo heterocíclico sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi);

40 Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c independientemente representan grupos heterocíclicos de 4 a 14 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo comprender dichos grupos heterocíclicos uno, dos o tres anillos y pueden sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, halo, C₁₋₆ alquilo, siendo este último grupo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR^{26a}, -NR^{26bR^{26c}}, -C(O)OR^{26d} y -C(O)NR^{26eR^{26f}};

Cy¹ a Cy³, en cada caso, independientemente representa un anillo carbocíclico aromático totalmente saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros;

50 R^{25a} a R^{25h} y R^{26a} a R^{26f} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinoilo, siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinoilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), C₃₋₆ cicloalquilo, o C₄₋₆ cicloalquenoilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi),

55 q representa 0, 1 o 2, o

una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables de la misma.

2. Compuesto de acuerdo con la Cláusula 1, donde:

(a) X_1 a X_3 son independientemente N o CR^8 , X_4 y X_5 son independientemente CR^8 , y X_6 y X_7 son independientemente CR^9 ; y/o

5 (b) Y representa CR^{10} y/o Z representa CR^4 ; y/o

(c) R^1 representa H, o $-C(O)R^{11a}$.

3. Compuesto de acuerdo con la Cláusula 1 o la Cláusula 2, donde:

(a) R^2 representa:

(i) H;

10 (ii) Br, Cl, F;

(iii) C_{1-4} alquilo, que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), Cy^1 (siendo el grupo Cy^1 no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{12a} , $NR^{12g}R^{12h}$, arilo y Het¹);

15

(iv) Cy^2 (siendo el grupo Cy^2 no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{13a} , $NR^{13g}R^{13h}$, arilo y Het²);

20

(v) Het^a (siendo el grupo Het^a no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{14a} , $NR^{14g}R^{14h}$, arilo y Het³);

(vi) OR^{15a} ; o

(vii) $NR^{15g}R^{15h}$; y/o

25

(b) R^3 , R^4 , R^8 y R^{10} , en cada caso, independientemente representa:

(i) H;

(ii) Br, Cl, F;

(iii) CN;

30

(iv) C_{1-4} alquilo, C_{2-4} alqueno, C_{2-4} alquino (siendo los tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), Cy^1 (siendo el grupo Cy^1 no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi)), OR^{12a} , $NR^{12g}R^{12h}$, arilo y Het¹);

35

(v) Cy^2 (siendo el grupo Cy^2 no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{13a} , $NR^{13g}R^{13h}$, arilo y Het²);

40

(vi) Het^a (siendo el grupo Het^a no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{14a} , $NR^{14g}R^{14h}$, arilo y Het³);

(vii) OR^{15a} ;

(viii) $NR^{15g}R^{15h}$; o

(ix) nitro; y/o

45

(c) R^5 y R^9 , en cada caso, independientemente representan H, Br, Cl, F, CN, nitro, C_{1-4} alquilo (siendo el último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Br, Cl, F, OR^{16a} y $NR^{16g}R^{16h}$), OR^{17a} o $NR^{17g}R^{17h}$; y/o

(d) R^{6a} representa H o CN; y

R^{6b} , independientemente en cada caso, representa H o C_{1-4} alquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por F u OR^{19} ; y/o

(e) R^{11a} representa,

5 (i) C₁₋₅ alquilo, siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, =O, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, NR^{21g}R^{21h}, arilo, Cy³ (siendo el grupo Cy³ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{22a}, NR^{22g}R^{22h}, arilo y Het⁴) y Het⁵;

(ii) C₃₋₆ cicloalquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi;

10 (iii) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₅ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸, OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23g}R^{23h}, arilo y Het⁶);

(iv) OR^{24a}; o

(v) NR^{24d}R^{24e}.

15 4. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 3, donde:

(a) R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, =O, C(O)OC₁₋₄ alquilo, CN, C₁₋₃ alquilo, C₅₋₆ cicloalquilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, NR^{25g}R^{25h}, arilo y Het⁷), C₄₋₆ cicloalquilo, o C₅₋₆ cicloalqueno (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi) o Het^c, o

20 R^{12-17c} y R^{12-17d}, R^{12-17g} y R^{12-17h}, R^{21-23c} y R^{21-23d}, R^{21-23g} y R^{21-23h}, R^{24b} y R^{24c}, y R^{24d} y R^{24e} pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que puede, adicionalmente, contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, siendo este anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi); y/o

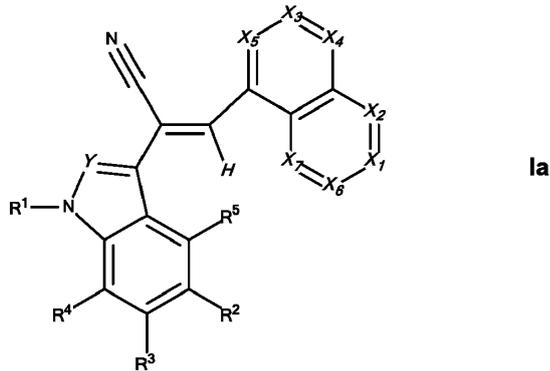
30 (b) Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het⁹ a Het^c independientemente representan un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo comprender dichos grupos heterocíclicos uno, dos o tres anillos y pueden sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, halo, C₁₋₃ alquilo, siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR^{26a}, -NR^{26b}R^{26c}, -C(O)OR^{26d} y -C(O)NR^{26e}R^{26f}; y/o

35 (c) Cy¹ a Cy³, en cada caso, independientemente representan un anillo carbocíclico aromático totalmente saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros; y/o

40 (d) R^{25a} a R^{25h} y R^{26a} a R^{26f} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₄ alquilo, siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₄ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), C₃₋₆ cicloalquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi).

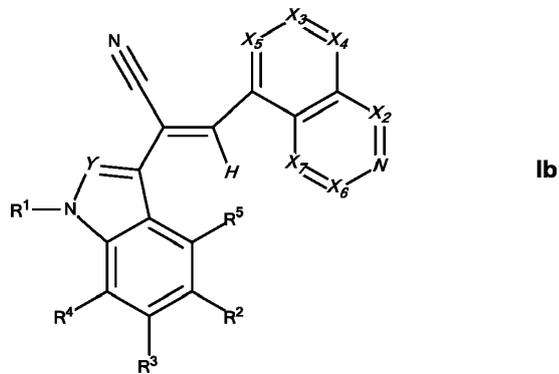
5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las cláusulas 1 a 4, donde:

(b) L representa -C(CN)=C(H)-, Z representa CR⁴, y el compuesto de la fórmula I se representa como un compuesto de la fórmula Ia,



siempre que no más de tres entre X_1 a X_7 representen N; y/o

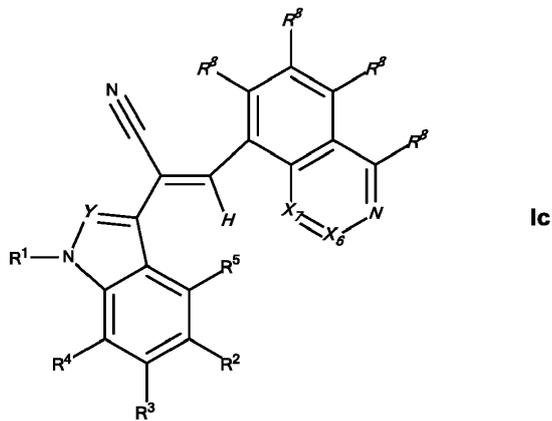
(b) L representa $-C(CN)=C(H)-$, Z representa CR^4 , X_1 representa N, y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Ib,



5

siempre que no más de tres entre X_2 a X_7 representen N; y/o

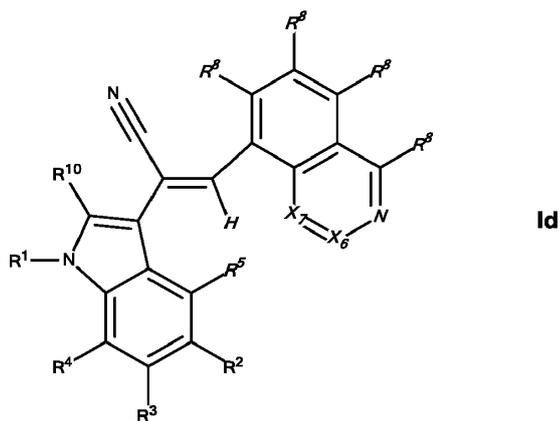
(c) L representa $-C(CN)=C(H)-$, X_1 representa N, Z representa CR^4 , y X_2 a X_5 , representan, cada uno, CR^8 , y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Ic,



;

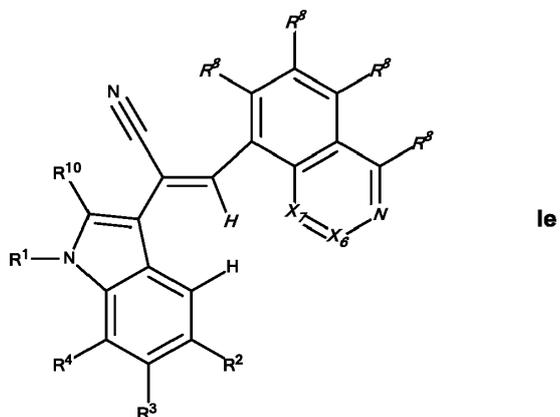
10 y/o

(d) L representa $-C(CN)=C(H)-$, X_1 representa N, X_2 a X_5 representan, cada uno, CR^8 , Z representa CR^4 , e Y representa CR^{10} , y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Id,



y/o

- (e) L representa $-C(CN)=C(H)-$, X_1 representa N, X_2 a X_5 representan, cada uno, CR^8 , Z representa CR^4 , Y representa CR^{10} y R^5 representa H, y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Ie,



6. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 5, donde cuando L representa $-C(R^{6a})=C(R^{6b})-$, el enlace doble C=C se encuentra en la configuración E- o Z.

7. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 6, donde:

10 (a) R^2 representa:

(i) H;

(ii) Br, Cl, F;

15 (iii) C_{1-4} alquilo, que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, F, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{12a} y $NR^{12g}R^{12h}$;

(iv) OR^{15a} ; o

(v) $NR^{15g}R^{15h}$; y/o

20 (b) R^3 , R^4 , R^8 y R^{10} , en cada caso, independientemente representa H, Br, Cl, F, CN, C_{1-4} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{12a} y $NR^{12g}R^{12h}$), OR^{15a} , $NR^{15g}R^{15h}$, nitro); y/o

25 (c) R^{11a} representa, C_{1-5} alquilo, siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, =O, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, F, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{21a} , $NR^{21g}R^{21h}$, Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, $C(O)OC_{1-4}$ alquilo, C_{1-5} alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het^8 , OH, =O, Cl, F, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{23a} , $NR^{23g}R^{23h}$), u OR^{24a} (p. ej., Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido

o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23g}R^{23h}), u OR^{24a}); y/o

5 (d) R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₄ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, =O, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₃ alquilo, C₅₋₆ cicloalquilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, NR^{25g}R^{25h}, arilo y Het⁷), C₄₋₆ cicloalquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi) o Het^c, o

10 R^{12-17c} y R^{12-17d}, R^{12-17g} y R^{12-17h}, R^{21-23c} y R^{21-23d}, R^{21-23g} y R^{21-23h}, R^{24b} y R^{24c}, y R^{24d} y R^{24e} pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que puede, adicionalmente, contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, siendo este anillo heterocíclico no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi); y/o

15 (e) Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c independientemente representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo comprender dichos grupos heterocíclicos uno, dos o tres anillos y pueden sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, Cl, Br, F, C₁₋₃ alquilo, siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR^{26a}, -NR^{26b}R^{26c}, -C(O)OR^{26d} y -C(O)NR^{26e}R^{26f}), opcionalmente donde:

(aa) R² representa Br, Cl o H;

(bb) R³, R⁴, R⁸ y R¹⁰, en cada caso, representan, cada uno H;

(cc) R^{11a} representa,

25 (i) C₁₋₅ alquilo, siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, =O, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, NR^{21g}R^{21h};

(ii) C₃₋₆ cicloalquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre, Cl, F, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi;

30 (iii) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₅ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸, OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23g}R^{23h}) (p. ej., Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23g}R^{23h}));

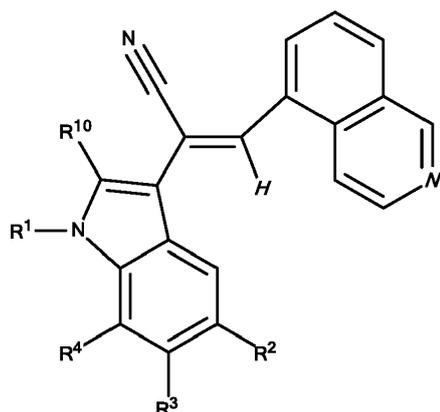
(iv) OR^{24a}; o

(v) NR^{24d}R^{24e},

40 (dd) R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, =O, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, NR^{25g}R^{25h}).

8. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 4, donde:

45 (A) L representa -C(CN)=C(H)-, X₁ representa N, X₂ a X₅ representan, cada uno, CR⁸, X₆ y X₇ representan, cada uno, CR⁹, Z representa CR⁴, Y representa CR¹⁰ y R⁵ representa H, y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto según la fórmula If,



If

siempre que R4 no sea Br o metilénpirrolidina; y/o

siempre que R² no sea Cl, F, u OR^{15a} (donde R^{15a} comprende más de un átomo de carbono) o NR^{15g}R^{15h}, opcionalmente donde:

5 (i) R³ representa H; y/o R¹⁰ representa H o CH₃; y/o R² representa H, Br u OCH₃; y/o R⁴ representa H u OCH₃; y/o

(ii) R¹ representa C(O)R^{11a} y R^{11a} representa:

(a) H;

10 (b) C₁₋₆ alquilo (siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, C₁₋₆ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, NR^{21g}R^{21h}, arilo, Cy³, y Het⁵);

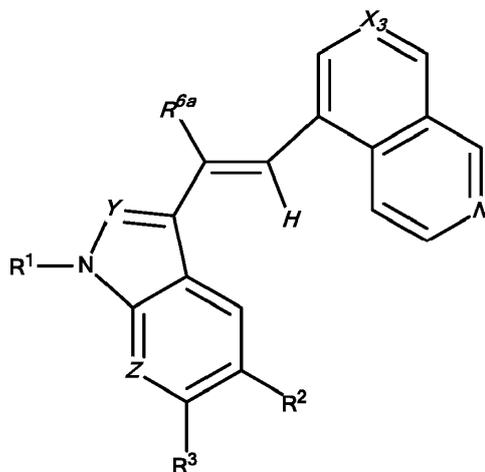
(c) C₃₋₁₀ cicloalquilo (siendo este grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi);

15 (d) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₆ alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸ o, más en concreto, OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23g}R^{23h}, arilo y Het⁶),

(e) OR^{24a};

(f) NR^{24d}R^{24e}; o

20 (B) L representa -C(R^{6a})=C(H)-, X₁ representa N, X₂, X₄ y X₅ representan, cada uno, CR⁸, X₃ representa N o CR⁸, X₆ y X₇ representan, cada uno, CR⁹, y R⁵ representa H, y el compuesto según la fórmula I puede representarse como un compuesto según la fórmula Ig,



Ig

siempre que cuando R^{6a} representa CN:

25 R² no sea F, Br u OCH₃; y/o

cuando Z es CR⁴, CR⁴ no sea CCH₃, opcionalmente donde:

R³ representa H o metilpirrolidina;

R² y R³ independientemente representan H, OR^{15a}, Cl o C₁₋₆ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OR^{12a}, NR^{12gR}^{12h}, arilo y Het¹); y/o

R₄, cuando está presente, representa H o Br.

- 5 9. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Cláusulas 1 a 8, donde el compuesto según la fórmula I se selecciona entre:

(A) la lista:

- (i) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (ii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
- 10 (iii) 5-[(3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]-N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-il]pentanamida y/o 5-[(3*aR*,4*R*,6*aS*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]-N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-il]pentanamida;
- (iv) (Z)-2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (v) (Z)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- 15 (vi) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (vii) N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]acetamida;
- (viii) (Z)-2-[1-[5-[(3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo y/o (Z)-2-[1-[5-[(3*aR*,4*R*,6*aS*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- 20 (ix) *tert*-butil 4-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-carbonil]piperidina-1-carboxilato;
- (x) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (xi) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(1-metilpiperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (xii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(1-(3-fluorofenil)-piperidina-4-carbonil)indol-3-yl]prop-2-enonitrilo;
- (xiii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(1-oxazol-4-il--piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- 25 (xiv) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(1-(2-metoxiacetil)-piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (xv) (Z)-2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xvi) (Z)-2-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xvii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
- (xviii) (Z)-2-(5,6-dimetoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- 30 (xix) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(7-metil-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
- (xx) 3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-N-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- (xxi) 5-cloro-3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-N-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- (xxii) (Z)-2-(5,7-dimetoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xxiii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
- 35 (xxiv) N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-7-il]acetamida;
- (xxv) (Z)-2-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xxvi) (Z)-2-(7-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xxvii) (Z)-2-[7-(2-fluorofenil)-1*H*-indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xxviii) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)but-2-enonitrilo;
- 40 (xxix) (Z)-3-(1*H*-indol-3-il)-2-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xxx) *tert*-butil N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxopropil]carbamato;
- (xxxi) (Z)-2-[1-(3-amino-1-oxo-propil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xxxii) *tert*-butil N-[5-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-5-oxo-pentil]carbamato;

- (xxxiii) (Z)-2-[1-(5-amino-1-oxo-pentil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xxxiv) *tert*-butil N-[6-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-6-oxohexil]carbamato;
- (xxxv) (Z)-2-(1-(6-aminohexanoil)-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (xxxvi) (Z)-2-(1*H*-indazol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- 5 (xxxvii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(4-metil-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
- (xxxviii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
- (xxxix) (Z)-2-(4,5-dimetoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xl) (Z)-2-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xli) 4-cloro-3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-carboxamida;
- 10 (xlii) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(5-quinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xliii) 5-((*E*)-2-(1*H*-indol-3-il)vinil)isoquinolina;
- (xliv) 4-((*E*)-2-(1*H*-indol-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
- (xlv) 5-((*E*)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)vinil)isoquinolina;
- (xlvi) 4-((*E*)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
- 15 (xlvii) [3-[(*E*)-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-il]ácido azínico;
- (xlviii) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(2,7-naftiridin-4-il)prop-2-enonitrilo;
- (xlix) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-1*H*-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (l) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(2-metoxietoxi)-1*H*-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (li) (Z)-2-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- 20 (lii) (Z)-2-(7-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (liii) *tert*-butil N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxopropil]carbamato;
- (liv) (Z)-2-[1-(3-aminopropanoil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (lv) 5-[(3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]-N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]pentanamida y/o 5-[(3*aR*,4*R*,6*aS*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]-N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]pentanamida;
- 25 (lvi) (Z)-2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (lvii) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(1-(5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanoil)piperidina-4-carbonil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- 30 (lviii) (Z)-2-(1-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (lix) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (lx) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (lxi) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo; y
- (lxii) (Z)-2-(1*H*-indazol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo; o
- 35 (B) la lista:
- (aa) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (bb) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
- (cc) 5-[(3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]-N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-il]pentanamida y/o 5-[(3*aR*,4*R*,6*aS*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]-N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-il]pentanamida;
- 40 (dd) (Z)-2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (ee) (Z)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (ff) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]indol-3-il]prop-2-enonitrilo;

- (gg) N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]acetamida;
- (hh) *tert*-butil 4-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-carbonil]piperidina-1-carboxilato;
- (ii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (jj) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- 5 (kk) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (ll) (Z)-*tert*-butil (3-(3-(1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-1-il)-3-oxopropil)carbamato;
- (mm) N-(3-(3-((Z)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-1-il)-3-oxopropil)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamida;
- (nn) N-(3-((Z)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-5-il)acetamida
- 10 (oo) (Z)-2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (pp) (Z)-2-(7-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (qq) (Z)-2-[1-(3-aminopropanoil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (rr) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(1-(5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanoil)piperidina-4-carbonil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo; y
- 15 (ss) (Z)-2-(1-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo; o
- (C) la lista:
- (a) 5-((*E*)-2-(1*H*-indol-3-il)vinil)isoquinolina;
- (b) 4-((*E*)-2-(1*H*-indol-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
- (c) 5-((*E*)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)vinil)isoquinolina;
- 20 (d) 4-((*E*)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
- (e) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(2,7-naftiridin-4-il)prop-2-enonitrilo;
- (f) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-1*H*-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (g) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(2-metoxietoxi)-1*H*-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (h) (Z)-2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- 25 (i) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (j) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (k) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo; y
- (l) (Z)-2-(1*H*-indazol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo; o
- (D) la lista:
- 30 (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(5-quinolil)prop-2-enonitrilo, (Z)-*tert*-butil 4-(3-(1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato y (Z)-2-[1-[5-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo.
10. Formulación farmacéutica que incluye un compuesto según la fórmula I, tal y como se define en cualquiera de las Cláusulas 1 a 9, mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.
- 35 11. Compuesto de acuerdo con la fórmula I, tal y como se define en cualquiera de las Cláusulas 1 a 9, para su uso en medicina.
12. Compuesto de acuerdo con la fórmula I, tal y como se define en cualquiera de las Cláusulas 1 a 9, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo.
- 40 13. Compuesto de acuerdo con la fórmula I que presenta solamente actividad antimetabólica, tal y como se define en cualquiera de las Cláusulas 1 a 8, 9(A) o 9(D), y un agente antiautofagia y/o quimioprotector para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo, donde el compuesto según la fórmula I se administra secuencial, simultánea o concomitantemente con el otro agente terapéutico; o
- 45 un compuesto de acuerdo con la fórmula I que presenta solamente actividad antimetabólica, tal y como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, 9(A) o 9(D), para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo, donde el medicamento se administra en combinación con un agente antiautofagia y/o quimioprotector; o

un compuesto de acuerdo con la fórmula I que presenta solamente actividad antiautofagia y/o quimioprotectora, tal y como se define en cualquiera de las Cláusulas 1 a 8, 9(A) o 9(C), y un agente antimitótico para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo, donde el compuesto de la fórmula I se administra secuencial, simultánea o concomitantemente con el otro agente terapéutico; o

- 5 un compuesto de acuerdo con la fórmula I que presenta solamente actividad antiautofagia y/o quimioprotectora, tal y como se define en cualquiera de las Cláusulas 1 a 8, 9(A) o 9(C), para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo, donde el medicamento se administra en combinación con un agente antimitótico.

14. Producto de combinación, que comprende:

- 10 (a)
(A) un compuesto antimitótico de acuerdo con la fórmula I, tal y como se define en cualquiera de las Cláusulas 1 a 8, 9(A) o 9(D), y

(B) un agente antiautofagia y/o quimioprotector,

- 15 donde cada uno de los componentes (A) y (B) se formula mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; o

(b)

(I) un compuesto de acuerdo con la fórmula I que presenta solamente actividad antiautofagia y/o quimioprotectora, tal y como se define en cualquiera de las Cláusulas 1 a 8, 9(A) o 9(C), y

(II) un agente antimitótico,

- 20 donde cada uno de los componentes (I) y (II) se formula mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

15. Producto de combinación tal y como se define en la Cláusula 14(a) o en la Cláusula 14(b) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo.

Figuras

25 [0009]

La **figura 1** es una representación esquemática de un análisis de inmunotransferencia que muestra la inhibición dual del proceso autofágico y la progresión mitótica del compuesto 1 (a131). Algunas células HeLa fueron tratadas con la concentración de μM indicada del compuesto 1 (a131) o de cloroquina durante 6 h. Las células fueron recolectadas y se analizaron lisados totales mediante la detección del marcador mitótico fosfohistona H3 en la serina 10 (pH3 (Ser10)) y el marcador autofagosoma LC3. Se indican (proporción) las proporciones de intensidad de banda de LC3-II/LC3-I en comparación con DMSO control (hilera 1, 0 μM cloroquina e hilera 7, 0 μM a131). Los anticuerpos contra β -actina fueron utilizados como control de carga interno.

La **figura 2** es una representación de una fotomicrografía que muestra la inhibición del proceso autofágico del compuesto 1 (a131) mediante la formación de puntos fluorescentes LC3 en autofagosomas, lo que muestra un aumento en LC3-II lipidado. Algunas células HeLa, tratadas con el compuesto 1 (a131) a 2,5 μM o DMSO durante 6 h, fueron fijadas en metanol helado y sometidas a análisis de inmunofluorescencia mediante la utilización de anticuerpos contra LC3 y contrateñidas con diamidino-2-fenilindol (DAPI) para visualizar el núcleo. Los cuadros de fusión muestran la tinción tanto de LC3 como de DAPI. Las barras representan 5 μm de longitud.

La **figura 3** muestra representaciones de fotomicrografías que manifiestan que el compuesto 1 (a131), pero no la cloroquina (CQ), provoca defectos mitóticos en la formación de husos y el alineamiento de cromosomas, lo que provoca un arresto mitótico. Las células HeLa, tratadas con el compuesto 1 (a131) a 2,5 μM (fig. 3b), cloroquina (CQ) a 15 μM (fig. 3c) o 25 μM (fig. 3d), o DMSO (fig. 3a) durante 6 h, fueron fijadas en metanol y sometidas a análisis de inmunofluorescencia mediante la utilización de anticuerpos contra β -tubulina para visualizar la formación adecuada de husos mitóticos. Los cromosomas mitóticos condensados fueron visualizados mediante contrateñimiento con DAPI. Solamente las células HeLa tratadas con compuesto 1 (a131) se detuvieron en mitosis con cromosomas desalineados y husos desorganizados (fig. 3b). Las barras de las figuras 3a-d representan 5 μm de longitud.

La **figura 4** compara la capacidad del compuesto 1 (a131) y diversos derivados de la misma (a los que se hace referencia utilizando sus números de código en aras de la brevedad; el compuesto químico indicado para cada número de código se proporciona en la sección de ejemplos químicos a continuación), para inhibir la autofagia y/o la mitosis. Células BJ transformadas fueron tratadas con 5 μM indicada de diversos compuestos durante 24 h. Las células fueron recolectadas y se analizaron lisados totales mediante la detección del marcador mitótico fosfohistona H3 en la serina 10 (pH3 (Ser10)) y el marcador autofagosoma LC3. Los anticuerpos contra β -actina fueron utilizados como control de carga interno.

La **figura 5A** es un histograma que muestra la capacidad del compuesto 1 (a131) y sus derivados; compuesto 2 (a156), compuesto 16 (b5), compuesto 17 (b9), todos del grupo 1; compuesto 29 (a219), compuesto 13 (b12), compuesto 11 (b15), compuesto 12 (b16), compuesto 25 (a166), todos del grupo 2; y compuesto 3 (a159) del grupo 3, para inducir la muerte celular selectiva en cáncer. Algunas células BJ isogénicas no transformadas (normales) y transformadas por oncogenes fueron tratadas con cada compuesto durante 48 h y las células fueron teñidas con yoduro de propidio (PI, por sus siglas en inglés) y sometidas a análisis FACS. El porcentaje de células en la fase sub-G1 es indicativo del alcance de la muerte celular. Los compuestos del grupo 1 con propiedades inhibitorias duales indujeron notablemente la muerte celular (población sub-G1 mayor) solo en las células BJ transformadas por oncogenes, pero no en las isogénicas no transformadas. Por el contrario, la capacidad de los compuestos de los grupos 2 y 3 para provocar la muerte celular selectiva en cáncer se vio comprometida (o se redujo).

Las **figuras 5B, C** proporcionan una representación de un análisis de inmunotransferencia para analizar la escisión de PARP o caspasa-3 (**B**) y un histograma que muestra la actividad de caspasa-3/7, representado como inducción de pliegue en comparación con las células tratadas con DMSO (**C**). Algunas células BJ normales y transformadas fueron tratadas con compuesto 1 (a131) durante 48 h. Las células fueron recolectadas y se analizaron lisados totales mediante la detección de la actividad de PARP o caspasa-3 o caspasa-3/7 escindida como marcador de la inducción apoptótica. Colectivamente, estas muestran que el compuesto 1 (a131) induce la apoptosis de manera dependiente de dosis solo en las células transformadas. Se realizó la prueba t de Student para determinar la importancia estadística (** = $p < 0,001$, *** = $p < 0,0001$, n. s. = sin importancia).

La **figura 6** muestra que el tratamiento combinado de un derivado del compuesto 1 (a131) del grupo 2 (a166) y un derivado del compuesto 1 (a131) del grupo 3 (a159) reproduce los efectos del compuesto 1 (a131) y sus derivados del grupo 1 en la inducción de la muerte celular selectiva en cáncer. Los compuestos 25 (a166) y 3 (a159) fueron seleccionados del grupo 2 y 3, respectivamente. Algunas células BJ isogénicas no transformadas normales y transformadas por oncogenes fueron tratadas con o sin 0,3 μM o 0,6 μM de compuesto 3 (a159) solamente o junto con 1,25 μM de compuesto 25 (a166) durante 48 h. Las células fueron teñidas con yoduro de propidio (PI) y sometidas a análisis FACS. **A**: muestra los compuestos y sus estructuras, así como el alcance de inhibición de mitosis y/o de autofagia (representado por la inducción de LC3) de cada compuesto administrado por separado. **B**: es un histograma que manifiesta la muerte celular mejorada sinérgicamente de células BJ transformadas por oncogenes en comparación con cualquier compuesto solo: la combinación del compuesto 3 (a159) a 0,3 μM y el compuesto 25 (a166) a 1,25 μM dio lugar a la muerte celular medible de aproximadamente un 12 %, mientras que la combinación del compuesto 3 (a159) a 0,6 μM y el compuesto 25 (a166) a 1,25 μM dio lugar a aproximadamente un 32 % de muerte celular. No se observaron tales efectos en las células normales isogénicas no transformadas.

La **figura 7** es una representación gráfica que muestra que el compuesto 1 (a131) induce efectos inhibitorios de crecimiento celular selectivo en un amplio espectro de células cancerosas humanas. Un panel de líneas celulares normales y cancerosas fue tratado con el compuesto 1 (a131) durante 72 h y un valor GI50 medio (la concentración requerida para alcanzar la inhibición de crecimiento del 50 %) fue determinado. Una prueba t de Student indicó una diferencia estadísticamente significativa en $p < 0,05$ ($p = 0,017$) entre las células normales y las células cancerosas tratadas con el compuesto 1 (a131).

La **figura 8** es un histograma que muestra que el compuesto 1 (a131) suprime poderosamente el crecimiento de las células cancerosas independiente de anclaje. Algunas células HeLa fueron suspendidas en 2 mL de agar disuelto con una concentración final de 0,4 % y, a continuación, fueron situadas en la parte superior de una capa de 2 mL de 1 % de agar en placas de 6 pocillos, por triplicado. Posteriormente, el compuesto 1 (a131) fue añadido a las placas a concentraciones de 0; 0,15; 0,3; 0,6; 1,25; 2,5 y 5 μM . Siete (7) días después de la adición del compuesto 1 (a131) a cultivos de agar disuelto, el número de colonias por placa se recontó de manera imparcial mediante la utilización del *software* automatizado MATLAB. El número medio de colonias de los triplicados fue representado con desviaciones estándar.

Las **figuras 9A-D** muestran que el compuesto 1 (a131) y sus derivados inducen la detención del ciclo celular solo en células no transformadas y de manera dependiente de p53. **A**: es el resultado de un análisis FACS de células BJ isogénicas no transformadas, sin bloqueo de p53 mediado por shRNA (WT) (paneles a-c) o con bloqueo de p53 mediado por shRNA (p53KD) (paneles d-f) y de células BJ transformadas por oncogenes (paneles g-i), cada una tratada con 0, 5 o 2,5 μM de compuesto 1 (a131) durante 24 h. Las células fueron doblemente teñidas con PI (eje horizontal) y BrdU (eje vertical). La población BrdU positiva de los paneles a-c se indica con flechas. **B**: es una representación esquemática de un análisis de inmunotransferencia que muestra células BJ isogénicas no transformadas (normales) y transformadas por oncogenes (transformadas) tratadas con el compuesto 1 (a131) a 0; 2,5 o 5 μM durante 24 h o 48 h. Las células fueron recolectadas y se analizaron lisados totales mediante la detección de p53 y p21. Los anticuerpos contra β -actina fueron utilizados como control de carga interno. **C y D** son histogramas que muestran el porcentaje de células BJ no transformadas (normales) bromodeoxiuracilo (BrdU) positivas. **C**: Las células fueron tratadas con compuesto 1 (a131) a 2,5 y 5 μM , el compuesto 23 (b36) a 2,5 y 5 μM , y el compuesto 21 (b35) a 5 μM del grupo 1, y con compuesto 25 (a166) del grupo 2 a 2,5 y 5 μM , durante 24 h. Las células fueron doblemente teñidas con yoduro

de propidio (PI) y BrdU, y sometidas a análisis FACS. La población BrdU positiva se representa con barras. **D**: Algunas células fueron tratadas con compuesto 1 (a131), compuesto 16 (b5) y compuesto 17 (b9) del grupo 1; con compuesto 13 (b12), compuesto 12 (b16) y compuesto 25 (a166) del grupo 2 y con compuesto 3 (a159) del grupo 3 a 5 μM durante 48 h. El porcentaje de células con población BrdU positiva, en comparación con el vehículo de control DMSO, se muestra con valores medios \pm S.D. (n=3).

La **figura 10** muestra una representación gráfica que indica que la detención del ciclo celular inducida por el compuesto 1 (a131) en células no transformadas es temporal y reversible. Las células BJ normales no transformadas fueron sincronizadas en la fase G1 del ciclo celular mediante cultivo en condiciones de privación de suero (0,1 % FBS) durante 2 días. Posteriormente, las células fueron liberadas de manera sincronizada en medios nuevos con un 10 % de FBS y fueron tratadas adicionalmente con el compuesto 1 (a131) durante 2, 3, 6 u 11 días. Después del tratamiento durante el periodo de tiempo requerido, el compuesto 1 (a131) fue eliminado lavando las células dos veces con medios nuevos y el cultivo de las células lavadas prosiguió en medios nuevos hasta 11 días. Las células fueron recolectadas y el número total de células, contado utilizando el contador de células automatizado Sceptor, fue representado con desviación estándar (triplicados).

Las **figuras 11A-D** muestran la catástrofe mitótica y la muerte celular de células BJ transformadas por oncogenes. **A**: es un histograma que muestra células BJ isogénicas no transformadas y transformadas por oncogenes que expresan, de manera estable, histona H2B marcada con GFP como marcador para la segregación cromosómica, tratadas con compuesto 1 (a131) a una concentración final de 2,5 μM . Se monitorizó la progresión mitótica de estas células cada 10 min. Se cuantificaron más de 100 células por condición y se clasificaron en 3 grupos: sin defectos mitóticos, con defectos mitóticos leves y con defectos mitóticos graves con arresto mitótico prolongado, mala segregación cromosómica y fallo en citocinesis. **B**: es una representación de una fotomicrografía que muestra el mal alineamiento de cromosomas masivo en células BJ transformadas por oncogenes (transformadas) tratadas con compuesto 1 (a131) a 2,5 μM , pero no en células isogénicas no transformadas (normales). Las barras representan 5 μm de longitud. **C**: es un histograma que muestra la cuantificación de defectos en la formación de husos y los alineamientos de cromosomas (n > 100 células por condición). **D**: es un histograma que demuestra que el compuesto 2 (a156 - grupo 1) y el compuesto 3 (a159 - grupo 3) provocan defectos similares en el alineamiento de cromosomas.

La **figura 12** muestra la eficacia *in vivo* del compuesto 1 (a131) y su derivado, el compuesto 16 (b5), contra injertos heterólogos HCT15 y MDA-MB-231. **A**, **B**: es una representación gráfica de volúmenes tumorales calculados periódicamente, como se indica. Se trataron ratones que presentaban injertos heterólogos de tumor establecidos mediante el uso de células HCT15 o MDA-MB-231 oralmente (PO) o intraperitonealmente (IP) dos veces al día con las dosis indicadas del compuesto 1 o el compuesto 16 durante 12 o 15 días. Se proporcionó paclitaxel (PTX) de manera intravenosa con una dosis de 40 mg/kg, 3 veces al día cada 4 días. Las barras de error muestran \pm S.D. de volúmenes tumorales medios obtenidos de 6 ratones. Se realizó la prueba t de Student para determinar la importancia estadística (* = $p < 0,005$). **C**: es un gráfico de barras que muestra la cuantificación de células (n > 100 por condición) con cromosomas mal alineados y husos mitóticos multipolares. Las secciones tumorales HCT-115 tratadas con el compuesto 16 (80 mg/kg) o vehículo de control durante 12 días fueron teñidas con anticuerpos anti- β -tubulina y DAPI. El porcentaje de células con cromosomas mal alineados y husos mitóticos multipolares fue cuantificado y representado con valores medios \pm S.D.

La **figura 13** muestra la capacidad del compuesto 25 (a166) para actuar como agente quimioprotector. Algunas células BJ normales y transformadas fueron tratadas con el compuesto 25 a 5 μM . 48 h después del tratamiento, las células fueron tratadas también con (**A**) 50 nM de paclitaxel (PTX) o (**B**) etopósido, a las concentraciones mostradas, durante 48 h o 72 h, respectivamente. **A**: las células fueron recolectadas, teñidas con anexina V junto con yoduro de propidio (PI) y sometidas a análisis FACS. El histograma muestra el porcentaje de células doblemente positivas para anexina V y PI con valores medios \pm S.D. (n=3). **B**: es un histograma que expone los resultados de un ensayo MTT que muestra la viabilidad celular representada en comparación con vehículo de control DMSO, con valores medios \pm S.D. (n=4). Se realizó la prueba t de Student para determinar la importancia estadística (** = $P < 0,0001$, * = $P < 0,001$, * = $P < 0,05$, n. s. = sin importancia).

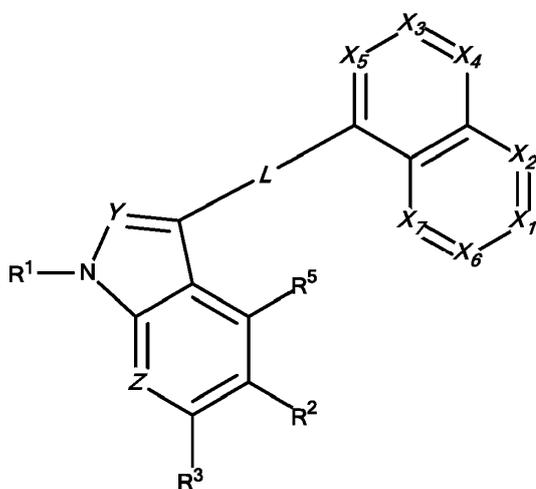
La **figura 14** muestra un modelo esquemático del mecanismo de acción propuesto del compuesto 1 (a131) y sus derivados del grupo 1. Estos compuestos inducen una detención del ciclo celular dependiente de p53 en la fase G1 sin afectar a la viabilidad de las células normales. Especialmente, la detención del ciclo celular provocada por el compuesto 1 (a131) y sus derivados del grupo 1 en células normales es solo temporal, puesto que la eliminación de estos compuestos de los medios de cultivo es suficiente para permitir que las células normales continúen su proliferación. Por el contrario, el compuesto 1 (a131) y sus derivados no inducen una detención del ciclo celular temporal en las células cancerosas; en su lugar, estos compuestos provocan una catástrofe mitótica drástica y también una posible alteración metabólica al disputarse la función de lisosoma. En consecuencia, el compuesto 1 (a131) y sus derivados del grupo 1 manifiestan la destrucción selectiva de células cancerosas sin afectar a las células normales.

La **figura 15** es un diagrama ORTEP que muestra la estructura de cristal de rayos X del compuesto 1 (a131).

60 Descripción

[0010] Sorprendentemente, se ha descubierto que los compuestos que presentan un mecanismo de acción dual, que inhiben tanto los procesos autofágicos como la progresión mitótica, ponen en riesgo sinérgicamente la proliferación y supervivencia de las células cancerosas, al tiempo que solo provocan una detención de crecimiento temporal y reversible sin afectar a la viabilidad celular de las células no cancerosas. Adicionalmente o
 5 alternativamente, se ha descubierto, sorprendentemente, que los compuestos que presentan un mecanismo de acción dual, en los casos en los que se impide que las células normales avancen por el ciclo celular mientras que las células cancerosas avanzan por el ciclo celular y son sometidas a interrupción mitótica, ponen en riesgo sinérgicamente la proliferación y la supervivencia de las células cancerosas, al tiempo que solo provoca una detención de crecimiento temporal y reversible sin afectar a la viabilidad celular de las células no cancerosas. Estos
 10 compuestos también pueden vencer a la resistencia de las células cancerosas a las toxinas antimicrotubulares actuales en la clínica (p. ej., paclitaxel). Asimismo, se ha descubierto, sorprendentemente, que la combinación de un compuesto que inhibe la autofagia con un compuesto que inhibe la progresión mitótica también produce algunos o todos los mismos efectos. Adicional o alternativamente, se ha descubierto, sorprendentemente, que la combinación de un compuesto que manifiesta el efecto de inhibición (es decir, quimioprotector) en células normales con un compuesto que inhibe la progresión mitótica también produce algunos o todos los mismos efectos.

[0011] Por consiguiente, de acuerdo con el primer aspecto de la invención, se da a conocer un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



donde,

- 20 Z representa N o CR⁴;
 L representa -C(R^{6a})=C(R^{6b})-;
 X₁ a X₅ son independientemente N o CR⁸, siempre que al menos uno de X₁ y X₂ sea N;
 X₆ y X₇ son independientemente N o CR⁹;
 Y representa N o CR¹⁰;
- 25 R¹ representa H, -C(O)R^{11a} o -C(S)R^{11b};
 R² a R⁴, R⁸ y R¹⁰, en cada caso, independientemente representa:
- (a) H;
 (b) halo;
 (c) CN;
- 30 (d) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), Cy¹ (siendo el grupo Cy¹ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi)), OR^{12a}, S(O)_qR^{12b}, S(O)₂NR^{12c}R^{12d}, NR^{12e}S(O)₂R^{12f}, NR^{12g}R^{12h}, arilo y Het¹);
- 35 (e) Cy² (siendo el grupo Cy² no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{13a}, S(O)_qR^{13b}, S(O)₂NR^{13d}R^{13d}, NR^{13e}S(O)R^{13f}, NR^{13g}R^{13h}, arilo y Het²);

- (e) Het^a (siendo el grupo Het^a no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{14a}, S(O)_qR^{14b}, S(O)₂NR^{14c}R^{14d}, NR^{14e}S(O)₂R^{14f}, NR^{14g}R^{14h}, arilo y Het³);
- 5 (g) OR^{15a};
- (h) S(O)_qR^{15b};
- (i) S(O)₂NR^{15c}R^{15d};
- (j) NR^{15e}S(O)R^{15f};
- (k) NR^{15g}R^{15h};
- 10 donde R³, R⁴ y cada R⁸, cuando están presentes, también pueden, además, representar independientemente nitro;
- R⁵ y R⁹, en cada caso, representan independientemente H, halo, CN, nitro, C₁₋₄ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, OR^{16a} y NR^{16g}R^{16h}), OR^{17a}, S(O)_qR^{17b}, S(O)₂NR^{17c}R^{17d}, NR^{17e}S(O)₂R^{17f} o NR^{17g}R^{17h};
- 15 R^{6a} representa H, CN o -C(O)NR^{18a}R^{18b};
- R^{6b}, independientemente en cada caso, representa H, CN o C₁₋₄ alquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por halo u OR¹⁹;
- R^{7a} y R^{7b} representan H o C₁₋₄ alquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por halo u OR²⁰;
- R^{11a} y R^{11b}, cuando están presentes, representan,
- 20 (a) H;
- (b) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo (siendo estos tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, =O, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo (siendo estos tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, S(O)_qR^{21b}, S(O)₂NR^{21c}R^{21d}, NR^{21e}S(O)₂R^{21f}, NR^{21g}R^{21h}, arilo, Cy³ (siendo el grupo Cy³ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{22a}, S(O)_qR^{22b}, S(O)₂NR^{22c}R^{22d}, NR^{22e}S(O)₂R^{22f}, NR^{22g}R^{22h}, arilo y Het⁴) y Het⁵);
- 25 (c) C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₄₋₁₀ cicloalquenoilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi);
- 30 (d) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸ o, más en concreto, OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, S(O)_qR^{23b}, S(O)₂NR^{23c}R^{23d}, NR^{23e}S(O)₂R^{23f}, NR^{23g}R^{23h}, arilo y Het⁶);
- 35 (e) OR^{24a};
- (f) NR^{24b}S(O)₂R^{24c};
- (g) NR^{24d}R^{24e};
- R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, =O, C(O)OC₁₋₄ alquilo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo, C₃₋₆ cicloalquilo (siendo estos tres últimos grupos sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, S(O)_qR^{25b}, S(O)₂NR^{25c}R^{25d}, NR^{25e}S(O)₂R^{25f}, NR^{25g}R^{25h}, arilo y Het⁷), C₃₋₁₀ cicloalquilo, o C₄₋₁₀ cicloalquenoilo (siendo estos dos últimos grupos sustituidos opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi) o Het^c, o
- 40 R^{12-17c} y R^{12-17d}, R^{12-17g} y R^{12-17h}, R^{21-23c} y R^{21-23d}, R^{21-23g} y R^{21-23h}, R^{24b} y R^{24c}, y R^{24d} y R^{24e} pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que puede, adicionalmente, contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, siendo este anillo heterocíclico sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquiniilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi);
- 45 Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c independientemente representan grupos heterocíclicos de 4 a 14 miembros que contienen uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo comprender dichos

grupos heterocíclicos uno, dos o tres anillos y pueden sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O o, más en concreto, halo, C₁₋₆ alquilo, siendo este último grupo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR^{26a}, -NR^{26b}R^{26c}, -C(O)OR^{26d} y -C(O)NR^{26e}R^{26f},

5 Cy¹ a Cy³, en cada caso, independientemente representa un anillo carbocíclico aromático totalmente saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros;

10 R^{25a} a R^{25h} y R^{26a} a R^{26f} independientemente representan en cada caso, H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinilo, siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenoilo, C₂₋₄ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), C₃₋₆ cicloalquilo, o C₄₋₆ cicloalquenoilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi),

q representa 0, 1 o 2, o

una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.

15 **[0012]** Cuando se utilizan en el presente documento, los términos "R^{12-17c} y R^{12-17d}", "R^{12-17g} y R^{12-17h}", "R^{21-23c} y R^{21-23d}", y "R^{21-23g} y R^{21-23h}" se utilizan para representar emparejamientos específicos de grupos R en formato comprimido. Por ejemplo, "R^{12-17c} y R^{12-17d}" se refiere a los emparejamientos: R^{12c} y R^{12d}, R^{13c} y R^{13d}, R^{14c} y R^{14d}, R^{15c} y R^{15d}, R^{16c} y R^{16d}, y R^{17c} y R^{17d}. La misma expansión de la forma comprimida se aplica a cada uno de "R^{12-17g} y R^{12-17h}", "R^{21-23c} y R^{21-23d}", y "R^{21-23g} y R^{21-23h}" también.

20 **[0013]** Las referencias de la presente memoria (en cualquier aspecto o modo de realización de la invención) a compuestos de la fórmula I incluyen referencias a tales compuestos *per se*, a tautómeros de tales compuestos, así como a solvatos o sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

25 **[0014]** Las sales farmacéuticamente aceptables que pueden mencionarse incluyen sales de adición ácidas y sales de adición básicas. Dichas sales pueden formarse por medios convencionales, por ejemplo, mediante la reacción de un ácido libre o una forma básica libre de un compuesto de acuerdo con la fórmula I con uno o más equivalentes de un ácido o base adecuados, seguido de la eliminación de dicho disolvente, o dicho medio, mediante el uso de técnicas estándar (p. ej., *in vacuo*, mediante liofilización o mediante filtración). Las sales también pueden prepararse mediante el intercambio de un contraión de un compuesto de acuerdo con la fórmula I en forma de una sal con otro contraión, por ejemplo, mediante el uso de una resina de intercambio iónico adecuada.

30 **[0015]** Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adición ácidas derivadas de ácidos minerales y ácidos orgánicos, y sales derivadas de metales como el sodio, el magnesio o, preferiblemente, el potasio y el calcio.

35 **[0016]** Algunos ejemplos de sales de adición ácidas incluyen sales de adición ácidas formadas con ácidos acéticos, 2,2-dicloroacéticos, adípicos, algínicos, arilsulfónicos (p. ej., bencenosulfónicos, naftaleno-2-sulfónicos, naftaleno-1,5-disulfónicos y p-toluenosulfónicos), ácidos ascórbicos (p. ej., L-ascórbicos), L-asparticos, benzoicos, 4-acetamidobenzoicos, butanoicos, (+) canfóricos, canforsulfónicos, (+)-(1S)-canfor-10-sulfónicos, cápricos, caproicos, caprílicos, cinámicos, cítricos, ciclámicos, dodecilsulfónicos, etano-1,2-disulfónicos, etanosulfónicos, 2-hidroxietanosulfónicos, fórmicos, fumáricos, galactáricos, gentísticos, glucoheptónicos, glucónicos (p. ej., D-glucónicos), glucurónicos (p. ej., D-glucurónicos), glutámicos (p. ej., L-glutámicos), α-oxoglutaricos, glicólicos, hipúricos, bromhídricos, clorhídricos, hidrióticos, isetiónicos, lácticos (p. ej., (+)-L-lácticos y (?)-DL-lácticos), 40 lactobiónicos, maleicos, málicos (p. ej., (-)-L-málicos, malónicos, (?)-DL-mandélicos, metafosfóricos, metanosulfónicos, 1-hidroxi-2-naftoicos, nicotínicos, nítricos, oleicos, oróticos, oxálicos, palmíticos, pamoicos, fosfóricos, propiónicos, L-piroglutaricos, salicílicos, sebácicos, esteáricos, succínicos, sulfúricos, tánicos, tartáricos (p. ej., (+)-L-tartáricos), tiocianicos, undecilénicos y valéricos.

45 **[0017]** Algunos ejemplos concretos de sales son las sales derivadas de ácidos minerales, tales como los ácidos clorhídricos, bromhídricos, fosfóricos, metafosfóricos, nítricos y sulfúricos; de ácidos orgánicos, tales como los ácidos tartáricos, acéticos, cítricos, málicos, lácticos, fumáricos, benzoicos, glicólicos, glucónicos, succínicos, arilsulfónicos; y de metales, tales como el sodio, el magnesio o, preferiblemente, el potasio y el calcio.

50 **[0018]** Como se ha mencionado anteriormente, la fórmula I también abarca cualquiera de los solvatos de los compuestos y sus sales. Los solvatos preferidos son los solvatos formados mediante la incorporación en la estructura en estado sólido (p. ej., estructura cristalina) de los compuestos de la invención de moléculas de un disolvente no tóxico farmacéuticamente aceptable (denominado a continuación disolvente de solvatación). Algunos ejemplos de dichos disolventes incluyen agua, alcoholes (tales como el etanol, el isopropanol y el butanol) y dimetilsulfóxido. Los solvatos pueden prepararse mediante la recristalización de los compuestos de la invención con un disolvente o una mezcla de disolventes que contienen el disolvente de solvatación. La formación o no 55 formación de un solvato en cualquier caso concreto puede determinarse sometiendo a los cristales del compuesto a un análisis con técnicas estándar conocidas, tal como el análisis termogravimétrico (TGA, por sus siglas en inglés), la calorimetría diferencial de barrido (DSC, por sus siglas en inglés) y la cristalografía de rayos X.

[0019] Los solvatos pueden ser solvatos estequiométricos o no estequiométricos. Los solvatos preferidos en concreto son los hidratos, y algunos ejemplos de hidratos incluyen los hemihidratos, los monohidratos y los dihidratos.

5 **[0020]** Para consultar un análisis más detallado sobre los solvatos y los métodos utilizados para realizarlos y caracterizarlos, véase Bryn *et al.*, *Solid-State Chemistry of Drugs*, segunda edición, publicado por SSCI, Inc of West Lafayette, IN, EE. UU. , 1999, ISBN 0-967-06710-3.

10 **[0021]** En la presente memoria, también se describen derivados farmacéuticamente funcionales de los compuestos de la fórmula I. "Derivados farmacéuticamente funcionales" de los compuestos de la fórmula I, tal y como se define en la presente memoria, incluye derivados de éster y/o derivados que presentan u ofrecen la misma función y/o actividad biológica que cualquier compuesto pertinente de la fórmula I. Por consiguiente, a efectos de la presente exposición, el término también incluye profármacos de compuestos de la fórmula I.

15 **[0022]** El término "profármaco" de un compuesto pertinente de acuerdo con la fórmula I incluye cualquier compuesto que, tras la administración oral o parenteral sea metabolizado *in vivo* para formar ese compuesto en una cantidad experimentalmente detectable y en un periodo de tiempo predeterminado (p. ej., en un intervalo de dosis de entre 6 y 24 horas (es decir, de una a cuatro veces al día)).

20 **[0023]** Los profármacos de los compuestos de la fórmula I pueden prepararse mediante la modificación de grupos funcionales presentes en el compuesto, de tal manera que las modificaciones se escinden, *in vivo*, cuando dicho profármaco es administrado a un sujeto mamífero. Las modificaciones se consiguen normalmente mediante la síntesis del compuesto original con un sustituyente de profármaco. Los profármacos incluyen compuestos de la fórmula I, donde un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo en un compuesto según la fórmula I se enlaza a cualquier grupo que puede escindirse *in vivo* para regenerar el grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxilo o carbonilo libre, respectivamente.

25 **[0024]** Algunos ejemplos de profármacos incluyen, pero sin carácter limitativo, ésteres y carbamatos de grupos funcionales hidroxilo, grupos éster de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo y bases de Mannich. Puede encontrarse información general de profármacos, por ejemplo, en Bundegaard, H. "Design of Prodrugs" p. I-92, Elsevier, Nueva York-Oxford (1985).

[0025] Los compuestos de acuerdo con la fórmula I, así como las sales y los solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos se denominan, en aras de la brevedad, de ahora en adelante conjuntamente "compuestos de la fórmula I".

30 **[0026]** Los compuestos de la fórmula I pueden contener dobles enlaces y pueden, por consiguiente, existir como isómeros geométricos E (entgegen) y Z (zusammen) alrededor de cada doble enlace individual. La totalidad de dichos isómeros y sus mezclas se incluyen en el alcance de la invención.

[0027] Los compuestos de la fórmula I pueden existir como regioisómeros y pueden presentar, también, tautomería. La totalidad de las formas tautoméricas y sus mezclas se incluyen en el alcance de la invención.

35 **[0028]** Los compuestos de la fórmula I pueden contener uno o más átomos de carbono asimétricos y pueden, por consiguiente, presentar diastereoisomerismo óptico y/o. Los diastereoisómeros pueden separarse mediante la utilización de técnicas convencionales; por ejemplo, cromatografía o cristalización fraccionaria. Los diversos estereoisómeros pueden aislarse mediante la separación de una mezcla racémica u otra mezcla de los compuestos utilizando técnicas convencionales; por ejemplo, cristalización fraccionaria o HPLC. Alternativamente, los isómeros ópticos deseados pueden realizarse mediante la reacción de los materiales de partida ópticamente activos adecuados en condiciones que no provocarán racemización o epimerización (es decir, un método de "grupo quiral"), mediante la reacción del material de partida adecuado con un "auxiliar quiral", que puede, posteriormente, eliminarse en una fase adecuada, mediante la derivatización (es decir, una resolución, incluyendo una resolución dinámica), por ejemplo, con un ácido homoquiral seguido de la separación de los derivados diastereoméricos con 40 medios convencionales, tales como la cromatografía, o mediante la reacción con un reactivo quiral adecuado o un catalizador quiral en condiciones conocidas por los expertos en la materia. La totalidad de los estereoisómeros y sus mezclas se incluyen en el alcance de la invención.

45 **[0029]** El compuesto de la fórmula I en el aspecto mencionado anteriormente de la invención puede utilizarse en un método de tratamiento médico. Por consiguiente, de acuerdo con otros aspectos de la invención, se da a conocer:

(a) un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en medicina; y

(b) un compuesto de acuerdo con la fórmula I para su uso en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo.

50 **[0030]** Los expertos en la materia entenderán que el término "enfermedad o trastorno hiperproliferativo" incluye una enfermedad vascular hiperproliferativa (tal como hiperplasia de células de músculo liso íntimo, restenosis y oclusión vascular), una enfermedad de la piel hiperproliferativa (tal como psoriasis) y cáncer (tal como cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, tumores cerebrales,

tumores del sistema nervioso central, cáncer de mama, enfermedad de Castleman, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer endometrial, cáncer de esófago, cáncer ocular, cáncer de la vesícula biliar, tumores carcinoides gastrointestinales, tumor de estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), enfermedad trofoblástica gestacional, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer laríngeo, cáncer de la hipofaringe, leucemia (p. ej., linfocítica aguda, mielóide aguda, linfocítica crónica, mielóide crónica, mielomonocítica crónica), cáncer de hígado, cáncer de pulmón (p. ej., de células pequeñas o de células no pequeñas), tumor carcinoide de pulmón, linfoma (p. ej., de la piel), mesotelioma maligno, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, cáncer de la cavidad nasal, cáncer del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin, cáncer de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer del pene, tumores pituitarios, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomioma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma, cáncer de la piel (células basales y escamosas, melanoma, células de Merkel), cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenström, tumor de Wilms).

[0031] Diversas enfermedades o trastornos hiperproliferativos concretos que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen una enfermedad vascular hiperproliferativa (tal como hiperplasia de células de músculo liso íntimo, restenosis y oclusión vascular), una enfermedad de la piel hiperproliferativa (tal como psoriasis) y tumores sólidos (tal como cáncer suprarrenal, cáncer anal, cáncer de las vías biliares, cáncer de vejiga, cáncer de hueso, tumores cerebrales, tumores del sistema nervioso central, cáncer de mama, enfermedad de Castleman, cáncer cervical, cáncer de colon, cáncer rectal, cáncer endometrial, cáncer de esófago, cáncer ocular, cáncer de la vesícula biliar, tumores carcinoides gastrointestinales, tumor de estroma gastrointestinal (GIST, por sus siglas en inglés), enfermedad trofoblástica gestacional, enfermedad de Hodgkin, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer laríngeo, cáncer de la hipofaringe, cáncer de hígado, cáncer de pulmón (p. ej., de células pequeñas o de células no pequeñas), tumor carcinoide de pulmón, mesotelioma maligno, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, cáncer de la cavidad nasal, cáncer del seno paranasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer de la cavidad oral, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de páncreas, cáncer del pene, tumores pituitarios, cáncer de próstata, retinoblastoma, rhabdomioma, cáncer de glándulas salivales, sarcoma, cáncer de la piel (células basales y escamosas, melanoma, células de Merkel), cáncer de intestino delgado, cáncer de estómago, cáncer testicular, cáncer de timo, cáncer de tiroides, sarcoma uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, macroglobulinemia de Waldenström, tumor de Wilms).

[0032] Para evitar confusiones, en el contexto de la presente invención, el término "tratamiento" incluye referencias al tratamiento terapéutico o paliativo de pacientes que necesitan dicho tratamiento, así como al tratamiento profiláctico y/o al diagnóstico de pacientes que son propensos a los estados patológicos pertinentes.

[0033] Los términos "paciente" y "pacientes" incluyen referencias a pacientes mamíferos (p. ej., humanos). Tal y como se utilizan en el presente documento, los términos "sujeto" o "paciente" son reconocidos en la técnica y se utilizan de manera intercambiable en la presente memoria para referirse a un mamífero, incluyendo perros, gatos, ratas, ratones, monos, vacas, caballos, cabras, ovejas, cerdos, camellos y, más preferiblemente, humanos. En algunos modos de realización, el sujeto es un sujeto que necesita tratamiento o un sujeto con una enfermedad o trastorno. No obstante, en otros modos de realización, el sujeto puede ser un sujeto normal. El término no indica una edad o sexo en concreto. Por consiguiente, se pretende cubrir a los sujetos adultos y recién nacidos, ya sean hombres o mujeres.

[0034] El término "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad de un compuesto, que confiere un efecto terapéutico en el paciente tratado (p. ej., suficiente como para tratar o prevenir la enfermedad). El efecto puede ser objetivo (es decir, medible mediante alguna prueba o marcador) o subjetivo (es decir, el sujeto da una indicación de un efecto o siente un efecto).

[0035] El término "halo", cuando se utiliza en la presente memoria, incluye referencias a fluoro, cloro, bromo y yodo.

[0036] Salvo que se indique lo contrario, el término "arilo" cuando se utiliza en la presente memoria, incluye grupos arilo C₆₋₁₄ (tal como C₆₋₁₀). Dichos grupos pueden ser monocíclicos, bicíclicos o tricíclicos y presentan entre 6 y 14 átomos de carbono de anillo, en los que al menos un anillo es aromático. El punto de unión de los grupos arilo puede ser por medio de cualquier átomo del sistema de anillos. No obstante, cuando los grupos arilo son bicíclicos o tricíclicos, se unen al resto de la molécula por medio de un anillo aromático. Los grupos arilo C₆₋₁₄ incluyen fenilo, naftilo y similares, tales como 1,2,3,4-tetrahidronaftilo, indanilo, indenilo y fluorenilo. Algunos modos de realización de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que el arilo es fenilo.

[0037] Los grupos heterocíclicos (Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c) pueden saturarse completamente, parcialmente y presentar un carácter totalmente aromático o parcialmente aromático. Algunos valores de los grupos (Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c que pueden mencionarse incluyen acridinilo, 1-azabicyclo[2.2.2]octanilo, azetidino, benzimidazolilo, benzisotiazolilo, benzisoxazolilo, benzodioxanilo, benzodioxepanilo, benzodioxepinilo, benzodioxolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzo[c]isoxazolidinilo, benzomorfolinilo, 2,1,3-benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (incluyendo 3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazinilo), benzoxazolidinilo, benzoxazolilo, benzopirazolilo, benz[e]pirimidina, 2,1,3-benzotiadiazolilo, benzotiazolilo,

benzotienilo, benzotriazolilo, carbazolilo, cromanilo, cromenilo, cinolinilo, 2,3-dihidrobenzimidazolil, 2,3-dihidrobenzo[6]furanilo, 1,3-dihidrobenzo[c]furanilo, 1,3-dihidro-2,1-benzisoxazolilo, 2,3-dihidropirrolo[2,3-*b*]piridinilo, dioxanilo, furanilo, furazanilo, hexahidropirimidinilo, hidantoinilo, imidazolilo, imidazo[1,2-*a*]piridinilo, imidazo[2,3-*b*]tiazolilo, indazolilo, indolinilo, indolilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiocromanilo, isoxazolidinilo, isoxazolilo, maleimido, morfolinilo, nafto[1,2-*b*]furanilo, naftiridinilo (incluyendo 1,6-naftiridinilo o, en concreto, 1,5-naftiridinilo y 1,8-naftiridinilo), oxadiazolilo, 1,2- o 1,3-oxazinanilo, oxazolilo, oxetanilo, fenazinilo, fenotiazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinonilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, pirrolo[2,3-*b*]piridinilo, pirrolo[5,1-*b*]piridinilo, pirrolo[2,3-*c*]piridinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, quinolizino, quinoxalinilo, sulfolanilo, 3-sulfolenilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazolilo, 4,5,6,7-tetrahidrobenzopirazolilo, 5,6,7,8-tetrahidrobenzo[e]pirimidina, tetrahidrofuranilo, tetrahidroisoquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroisoquinolinilo), tetrahidropiranilo, 3,4,5,6-tetrahidropiridinilo, 1,2,3,4-tetrahidropirimidinilo, 3,4,5,6-tetrahidropirimidinilo, tetrahidroquinolinilo (incluyendo 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo y 5,6,7,8-tetrahidroquinolinilo), tetrazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, tiazolilo, tienilo, tieno[5,1-*c*]piridinilo, tiocromanilo, tiofenetilo, triazolilo, 1,3,4-triazolo[2,3-*b*]pirimidinilo, xantenilo y similares. Algunos valores concretos de (Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c que pueden mencionarse incluyen los grupos heterocíclicos de 4 a 10 miembros de la lista anterior. Asimismo, algunos valores de (Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c que pueden mencionarse incluyen los grupos heterocíclicos de 5 a 8 miembros (p. ej., de 5 a 6 miembros) de la lista anterior.

[0038] Los sustituyentes de los grupos heterocíclicos ((Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c) pueden, cuando proceda, situarse en cualquier átomo del sistema anular, incluido un heteroátomo. El punto de unión de los grupos heterocíclicos ((Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c) puede ser por medio de cualquier átomo del sistema anular que incluya (cuando proceda) un heteroátomo (tal como un átomo de nitrógeno) o un átomo de cualquier anillo carbocíclico fusionado que pueda estar presente como parte del sistema anular. Los grupos heterocíclicos ((Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c) pueden encontrarse también en la forma N- o S-oxidada.

[0039] Para evitar confusiones, en los casos en los que la identidad de dos o más sustituyentes en un compuesto de acuerdo con la fórmula I puede ser la misma, la identidad real de los sustituyentes respectivos no es de ninguna manera interdependiente.

[0040] Algunos modos de realización de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos relacionados con compuestos de la fórmula I en los que:

(a) L representa -C(R^{6a})=C(R^{6b})- (por ejemplo, el doble enlace C=C se encuentra en la configuración Z);

(b) X₁ a X₃ son independientemente N o CR⁸, X₄ y X₅ son independientemente CR⁸ y X₆ y X₇ son independientemente CR⁹ (p. ej., X₁ representa N y X₂ a X₅ son independientemente CR⁸);

(c) Y representa CR¹⁰

(d) R¹ representa H, -C(O)R^{11a};

(e) R² representa:

(i) H;

(ii) Br, Cl, F;

(iii) C₁₋₄ alquilo, que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), Cy¹ (siendo el grupo Cy¹ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{12a}, NR^{12g}R^{12h}, arilo y Het¹);

(iv) Cy² (siendo el grupo Cy² no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{13a}, NR^{13g}R^{13h}, arilo y Het²);

(v) Het^a (siendo el grupo Het^a no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{14a}, NR^{14g}R^{14h}, arilo y Het³);

(vi) OR^{15a}, o

(vii) NR^{15g}R^{15h},

(p. ej., donde R² representa:

(i) H;

(ii) Br, Cl, F;

(iii) C₁₋₄ alquilo, que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{12a} y NR^{12gR^{12h}});

5 (iv) OR^{15a}; o

(v) NR^{15gR^{15h}},

tal como R² representa Br, Cl o, más en concreto, H);

(f) R³, R⁴, R⁸ y R¹⁰, en cada caso, independientemente representa:

(i) H;

10 (ii) Br, Cl, F;

(iii) CN;

15 (iv) C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno, C₂₋₄ alquino (siendo los tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), Cy¹ (siendo el grupo Cy¹ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi)), OR^{12a}, NR^{12gR^{12h}}, arilo y Het¹);

20 (v) Cy² (siendo el grupo Cy² no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{13a}, NR^{13gR^{13h}}, arilo y Het²);

(vi) Het^a (siendo el grupo Het^a no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{14a}, NR^{14gR^{14h}}, arilo y Het³);

(vii) OR^{15a};

25 (viii) NR^{15gR^{15h}}; o

(ix) nitro,

30 (p. ej., R³, R⁴, R⁸ y R¹⁰, en cada caso, independientemente representa Br, Cl, F, CN, C₁₋₄ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{12a} y NR^{12gR^{12h}}), OR^{15a}, NR^{15gR^{15h}}, nitro o, más en concreto, H);

(g) R⁵ y R⁹, en cada caso, independientemente representan H, Br, Cl, F, CN, nitro, C₁₋₄ alquilo (siendo el último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Br, Cl, F, OR^{16a} y NR^{16gR^{16h}}), OR^{17a} o NR^{17gR^{17h}};

35 (h) R^{6a} representa H o CN y R^{6b}, independientemente, en cada caso, representa H o C₁₋₄ alquilo, siendo el último grupo no sustituido o sustituido por F u OR¹⁹ (p. ej., R^{6a} representa CN y R^{6b} representa H);

(i) R^{11a} representa,

40 (i) C₁₋₅ alquilo, siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, NR^{21gR^{21h}}, arilo, Cy³ (siendo el grupo Cy³ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{22a}, NR^{22gR^{22h}}, arilo y Het⁴) y Het⁵;

(ii) C₃₋₆ cicloalquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi;

45 (iii) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₅ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁶ o, más en concreto, OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23gR^{23h}}, arilo y Het⁶)

50 (p. ej., Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23gR^{23h}}, arilo y Het⁶));

(iv) OR^{24a}, o

(v) NR^{24d}R^{24e},

(p. ej., R^{11a} representa,

5 (i) C₁₋₅ alquilo, siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, =O, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, NR^{21g}R^{21h};

(ii) C₃₋₆ cicloalquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre, Cl, F, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi;

10 (iii) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₅ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸ o, más en concreto, OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23g}R^{23h});

15 (p. ej., Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23g}R^{23h}));

(iv) OR^{24a}, o

(v) NR^{24d}R^{24e},

20 o, más en concreto, R^{11a} representa, C₁₋₅ alquilo, siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, =O, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, NR^{21g}R^{21h}, Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₅ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸ o, más en concreto, OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23g}R^{23h}), (p. ej., Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23g}R^{23h})), u OR^{24a});

30 (j) R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alqueno (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, =O, C(O)OC₁₋₄ alquilo, CN, C₁₋₃ alquilo, C₅₋₆ cicloalquilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, NR^{25g}R^{25h}, arilo y Het⁷), C₄₋₆ cicloalquilo, o C₅₋₆ cicloalqueno (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi) o Het^c, o

35 R^{12-17c} y R^{12-17d}, R^{12-17g} y R^{12-17h}, R^{21-23c} y R^{21-23d}, R^{21-23g} y R^{21-23h}, R^{24b} y R^{24c}, y R^{24d} y R^{24e} pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que puede, adicionalmente, contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, siendo este anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi),

40 (p. ej., R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₄ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, =O, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₃ alquilo, C₅₋₆ cicloalquilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, NR^{25g}R^{25h}, arilo y Het⁷), C₄₋₆ cicloalquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi) o Het^c, o

50 R^{12-17c} y R^{12-17d}, R^{12-17g} y R^{12-17h}, R^{21-23c} y R^{21-23d}, R^{21-23g} y R^{21-23h}, R^{24b} y R^{24c}, y R^{24d} y R^{24e} pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que puede, adicionalmente, contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, siendo este anillo heterocíclico no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi) o,

55 más en concreto, R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, =O,

C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, NR^{25g}R^{25h});

(k) Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c independientemente representan un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo comprender dichos grupos heterocíclicos uno, dos o tres anillos y pueden sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, más en concreto, halo, C₁₋₃ alquilo, siendo este último grupo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR^{26a}, -NR^{26b}R^{26c}, -C(O)OR^{26d} y -C(O)NR^{26e}R^{26f}

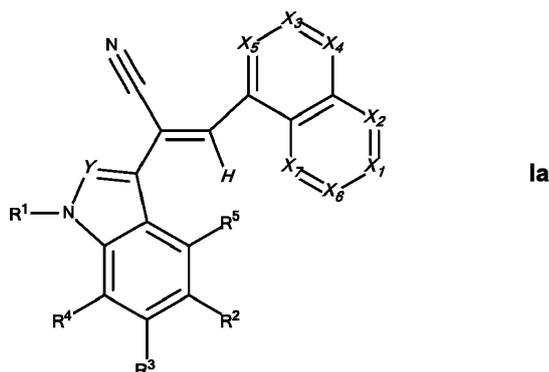
(p. ej., (Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c independientemente representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo comprender dichos grupos heterocíclicos uno, dos o tres anillos y pueden sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O o, más en concreto, Cl, Br, F, C₁₋₃ alquilo, siendo este último grupo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR^{26a}, -NR^{26b}R^{26c}, -C(O)OR^{26d} y -C(O)NR^{26e}R^{26f});

(l) Cy¹ a Cy³, en cada caso, independientemente representan un anillo carbocíclico aromático totalmente saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros;

(m) R^{25a} a R^{25h} y R^{26a} a R^{26f} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₄ alquilo, siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₄ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), C₃₋₆ cicloalquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi).

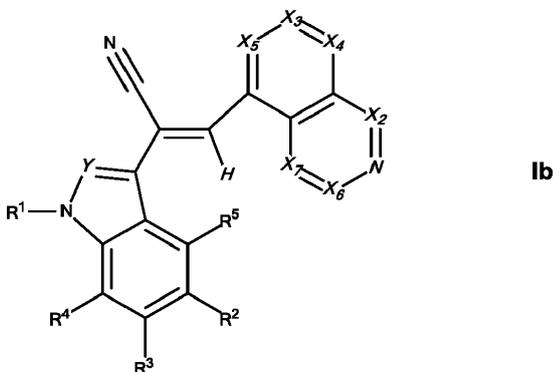
(n) Z representa CR⁴.

[0041] En diversos modos de realización de la invención, L representa -C(CN)=C(H)- y Z representa CR⁴, y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Ia,



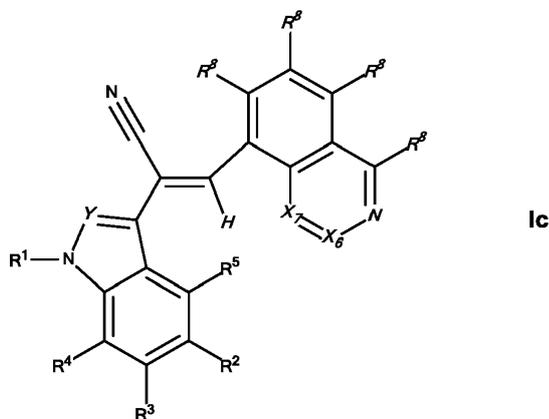
25 donde R¹ a R⁵, Y, y X₁ a X₇ son como se ha definido anteriormente en relación con los compuestos de la fórmula I siempre que no más de tres entre X₁ a X₇ representen N.

[0042] En diversos modos de realización de la invención, L representa -C(CN)=C(H)- y Z representa CR⁴, y X₁ representa N, y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Ib,



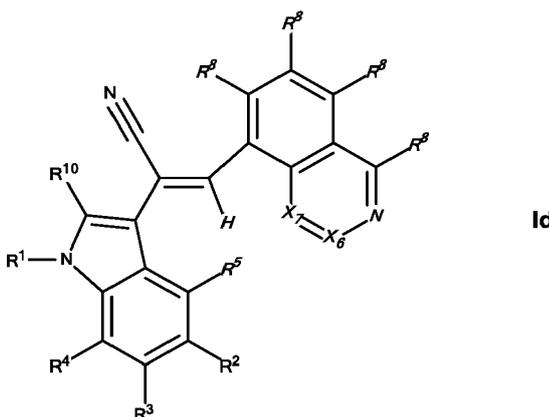
30 donde R¹ a R⁵, Y, y X₂ a X₇ son como se ha definido anteriormente en relación con los compuestos de la fórmula I siempre que no más de tres entre X₂ a X₇ representen N.

[0043] En diversos modos de realización de la invención, L representa $-C(CN)=C(H)-$, X_1 representa N, Z representa CR^4 , y X_5 a X_8 , representan, cada uno, CR^8 , y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Ic,



5 donde R^1 a R^5 , R^8 , Y, X_6 y X_7 son como se ha definido anteriormente en relación con los compuestos de la fórmula I.

[0044] En diversos modos de realización de la invención, L representa $-C(CN)=C(H)-$, X_1 representa N, X_2 a X_5 representan, cada uno, CR^8 , Z representa CR^4 , e Y representa CR^{10} , y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Id,

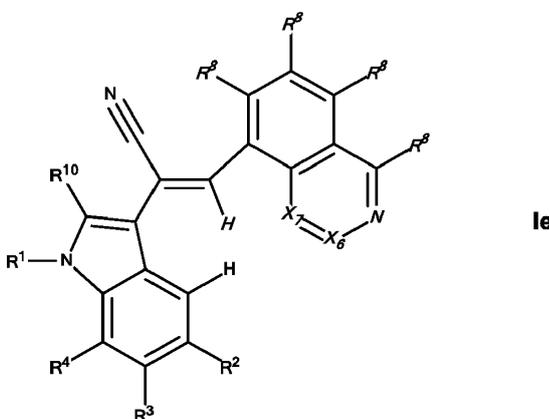


10

donde R^1 a R^5 , R^8 , R^{10} , X_6 y X_7 son como se ha definido anteriormente en relación con los compuestos de la fórmula I.

[0045] En diversos modos de realización de la invención, L representa $-C(CN)=C(H)-$, X_1 representa N, X_2 a X_5 representan, cada uno, CR^8 , Z representa CR^4 , Y representa CR^{10} y R^5 representa H, y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Ie,

15



donde R^1 a R^4 , R^8 , R^{10} , X_6 y X_7 son como se ha definido anteriormente en relación con los compuestos de la fórmula I.

[0046] En los compuestos de la fórmula I, (o Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If o Ig (p. ej., o Ia, Ib, Ic, Id o Ie)) que pueden mencionarse en la presente memoria, cuando L representa $-C(R^{6a})=C(R^{6b})-$, el doble enlace $C=C$ puede encontrarse en la configuración E y/o Z. Por ejemplo, para determinados compuestos de la presente invención, el doble enlace $C=C$ puede encontrarse en la configuración Z. Alternativamente, para determinados compuestos de la presente invención, el doble enlace $C=C$ puede encontrarse en la configuración E.

[0047] Los compuestos de la fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie) que pueden mencionarse incluyen los siguientes:

(a) R^2 representa:

(i) H;

(ii) Br, Cl, F;

10 (iii) C_{1-4} alquilo, que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, F, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{12a} y $NR^{12g}R^{12h}$;

(iv) OR^{15a} , o

(v) $NR^{15g}R^{15h}$;

15 (b) R^3 , R^4 , R^8 y R^{10} , en cada caso, independientemente representa H, Br, Cl, F, CN, C_{1-4} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{12a} y $NR^{12g}R^{12h}$), OR^{15a} , $NR^{15g}R^{15h}$, nitro);

20 (c) R^{11a} representa, C_{1-5} alquilo, siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, =O, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, F, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{21a} , $NR^{21g}R^{21h}$, Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, $C(O)OC_{1-4}$ alquilo, C_{1-5} alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het^8 o, más en concreto, OH, =O, Cl, F, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{23a} , $NR^{23g}R^{23h}$), (p. ej., Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, $C(O)OC_{1-4}$ alquilo, C_{1-4} alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{23a} , $NR^{23g}R^{23h}$)), o OR^{24a} ;

25 (d) R^{12a} a R^{12h} , R^{13a} a R^{13h} , R^{14a} a R^{14h} , R^{15a} a R^{15h} , R^{16a} a R^{16h} , R^{17a} a R^{17h} , R^{18a} , R^{18b} , R^{19} , R^{20} , R^{21a} a R^{21h} , R^{22a} a R^{22h} , R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C_{1-4} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, =O, $C(O)OC_{1-4}$ alquilo, C_{1-3} alquilo, C_{5-6} cicloalquilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{25a} , $NR^{25g}R^{25h}$, arilo y Het^7), C_{4-6} cicloalquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, OH, =O, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi) o Het^c , o

35 R^{12-17c} y R^{12-17d} , R^{12-17g} y R^{12-17h} , R^{21-23c} y R^{21-23d} , R^{21-23g} y R^{21-23h} , R^{24b} y R^{24c} , y R^{24d} y R^{24e} pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que puede, adicionalmente, contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, siendo este anillo heterocíclico no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi);

40 (e) (Het^1 a Het^8 (p. ej., Het^1 a Het^7) y Het^a a Het^c independientemente representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo comprender dichos grupos heterocíclicos uno, dos o tres anillos y pueden sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O o, más en concreto, Cl, Br, F, C_{1-3} alquilo, siendo este último grupo sustituido opcionalmente por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, $-OR^{26a}$, $-NR^{26b}R^{26c}$, $-C(O)OR^{26d}$ y $-C(O)NR^{26e}R^{26f}$).

[0048] Otros modos de realización de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos relacionados con compuestos de la fórmula I (o Ia, Ib, Ic, Id o Ie) en los que:

(a) R^2 representa Br, Cl o, más en concreto, H;

50 (b) R^3 , R^4 , R^8 y R^{10} , en cada caso, representan cada uno H;

(c) R^{11a} representa,

(i) C_{1-4} alquilo, siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, =O, CN, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{21a} , $NR^{21g}R^{21h}$;

(ii) C₃₋₆ cicloalquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre, Cl, F, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi;

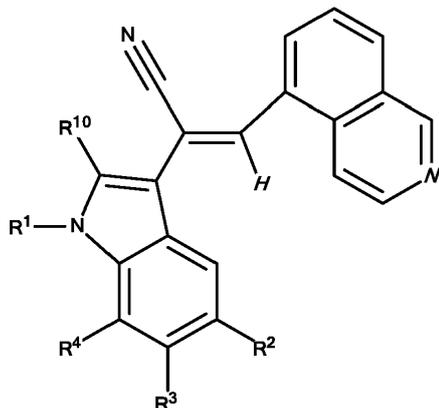
(iii) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₅ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸ o, más en concreto, OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23g}R^{23h}) (p. ej., Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23g}R^{23h}));

(iv) OR^{24a}, o

(v) NR^{24d}R^{24e},

(d) R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, =O, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, NR^{25g}R^{25h}).

[0049] En diversos modos de realización de la invención, L representa -C(CN)=C(H)-, X₁ representa N, X₂ a X₅ representan, cada uno, CR⁸, X₆ y X₇ representan, cada uno, CR⁹, Z representa CR⁴, Y representa CR¹⁰ y R⁵ representa H, y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto según la fórmula If,



If

siempre que R⁴ no sea Br o metilpirrolidina; y/o

siempre que R² no sea Cl, F, o OR^{15a} (donde R^{15a} comprende más de un átomo de carbono) o NR^{15g}R^{15h}.

[0050] Otros modos de realización de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos relacionados con compuestos de la fórmula I (o If) en los que:

R³ representa H; y/o]

R¹⁰ representa H o CH₃; y/o

R² representa H, Br o OCH₃; y/o

R⁴ representa H o OCH₃.

[0051] Otros modos de realización de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos relacionados con compuestos de la fórmula I (o If) en los que R¹ representa C(O)R^{11a} y R^{11a} representa:

(a) H;

(b) C₁₋₆ alquilo (siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, C₁₋₆ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, NR^{21g}R^{21h}, arilo, Cy³, y Het⁵);

(c) C₃₋₁₀ cicloalquilo (siendo este grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi);

(d) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₆ alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸ o, más en concreto, OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23g}R^{23h}, arilo y Het⁶),

(e) OR^{24a};

(f) NR^{24d}R^{24e}

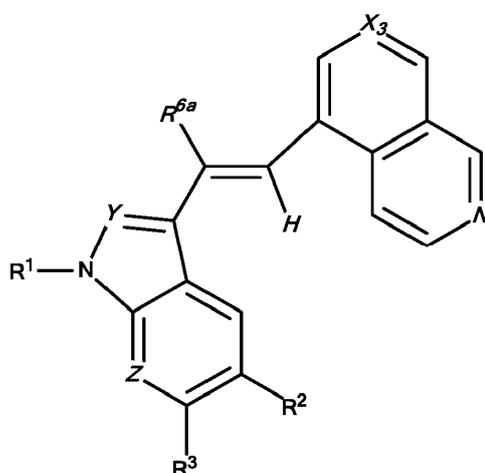
(p. ej., R^{11a} representa:

(a) H;

5 (b) C₁₋₆ alquilo (siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, OR^{21a}, y NR^{21g}R^{21h});

10 (c) piperidinilo o piperazinilo (siendo el grupo Het_b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₆ alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸ o, más en concreto, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, y NR^{23g}R^{23h})).

[0052] En diversos modos de realización de la invención, L representa -C(R^{6a})=C(H)-, X₁ representa N, X₂, X₄ y X₅ representan, cada uno, CR⁸, X₃ representa N o CR⁸, X₆ y X₇ representan, cada uno, CR⁹, y R⁵ representa H, y el compuesto según la fórmula I puede representarse como un compuesto según la fórmula Ig,



Ig

15 siempre que cuando R^{6a} representa CN:

R² no sea F, Br o OCH₃; y/o

cuando Z es CR⁴, CR⁴ no sea CCH₃.

[0053] Otros modos de realización de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos relacionados con compuestos de la fórmula I (o Ig) en los que:

20 R³ representa H o metilpirrolidina;

R² y R³ independientemente representan H, OR^{15a}, Cl o C₁₋₆ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OR^{12a}, NR^{12g}R^{12h}, arilo y Het¹); y/o

R⁴, cuando está presente, representa H o Br.

25 **[0054]** Algunos modos de realización de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que el compuesto de la fórmula I es un compuesto seleccionado de la lista siguiente:

(i) (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;

(ii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;

30 (iii) 5-[(3aS,4S,6aR)-2,6-oxo-1,3,3a,4,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]-N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1H-indol-5-il]pentanamida, también descrito en la presente memoria como N-(3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolin-5-il)vinil]-1H-indol-5-il)-5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il]pentanamida y/o

35 5-[(3aR,4R,6aS)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]-N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1H-indol-5-il]pentanamida, también descrito en la presente memoria como N-(3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolin-5-il)vinil]-1H-indol-5-il)-5-[(3aR,4R,6aS)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il]pentanamida;

(iv) (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;

- (v) (Z)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (vi) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]indol-3-il]prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- 5 (vii) N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]acetamida, también descrito en la presente memoria como (Z)-*N*-(3-(3-(1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-1-il)-3-oxopropil)acetamida;
- (viii) (Z)-2-[1-[5-[(3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanoil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo y/o (Z)-2-[1-[5-[(3*aR*,4*R*,6*aS*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(5-((3*aR*,4*R*,6*aS*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanoil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- 10 (ix) *tert*-butil 4-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-carbonil]piperidina-1-carboxilato, también descrito en la presente memoria como (Z)-*tert*-butil 4-(3-(1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato;
- 15 (x) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(piperidina-4-carbonil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (xi) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(1-metilpiperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (xii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(1-(3-fluorofenil)-piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- 20 (xiii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(1-oxazol-4-il--piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (xiv) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(1-(2-metoxiacetil)-piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (xv) (Z)-2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (xvi) (Z)-2-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- 25 (xvii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (xviii) (Z)-2-(5,6-dimetoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xix) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(7-metil-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
- (xx) 3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-*N*-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- 30 (xxi) 5-cloro-3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-*N*-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
- (xxii) (Z)-2-(5,7-dimetoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xviii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (xxiv) N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-7-il]acetamida, también descrito en la presente memoria como *N*-(3-((Z)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-5-il)acetamida;
- 35 (xxv) (Z)-2-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xxvi) (Z)-2-(7-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xxvii) (Z)-2-[7-(2-fluorofenil)-1*H*-indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xxviii) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)but-2-enonitrilo;
- 40 (xxix) (Z)-3-(1*H*-indol-3-il)-2-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xxx) *tert*-butil N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxopropil]carbamato;
- (xxxi) (Z)-2-[1-(3-amino-1-oxo-propil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xxxii) *tert*-butil N-[5-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-5-oxo-pentil]carbamato;
- (xxxiii) (Z)-2-[1-(5-amino-1-oxo-pentil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- 45 (xxxiv) *tert*-butil N-[6-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-6-oxo-hexil]carbamato;
- (xxxv) (Z)-2-(1-(6-aminohexanoil)-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (xxxvi) (Z)-2-(1*H*-indazol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;

- (xxxvii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(4-metil-1H-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
- (xxxviii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(4-metoxi-1H-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
- (xxxix) (Z)-2-(4,5-dimetoxi-1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xl) (Z)-2-(4-cloro-1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- 5 (xli) 4-cloro-3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1H-indol-5-carboxamida;
- (xlii) (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(5-quinolil)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(quinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (xliii) 5-((E)-2-(1H-indol-3-il)vinil)isoquinolina;
- (xliv) 4-((E)-2-(1H-indol-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
- 10 (xlv) 5-((E)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)vinil)isoquinolina;
- (xlvi) 4-((E)-2-(1H-pirrolo[2,3-b]piridin-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
- (xlvii) [3-[(E)-2-(5-isoquinolil)vinil]-1H-indol-5-il]ácido azínico;
- (xlviii) (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(2,7-naftiridin-4-il)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(2,7-naftiridin-4-il)acrilonitrilo;
- 15 (xlix) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-1H-indol-3-il]prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-2-(5-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (l) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-3-il]prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-2-(5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (li) (Z)-2-(6-cloro-1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- 20 (lii) (Z)-2-(7-bromo-1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-2-(7-bromo-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (liii) *tert*-butil N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]carbamato, también descrito en la presente memoria como (Z)-*tert*-butil (3-(3-(1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropil)carbamato;
- 25 (liv) (Z)-2-[1-(3-aminopropanoil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo, también descrito en la presente memoria como (Z)-2-(1-(3-aminopropanoil)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (lv) 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]-N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]pentanamida, también descrito en la presente memoria como N-(3-(3-(Z)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropil)-5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamida y/o 5-[(3aR,4R,6aS)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]-N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]pentanamida;
- 30 (lvi) (Z)-2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo; y
- (lvii) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(1-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoil)piperidina-4-carbonil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo.
- 35 **[0055]** Algunos modos de realización de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que el compuesto de la fórmula I es un compuesto seleccionado de la lista siguiente:
- (lviii) (Z)-2-(1-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (lix) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (lx) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;
- 40 (lxi) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo; y
- (lxii) (Z)-2-(1H-indazol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo.
- [0056]** En diversos modos de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I pueden ser un agente quimioprotector para las células normales e inhibir la mitosis en las células cancerosas y/o pueden ser capaces de inhibir la mitosis y la autofagia. Algunos compuestos de la fórmula I (o la, lb, lc, ld, le o lf (p. ej., o la, lb, lc, ld o le))
- 45 que pueden mencionarse incluyen:
- (i) (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (ii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;

- (iii) 5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]-*N*-[3-[(*Z*)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-il]pentanamida y/o 5-[(3a*R*,4*R*,6a*S*)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]-*N*-[3-[(*Z*)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-il]pentanamida;
- (iv) (*Z*)-2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- 5 (v) (*Z*)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (vi) (*Z*)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (vii) *N*-[3-3-[(*Z*)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]acetamida;
- (viii) *tert*-butil 4-[3-[(*Z*)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-carbonil]piperidina-1-carboxilato;
- (ix) (*Z*)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- 10 (x) (*Z*)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (xi) (*Z*)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (xii) (*Z*)-*tert*-butil (3-(3-(1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-1-il)-3-oxopropil)carbamato;
- (xiii) *N*-(3-(3-[(*Z*)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil]-1*H*-indol-1-il)-3-oxopropil)-5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamida;
- 15 (xiv) *N*-(3-[(*Z*)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil]-1*H*-indol-5-il)acetamida;
- (xv) (*Z*)-2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xvi) (*Z*)-2-(7-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xvii) (*Z*)-2-[1-(3-aminopropanoil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo; y
- (xviii) (*Z*)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(1-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanoil)piperidina-4-carbonil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo.
- 20 **[0057]** Otros compuestos de la fórmula I (o la, lb, lc, ld, le o lf (p. ej., o la, lb, lc, ld o le)) que pueden mencionarse con un efecto dual quimioprotector/antimitótico y/o antimitótico/antiautofagia incluyen (*Z*)-2-(1-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo.
- [0058]** En diversos modos de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I pueden ser capaces de inhibir la mitosis selectivamente. Algunos compuestos de la fórmula I que pueden mencionarse incluyen (*Z*)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(5-quinolil)prop-2-enonitrilo y (*Z*)-2-[1-[5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo (y/o (*Z*)-2-[1-[5-[(3a*R*,4*R*,6a*S*)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo).
- 25 **[0059]** En diversos modos de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I pueden ser capaces de inhibir la autofagia selectivamente y/o proporcionar un efecto quimioprotector para las células normales. Algunos compuestos de la fórmula I que pueden mencionarse incluyen:
- 30 (a) 5-((*E*)-2-(1*H*-indol-3-il)vinil)isoquinolina;
- (b) 4-((*E*)-2-(1*H*-indol-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
- (c) 5-((*E*)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)vinil)isoquinolina;
- 35 (d) 4-((*E*)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
- (e) (*Z*)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(2,7-naftiridin-4-il)prop-2-enonitrilo;
- (f) (*Z*)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-1*H*-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (g) (*Z*)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(2-metoxietoxi)-1*H*-indol-3-il]prop-2-enonitrilo; y
- (h) (*Z*)-2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo.
- 40 **[0060]** Otros compuestos de la fórmula I (o la, lb, lc, ld, le o lf (p. ej., o la, lb, lc, ld o le)) que pueden mencionarse y que inhiben la autofagia y/o proporcionan un efecto quimioprotector para las células normales incluyen:
- (i) (*Z*)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (ii) (*Z*)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (iii) (*Z*)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo; y
- 45 (iv) (*Z*)-2-(1*H*-indazol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo.

[0061] En algunos modos de realización de la invención, el compuesto de la fórmula I no es (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)acrilonitrilo.

[0062] Cuando se utilizan en la presente memoria "efecto quimioprotector", "efecto quimioprotector para células normales", "quimioprotector", "agente quimioprotector", y sus sinónimos, se hace referencia a una propiedad de un compuesto de acuerdo con la fórmula I para proteger a las células normales (es decir, las células no transformadas) de los efectos citotóxicos de una o más composiciones citotóxicas. En determinados modos de realización, dicha protección puede resultar de la detención selectiva y reversible de las células normales en el límite G₁/S, al tiempo que se permite que las células cancerosas avancen por el ciclo celular. Sin pretender ceñirse a la teoría, la detención de las células normales en el límite G₁/S puede permitir que un agente anticanceroso (p. ej., un agente antimitótico) se proporcione en una dosis superior a la que normalmente sería posible, de tal manera que se aumenta su eficacia potencial. En algunos modos de realización, cabe destacar que el compuesto de la fórmula I también puede presentar efectos biológicos adicionales, tal como un efecto antimitótico.

[0063] Para evitar confusiones, las referencias en la presente memoria a compuestos de la fórmula I incluyen, en los casos en los que el contexto lo permite, referencias a cualquiera de los compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If o Ig, (p. ej., I, Ia, Ib, Ic, Id o Ie, tales como I, Ia, Ib, Ic o Id). Asimismo, las referencias a cualquiera de los compuestos de la fórmula I, Ia, Ib, Ic, Id, Ie, If o Ig, (p. ej., I, Ia, Ib, Ic, Id o Ie, tales como I, Ia, Ib, Ic o Id) incluyen referencias a dichos compuestos *per se*, a tautómeros de dichos compuestos, así como a sales o solvatos farmacéuticamente aceptables.

[0064] Otros modos de realización de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que el compuesto de la fórmula I se marca isotópicamente. Sin embargo, otros modos de realización concretos de la invención que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que el compuesto de la fórmula I no se marca isotópicamente.

[0065] El término "marcado isotópicamente", tal y como se utiliza en la presente memoria incluye referencias a compuestos de la fórmula I en los que hay un isótopo no natural (o una distribución no natural de isótopos) en una o más posiciones del compuesto. Los expertos en la materia entenderán que las referencias en la presente memoria a "una o más posiciones del compuesto" se refieren a uno o más de los átomos del compuesto de la fórmula I. Por lo tanto, el término "marcado isotópicamente" incluye referencias a compuestos de la fórmula I que son enriquecidos isotópicamente en una o más posiciones del compuesto.

[0066] El marcado o enriquecimiento isotópico del compuesto de la fórmula I puede ser con un isótopo radioactivo o no radioactivo de cualquiera entre el hidrógeno, el carbono, el nitrógeno, el oxígeno, el azufre, el flúor, el cloro, el bromo y/o el yodo. Algunos isótopos concretos que pueden mencionarse a este respecto incluyen ²H, ³H, ¹¹C, ¹³C, ¹⁴C, ¹³N, ¹⁵N, ¹⁵O, ¹⁷O, ¹⁸O, ³⁵S, ¹⁸F, ³⁷Cl, ⁷⁷Br, ⁸²Br y ¹²⁵I).

[0067] Cuando el compuesto de la fórmula I es marcado o enriquecido con un isótopo radioactivo o no radioactivo, los compuestos de la fórmula I que pueden mencionarse incluyen aquellos en los que al menos un átomo del compuesto muestra una distribución isotópica en la que un isótopo radioactivo o no radioactivo del átomo en cuestión está presente en niveles de al menos un 10 % (p. ej., entre un 10 % y un 5000 %, en concreto entre un 50 % y un 1000 % y, más en concreto, entre un 100 % y un 500 %) por encima del nivel natural del isótopo radioactivo o no radioactivo.

[0068] Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse solos (es decir, como monoterapia, tal como una monoterapia de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo). Alternativamente, no obstante, los compuestos de la fórmula I pueden administrarse en combinación con otro agente terapéutico (p. ej., otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo). Adicionalmente, los compuestos de la fórmula I pueden administrarse como terapia adyuvante después del tratamiento quirúrgico o como terapia neoadyuvante antes del tratamiento principal (p. ej., cirugía) de la enfermedad o trastorno proliferativo, como un compuesto independiente o en combinación con otro agente terapéutico (p. ej., otro agente terapéutico para el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo).

[0069] Por consiguiente, otros aspectos de la invención se refieren a lo siguiente:

(a) Un compuesto de la fórmula I que presenta solo actividad antimitótica, como se ha definido anteriormente, y un agente antiautofagia y/o quimioprotector para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno proliferativo. En este aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I, como se ha definido anteriormente, puede administrarse secuencial, simultánea o concomitantemente con el otro agente terapéutico.

(b) Un compuesto de la fórmula I que presenta solo actividad antimitótica, como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno proliferativo, donde el compuesto de la fórmula I se administra secuencial, simultánea o concomitantemente con un agente antiautofagia y/o quimioprotector.

(c) Un producto de combinación, que comprende

(A) un compuesto de la fórmula I que presenta solo actividad antimitótica, como se ha definido anteriormente, y

(B) un agente antiautofagia y/o quimioprotector,

donde cada uno de los componentes (A) y (B) se formula mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

5 (d) Un producto de combinación como se ha definido en (c) anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo.

(e) Los compuestos de la fórmula I para su uso como se ha definido en (a) y (b) o productos de combinación para su uso como se ha definido en (d), donde la terapia es una terapia adyuvante después del tratamiento quirúrgico o una terapia neoadyuvante antes del tratamiento principal de la enfermedad o trastorno proliferativo.

10 **[0070]** Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula I con actividad antimetabólica solamente (o que son selectivos para la actividad antimetabólica frente a la actividad antiautofagia y/o quimioprotectora) que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(5-quinolil)prop-2-enonitrilo y (Z)-2-[1-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo (y/o (Z)-2-[1-[5-[(3aR,4R,6aS)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo).

15 **[0071]** Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "actividad antimetabólica solamente" se refiere a un compuesto que presenta entre ninguna o muy poca actividad antiautofagia y/o quimioprotectora. Por ejemplo, la proporción entre la actividad antimetabólica y la actividad antiautofagia del compuesto (efecto antimetabólico:antiautofagia y/o quimioprotector) puede ser superior a 50:1, tal como superior o igual a 100:1, por ejemplo, superior o igual a 1000:1.

20 **[0072]** Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "agente antiautofagia" incluye referencias a uno o más (p. ej., uno) agentes terapéuticos que son conocidos por ser útiles como agentes antiautofagia, así como compuestos de la fórmula I que son agentes antiautofagia y/o quimioprotectores; los compuestos de la fórmula I que son agentes antiautofagia y/o quimioprotectores pueden ser agentes antiautofagia y/o quimioprotectores solamente o pueden presentar también actividad antimetabólica. Algunos agentes antiautofagia que pueden
25 mencionarse en la presente memoria incluyen inhibidores de PI3K (p. ej., 3-metiladenina, wortmanina, LY294002 (2-(4-Morfolinil)-8-fenil-1(4H) benzopiran-4-ona)), bafilomicina A1, taspargina, sal sódica de ácido lisofosfatídico, espautina-1, forskolina, nocodazol, L-asparagina, vinblastina, dibutilil cAMP, hidroxicloroquina, tolazamida, quinina, SP600125 (1,9-pirazoloantrona), AICAR (5-aminoimidazol-4-carboxamida 1-β-D-ribofuranosida), anisomicina, SB-216763 (3-(2,4-diclorofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona), cloroquina,
30 hidroxicloroquina, Lys05, E64d ((2S,3S)-trans-epoxisuccinil-L-leucilamido-3-metilbutano etil éster), leupeptina, pepstatina A, clorhidrato de desmetilclomipramina, rolipram, PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo), EHNA (clorhidrato de eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina), pifitrin-? clomipramina, cicloheximida, N-acetil-L-cisteína, GMX1778, inhibidores de p97 (p. ej., DBE9 (N2,N4-dibenzilquinazolina-2,4-diamina), MDBN (3,4-Metilenedioxi-β-nitroestireno)) y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Algunos de los compuestos de la
35 fórmula I solo antiautofagia y/o quimioprotectores que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen:

(a) 5-((E)-2-(1H-indol-3-il)vinil)isoquinolina;

(b) 4-((E)-2-(1H-indol-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;

(c) 5-((E)-2-(1H-pirrol-2-il)piridin-3-il)vinil)isoquinolina;

(d) 4-((E)-2-(1H-pirrol-2-il)piridin-3-il)vinil)-2,7-naftiridina

40 (e) (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(2,7-naftiridin-4-il)prop-2-enonitrilo;

(f) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-1H-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;

(g) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-3-il]prop-2-enonitrilo; y

(h) (Z)-2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo.

45 **[0073]** Otros compuestos de la fórmula I solo antiautofagia que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen:

(i) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;

(ii) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;

(iii) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo; y

(iv) (Z)-2-(1H-indazol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo.

50 **[0074]** En diversos modos de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I pueden ser agentes quimioprotectores y agentes antimetabólicos. Algunos de los compuestos de la fórmula I quimioprotectores y antimetabólicos incluyen:

(i) (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;

- (ii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
- (iii) 5-[(3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]-N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-il]pentanamida y/o 5-[(3*aR*,4*R*,6*aS*)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]-N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-il]pentanamida;
- 5 (iv) (Z)-2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (v) (Z)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (vi) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (vii) N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]acetamida;
- (viii) *tert*-butil 4-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-carbonil]piperidina-1-carboxilato;
- 10 (ix) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (x) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (xi) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (xii) (Z)-*tert*-butil (3-(3-(1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-1-il)-3-oxopropil)carbamato;
- (xiii) N-(3-(3-[(Z)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil]-1*H*-indol-1-il)-3-oxopropil)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamida;
- 15 (xiv) N-(3-[(Z)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil]-1*H*-indol-5-il)acetamida;
- (xv) (Z)-2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xvi) (Z)-2-(7-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- (xvii) (Z)-2-[1-(3-aminopropanoil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
- 20 (xviii) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(1-(5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanoil)piperidina-4-carbonil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo; y
- (xix) (Z)-2-(1-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo.

[0075] Algunos compuestos de la fórmula I solo quimioprotectores incluyen:

- (a) 5-((*E*)-2-(1*H*-indol-3-il)vinil)isoquinolina;
- 25 (b) 4-((*E*)-2-(1*H*-indol-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
- (c) 5-((*E*)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)vinil)isoquinolina;
- (d) 4-((*E*)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)vinil)-2,7-naftiridina
- (e) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(2,7-naftiridin-4-il)prop-2-enonitrilo;
- (f) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-1*H*-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- 30 (g) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(2-metoxietoxi)-1*H*-indol-3-il]prop-2-enonitrilo; y
- (h) (Z)-2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
- (i) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (j) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (k) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo; y
- 35 (l) (Z)-2-(1*H*-indazol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo.

[0076] Cuando se utilizan en la presente memoria, los términos "compuestos de la fórmula I antiautofagia" y "compuestos de la fórmula I quimioprotectores" pueden utilizarse de manera intercambiable y pueden hacer referencia también a compuestos que presentan actividad dual antimitótica y quimioprotectora (o antiautofagia). Cuando se utilizan en la presente memoria, los términos "compuestos de la fórmula I solo antiautofagia" y

40 "compuestos de la fórmula I solo quimioprotectores" pueden utilizarse de manera intercambiable.

[0077] Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "administrado secuencial, simultánea o concomitantemente" incluye referencias a:

la administración de formulaciones farmacéuticas distintas (una con el compuesto de la fórmula I y una o varias otras con el uno o varios otros agentes terapéuticos); y

la administración de una formulación farmacéutica única que contiene el compuesto de la fórmula I y el otro o los otros agentes terapéuticos.

5 **[0078]** El producto de combinación descrito anteriormente ofrece la administración del componente (A) junto con el componente (B) y puede, por consiguiente, presentarse a modo de formulaciones distintas, donde al menos una de dichas formulaciones comprende el componente (A) y al menos una comprende el componente (B), o puede presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentarse como una formulación única que incluye el componente (A) y el componente (B)).

[0079] Por consiguiente, también se proporciona:

10 (I) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula I con actividad antimetabólica solamente, como se ha definido anteriormente, y un agente antiautofagia y/o quimioprotector, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables (haciéndose referencia a la formulación de ahora en adelante como "preparación combinada").

[0080] En la presente memoria, también se describe:

(II) un kit de partes que comprende componentes:

15 (i) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula I con actividad antimetabólica solamente, tal y como se ha definido anteriormente, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; y

(ii) una formulación farmacéutica que incluye un agente antiautofagia y/o quimioprotector, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables,

20 estando cada uno de los componentes (i) y (ii) proporcionados en una forma que es adecuada para su administración junto con el otro.

[0081] El componente (i) del kit de partes es, por consiguiente, el componente (A) en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables. De manera similar, el componente (ii) es el componente (B) en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

25 **[0082]** Otros aspectos de la invención se refieren a lo siguiente.

(a) Un compuesto de la fórmula I que presenta solamente actividad antiautofagia y/o quimioprotectora, como se ha definido anteriormente, y un agente antimetabólico para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo.

30 En este aspecto de la invención, el compuesto de la fórmula I, como se ha definido anteriormente, puede administrarse secuencial, simultánea o concomitantemente con el otro agente terapéutico.

(b) Un compuesto de la fórmula I que presenta solamente actividad antiautofagia y/o quimioprotectora, como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo, donde el compuesto de la fórmula I se administra secuencial, simultánea o concomitantemente con un agente antimetabólico.

35 (c) Un producto de combinación, que comprende

(C) un compuesto de la fórmula I que presenta solamente actividad antiautofagia y/o quimioprotectora, como se ha definido anteriormente, y

(D) un agente antimetabólico,

40 donde cada uno de los componentes (C) y (D) se formula en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

(d) Un producto de combinación como se ha definido en (c) anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo.

45 (e) El compuesto de la fórmula I para su uso como se ha definido en (a) y (b) o productos de combinación para su uso como se ha definido en (d), donde la terapia es una terapia adyuvante después del tratamiento quirúrgico o una terapia neoadyuvante antes del tratamiento principal de la enfermedad o trastorno proliferativo.

[0083] Como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la fórmula I con actividad antiautofagia y/o quimioprotectora solamente (o son selectivos para la actividad antiautofagia y/o quimioprotectora frente a la actividad antimetabólica) que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen:

(a) 5-((E)-2-(1H-indol-3-il)vinil)isoquinolina;

50 (b) 4-((E)-2-(1H-indol-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;

(c) 5-((E)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)vinil)isoquinolina;

- (d) 4-((E)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
- (e) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(2,7-naftiridin-4-il)prop-2-enonitrilo;
- (f) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-1*H*-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (g) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(2-metoxietoxi)-1*H*-indol-3-il]prop-2-enonitrilo; y
- 5 (h) (Z)-2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo.

[0084] Otros compuestos de la fórmula I con actividad antiautofagia y/o quimioprotectora solamente (o son selectivos para la actividad antiautofagia y/o quimioprotectora frente a la actividad antimitótica) que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen:

- (i) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- 10 (ii) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (iii) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo; y
- (iv) (Z)-2-(1*H*-indazol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo.

[0085] Cuando se utilizan en la presente memoria, los términos "actividad antiautofagia solamente", "actividad quimioprotectora solamente" y "actividad antiautofagia y/o quimioprotectora solamente" se refieren a un compuesto que presenta muy poca o ninguna actividad antimitótica. Por ejemplo, la proporción entre la actividad antimitótica y la actividad antiautofagia y/o quimioprotectora del compuesto (antiautofagia:antimitótica y/o quimioprotectora) puede ser superior a 50:1, tal como superior o igual a 100:1, por ejemplo, superior o igual a 1000:1.

[0086] Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "agente antimitótico" incluye referencias a uno o más agentes terapéuticos (p. ej., uno) que se sabe que son útiles como agentes antimitóticos, así como a compuestos de la fórmula I que son agentes antimitóticos solamente. Los agentes antimitóticos que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen los taxanos (p. ej., paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel), alcaloides de la vinca (p. ej., vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina), colchicina, podofilotoxina, podofilina, tenipósido, griseofulvina, halicondrina B, eribulina, estramustina, epotilonas (p. ej., epotilonas A-F, ixabelipona, patupilona, sagopilona, BMS-310705, BMS-247550) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. Algunos compuestos antimitóticos solamente de la fórmula I que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(5-quinolil)prop-2-enonitrilo y (Z)-2-[1-[5-[(3*a*S,4*S*,6*a*R)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo (y/o (Z)-2-[1-[5-[(3*a*R,4*R*,6*a*S)-2-oxo-1,3,3*a*,4,6,6*a*-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo).

[0087] El producto de combinación descrito anteriormente ofrece la administración del componente (C) junto con el componente (D) y puede, por consiguiente, presentarse a modo de formulaciones distintas, donde al menos una de dichas formulaciones comprende el componente (C) y al menos una comprende el componente (D), o puede presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentarse como una formulación única que incluye el componente (C) y el componente (D)).

[0088] Por consiguiente, también se proporciona:

35 (I) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula I con actividad antiautofagia y/o quimioprotectora solamente, como se ha definido anteriormente, y un agente antimitótico, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables (haciéndose referencia a la formulación de ahora en adelante como "preparación combinada").

[0089] En la presente memoria, también se describe:

40 (II) un kit de partes que comprende componentes:

(i) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto de la fórmula I con actividad antiautofagia y/o quimioprotectora solamente, tal y como se ha definido anteriormente, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; y

45 (ii) una formulación farmacéutica que incluye un agente antimitótico, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables,

estando cada uno de los componentes (i) y (ii) proporcionados en una forma que es adecuada para su administración junto con el otro.

[0090] El componente (i) del kit de partes es, por consiguiente, el componente (C) en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables. De manera similar, el componente (ii) es el componente (D) en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

[0091] Otros aspectos de la invención se refieren a lo siguiente.

- (a) Un compuesto que presenta solo actividad antimetabólica, como se ha definido anteriormente, y un agente antiautofagia y/o quimioprotector para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno proliferativo. En este aspecto de la invención, el compuesto que presenta actividad antimetabólica solamente y el agente antiautofagia y/o quimioprotector son como se han definido anteriormente y pueden administrarse secuencial, simultánea o concomitantemente entre sí.
- (b) Un compuesto que presenta solo actividad antimetabólica, como se ha definido anteriormente, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno proliferativo, donde el compuesto que presenta solo actividad antimetabólica se administra secuencial, simultánea o concomitantemente con un agente antiautofagia y/o quimioprotector.
- (c) Un producto de combinación, que comprende
- (E) un compuesto que presenta solo actividad antimetabólica, como se ha definido anteriormente, y
- (F) un agente antiautofagia y/o quimioprotector,
- donde cada uno de los componentes (E) y (F) se formula en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.
- (d) Un producto de combinación como se ha definido en (c) anteriormente para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo.
- (e) El compuesto de la fórmula I para su uso como se ha definido en (a) y (b) o productos de combinación para su uso como se ha definido en (d), donde la terapia es una terapia adyuvante después del tratamiento quirúrgico o una terapia neoadyuvante antes del tratamiento principal de la enfermedad o trastorno proliferativo.
- [0092]** Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "agente antimetabólico" incluye referencias a uno o más agentes terapéuticos (p. ej., uno) que se sabe que son útiles como agentes antimetabólicos, así como a compuestos de la fórmula I que son agentes antimetabólicos solamente. Los agentes antimetabólicos que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen los taxanos (p. ej., paclitaxel, docetaxel, cabazitaxel), alcaloides de la vinca (p. ej., vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina), colchicina, podofilotoxina, podofilina, tenipósido, griseofulvina, halicondrina B, eribulina, estramustina, epotilonas (p. ej., epotilonas A-F, ixabelipona, patupilona, sagopilona, BMS-310705, BMS-247550) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. Algunos compuestos antimetabólicos solamente de la fórmula I que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(5-quinolil)prop-2-enonitrilo y (Z)-2-[1-[5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo (y/o (Z)-2-[1-[5-[(3aR,4R,6aS)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo).
- [0093]** Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "agente antiautofagia" incluye referencias a uno o más agentes terapéuticos (p. ej., uno) que se sabe que son útiles como agentes antiautofagia, así como a compuestos de la fórmula I que son agentes antiautofagia y/o quimioprotectores solamente. Algunos agentes antiautofagia que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen inhibidores de PI3K (p. ej., 3-metiladenina, wortmanina, LY294002 (2-(4-Morfolinil)-8-fenil-1(4H) benzopiran-4-ona)), bafilomicina A1, taspigargina, sal sódica de ácido lisofosfatídico, espautina-1, forskolina, nocodazol, L-asparagina, vinblastina, dibutilil cAMP, hidroxicloquina, tolazamida, quinina, SP600125 (1,9-pirazoloantrona), AICAR (5-aminoimidazol-4-carboxamida 1-β-D-ribofuranosida), anisomicina, SB-216763 (3-(2,4-diclorofenil)-4-(1-metil-1H-indol-3-il)-1H-pirrol-2,5-diona), cloroquina, hidroxicloquina, Lys05, E64d ((2S,3S)-trans-epoxisuccinil-L-leucilamido-3-metilbutano etil éster), leupeptina, pepstatina A, clorhidrato de desmetilclomipramina, rolipram, PMSF (fluoruro de fenilmetilsulfonilo), EHNA (clorhidrato de eritro-9-(2-hidroxi-3-nonil)adenina), pifitrin-? clomipramina, cicloheximida, N-acetil-L-cisteína, GMX1778, inhibidores de p97 (p. ej., DBEQ (N2,N4-dibenzilquinazolina-2,4-diamina), MDBN (3,4-Metilenedioxi-β-nitroestireno)) y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. Algunos de los compuestos de la fórmula I solo antiautofagia y/o quimioprotectores que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen:
- (a) 5-((E)-2-(1H-indol-3-il)vinil)isoquinolina;
- (b) 4-((E)-2-(1H-indol-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
- (c) 5-((E)-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)vinil)isoquinolina;
- (d) 4-((E)-2-(1H-pirrol-2,3-b)piridin-3-il)vinil)-2,7-naftiridina
- (e) (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(2,7-naftiridin-4-il)prop-2-enonitrilo;
- (f) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-1H-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
- (g) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-3-il]prop-2-enonitrilo; y
- (h) (Z)-2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo.

[0094] Otros compuestos de la fórmula I solo antiautofagia y/o quimioprotectores que pueden mencionarse en la presente memoria incluyen:

- (i) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (ii) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;
- (iii) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo; y
- (iv) (Z)-2-(1H-indazol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo.

5 **[0095]** En diversos modos de realización de la invención, los compuestos de la fórmula I pueden ser agentes quimioprotectores y agentes antimetabólicos, como se ha definido anteriormente.

[0096] Cuando se utilizan en la presente memoria, los términos "compuestos de la fórmula I solo antiautofagia" y "compuestos de la fórmula I solo quimioprotectores" pueden utilizarse de manera intercambiable.

10 **[0097]** Cuando se utiliza en la presente memoria, el término "actividad antimetabólica solamente", "actividad quimioprotectora solamente" y "solo antiautofagia" son como se ha definido anteriormente.

[0098] El producto de combinación descrito anteriormente ofrece la administración del componente (E) junto con el componente (F) y puede, por consiguiente, presentarse a modo de formulaciones distintas, donde al menos una de dichas formulaciones comprende el componente (E) y al menos una comprende el componente (F), o puede presentarse (es decir, formularse) como una preparación combinada (es decir, presentarse como una formulación

15 única que incluye el componente (E) y el componente (F)).

[0099] Por consiguiente, también se proporciona:

(I) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto con actividad antimetabólica solamente y un agente antiautofagia y/o quimioprotector, ambos como se ha definido anteriormente, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables (haciéndose referencia a la formulación de ahora en adelante como "preparación combinada").

20

[0100] En la presente memoria, también se describe:

(II) un kit de partes que comprende componentes:

- (i) una formulación farmacéutica que incluye un compuesto con actividad antimetabólica solamente, tal y como se ha definido anteriormente, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; y
- 25 (ii) una formulación farmacéutica que incluye un agente antiautofagia y/o quimioprotector, en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables,

estando cada uno de los componentes (i) y (ii) proporcionados en una forma que es adecuada para su administración junto con el otro.

30 **[0101]** El componente (i) del kit de partes es, por consiguiente, el componente (E) en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables. De manera similar, el componente (ii) es el componente (F) en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

[0102] Los compuestos de la fórmula I pueden administrarse por cualquier vía adecuada, pero pueden administrarse en concreto por vía oral, intravenosa, intramuscular, cutánea, subcutánea, transmucosa (p. ej., sublingual o bucal), rectal, transdérmica, nasal, pulmonar (p. ej., traqueal o bronquial), tópica, por cualquier otra

35 vía parenteral, en forma de una preparación farmacéutica que comprende el compuesto en una forma galénica farmacéuticamente aceptable. Algunos modos concretos de administración que pueden mencionarse incluyen la administración oral, intravenosa, cutánea, subcutánea, nasal, intramuscular o intraperitoneal.

[0103] Los compuestos de la fórmula I, en general, serán administrados como una formulación farmacéutica en mezcla con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables, que pueden seleccionarse teniendo

40 en cuenta la vía deseada de administración y la práctica farmacéutica estándar. Dichos portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser químicamente inertes a los compuestos activos y pueden no presentar ningún efecto secundario ni toxicidad en las condiciones de uso. Algunas formulaciones farmacéuticas pueden encontrarse en, por ejemplo, Remington The Science and Practice of Pharmacy, 19ª ed., Mack Printing Company, Easton, Pensilvania (1995). Para la administración parenteral, puede emplearse una solución acuosa

45 parenteralmente aceptable sin pirógenos y con un pH, una isotonicidad y estabilidad requeridos. Los expertos en la materia conocerán soluciones adecuadas, habiendo numerosos métodos descritos en la literatura. En otros documentos, por ejemplo, Langer, Science (1990) 249, 1527 también puede encontrarse un breve repaso de métodos de administración de fármacos.

50 **[0104]** De otra manera, el experto en la materia puede conseguir la preparación de formulaciones adecuadas rutinariamente mediante el empleo de técnicas rutinarias y/o de acuerdo con la práctica farmacéutica estándar y/o aceptada.

[0105] La cantidad de compuesto de la fórmula I en cualquier formulación farmacéutica utilizada de acuerdo con la presente invención dependerá de diversos factores, tales como la gravedad de la enfermedad que se trata, el

paciente en concreto que se trata, así como el o los compuestos que se emplean. En cualquier caso, la cantidad de compuesto de la fórmula I en la formulación puede ser determinada rutinariamente por el experto en la materia.

5 **[0106]** Por ejemplo, una composición oral sólida, tal como una pastilla o una cápsula puede contener entre un 1 y un 99 % (p/p) de ingrediente activo; entre un 0 y un 99 % (p/p) de diluyente o relleno; entre un 0 y un 20 % (p/p) de un desintegrante; entre un 0 y un 5 % (p/p) de un lubricante; entre un 0 y un 5 % (p/p) de un flujo de ayuda; entre un 0 y un 50 % (p/p) de un agente de granulación o aglutinante; entre un 0 y un 5 % (p/p) de un antioxidante; y entre un 0 y un 5 % (p/p) de un pigmento. Una pastilla de liberación controlada puede, además, contener entre un 0 y un 90 % (p/p) de un polímero de control de liberación.

10 **[0107]** Una formulación parenteral (tal como una solución o suspensión para inyección o una solución para perfusión) puede contener entre un 1 y un 50 % (p/p) de ingrediente activo; y entre un 50 % (p/p) y un 99 % (p/p) de un portador o vehículo líquido o semisólido (p. ej., un disolvente, tal como agua); y entre un 0-20 % (p/p) de uno o más excipientes, tales como agentes amortiguadores, antioxidantes, estabilizadores en suspensión, agentes reguladores de la tonicidad y conservantes.

15 **[0108]** En función de la enfermedad y del paciente que se haya de tratar, así como de la vía de administración, los compuestos de la fórmula I pueden ser administrados en distintas dosis terapéuticamente eficaces a un paciente que las necesita.

20 **[0109]** No obstante, la dosis administrada a un mamífero, en concreto, a un humano, en el contexto de la presente exposición, debería ser suficiente como para provocar una respuesta terapéutica en el mamífero en un plazo razonable. Los expertos en la materia reconocerán que la selección de la dosis exacta y la composición, y el régimen de administración más adecuado también estará influida, entre otras cosas, por las propiedades farmacológicas de la formulación, la naturaleza y la gravedad de la enfermedad que se trate, del estado físico y la agudeza mental del receptor, así como la potencia del compuesto específico, la edad, estado, peso corporal, sexo y respuesta del paciente que se vaya a tratar, y la etapa/gravedad de la enfermedad.

25 **[0110]** La administración puede ser continua o intermitente (p. ej., en bolo intravenoso). La dosis también puede determinarse por el momento y la frecuencia de administración. En el caso de la administración oral o parenteral, la dosis puede oscilar entre aproximadamente 0,01 mg y aproximadamente 1000 mg al día de un compuesto de la fórmula I.

30 **[0111]** En cualquier caso, el médico u otro experto en la materia serán capaces de determinar rutinariamente la dosis real que será más adecuada para un paciente en concreto. Las dosis mencionadas anteriormente son ilustrativas de la media de casos; obviamente, pueden darse casos concretos en los que rangos de dosis mayores o menores estén justificados, y tales casos se encuentran dentro del alcance de la presente invención.

35 **[0112]** Los aspectos de la invención descrita en la presente memoria (p. ej., los compuestos mencionados anteriormente, las combinaciones y los compuestos y los productos de combinación para los usos descritos en la presente memoria) pueden presentar la ventaja de que, en el tratamiento de las enfermedades descritas en la presente memoria, pueden ser más convenientes para el médico y/o paciente que, ser más eficaces que, ser menos tóxicos que, presentar mejor selectividad frente a, presentar un rango de actividad más amplio que, ser más potentes que, producir menos efectos secundarios que, o pueden presentar otras propiedades farmacológicas útiles frente a compuestos, combinaciones, métodos (tratamientos) o usos conocidos en la técnica anterior similares para su uso en el tratamiento de dichas enfermedades o de otro modo.

40 **[0113]** Otros compuestos de la fórmula I pueden prepararse de acuerdo con técnicas que son conocidas por los expertos en la materia, por ejemplo, las descritas posteriormente en la sección de ejemplos.

45 **[0114]** Algunos sustituyentes, tal como R² en los compuestos finales de la fórmula I (o precursores de los mismos y otros productos intermedios pertinentes) pueden ser modificados una o varias veces, después o durante los procesos descritos más adelante, por medio de métodos que son conocidos por los expertos en la materia. Algunos ejemplos de dichos métodos incluyen sustituciones, reducciones (p. ej., reducciones de enlace carbonilo en presencia de agentes reductores adecuados y, en caso de ser necesario, quimioselectivos, tales como LiBH₄ o NaBH₄), oxidaciones, alquilaciones, acilaciones, hidrolizados, esterificaciones y eterificaciones. Los grupos precursores pueden cambiarse a un grupo tal diferente o a los grupos definidos en la fórmula I, en cualquier momento durante la secuencia de reacción.

50 **[0115]** Los compuestos de la invención pueden aislarse de sus mezclas de reacción mediante la utilización de técnicas convencionales (p. ej., recristalización, cromatografía en columna, HPLC preparativa, etc.).

[0116] En los procesos descritos a continuación, los grupos funcionales de los compuestos intermedios pueden tener que protegerse mediante grupos protectores.

55 **[0117]** La protección y desprotección de los grupos funcionales puede producirse antes o después de una reacción en los planes mencionados anteriormente.

[0118] Los grupos de protección pueden eliminarse de acuerdo con técnicas que son conocidas por los expertos en la materia y que se describen a continuación. Por ejemplo, los compuestos/productos intermedios protegidos

descritos a continuación pueden convertirse químicamente en compuestos no protegidos con técnicas de desprotección estándar.

[0119] El tipo de química involucrada impondrá la necesidad y el tipo de grupos protectores, así como la secuencia para conseguir la síntesis.

- 5 [0120] El uso de grupos protectores se describe detalladamente en *Protective Groups in Organic Chemistry*, editado por J W F McOmie, Plenum Press (1973), y *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, T.W. Greene & P.G.M. Wutz, Wiley-Interscience (1999).

10 [0121] Tal y como se utiliza en la presente memoria, el término "grupos funcionales" significa, en el caso de grupos funcionales no protegidos, función hidroxil-, tiolo-, amino-, ácido carboxílico y, en el caso de grupos funcionales protegidos, éster de ácido carboxílico, alcoxi inferior, N-, O-, S- acetil.

[0122] A continuación, se describirán algunos ejemplos no limitativos que incluyen determinados aspectos de la invención. Cualquier ejemplo que caiga fuera del alcance de las reivindicaciones se incluye con fines de referencia.

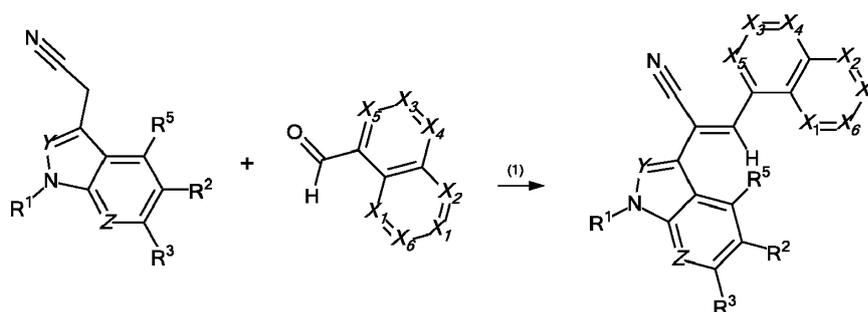
Ejemplos

Ejemplos químicos

15 Métodos generales:

[0123] Se compraron reactivos para la síntesis orgánica de fuentes comerciales. Las reacciones fueron monitorizadas rutinariamente mediante cromatografía en capa fina (TLC, por sus siglas en inglés) en placas de aluminio recubiertas con gel de sílice (Merck 60, F254) con visualización en luz UV y permanganato potásico, anisaldehído o soluciones de molibdato de cerio y amonio como colorantes de desarrollo. Se realizó cromatografía en columna instantánea en gel de sílice ((Merck 60, 70-230 mesh). Se realizaron reacciones de microondas mediante la utilización de un reactor de microondas Biotage. La pureza e identidad preliminar de los compuestos fue analizada tras la purificación mediante análisis HPLC/espectro de masas (LC-MS) conjuntamente en un espectrómetro de masas cuadrupolo Agilent 6130 en modo positivo de ionización por electrospray (ESI) seguido de separación en un módulo Agilent 1200 Infinity Series. Las separaciones HPLC fueron realizadas en una columna Thermo Scientific Hypersil GOLD (5 µm, 150 x 2,1 mm) a una longitud de onda de detección de UV de 254 nm. Se aplicó el siguiente método de HPLC: a una tasa de flujo de 0,5 mL/min, separación mediante la utilización de un gradiente de 10-95 % de acetonitrilo en agua + 0,1 % de ácido fórmico durante 2 minutos, mantenimiento durante 4,5 minutos y, a continuación, retroceso a un 10 % de acetonitrilo en 0,1 minutos y mantenimiento durante 1,4 minutos adicionales. Se anotaron espectros de resonancia magnética nuclear (NMR, por sus siglas en inglés) ¹H y ¹³C mediante la utilización de un espectrómetro Bruker Avance 400 Ultrashield. Se hizo referencia a las ubicaciones de pico mediante la utilización del pico de disolvente residual. Se determinó la espectrometría de masas de alta resolución (HRMS, por sus siglas en inglés) con un Bruker microTOF-Q II. Se realizó la determinación de estructura de cristalografía de rayos X de cristal único en el Laboratorio de Difracción de rayos X del Centro de Análisis Químico, Molecular y de Materiales del departamento de química la Universidad Nacional de Singapur.

Esquema A



Procedimiento general (1):

40 [0124] Método de microondas: A un derivado de indol-3-acetonitrilo (1,0 equiv.) disuelto en metanol anhidro (4 mL para 2,31 mmol de material de partida) en un vial de microondas secado, se le añadió metóxido de sodio (1,7 equiv.) y fue agitado a temperatura ambiente durante 15 min protegido de la luz. Se añadió derivado de quinolina/isoquinolina-carboxaldehído (1,2 equiv.) y la mezcla fue sometida a irradiación por microondas a 95 ° durante 8,5 min. La reacción fue enfriada hasta alcanzar la temperatura ambiente y, a continuación, enfriada en un baño de hielo/sal. El precipitado resultante fue filtrado, lavado con metanol y secado al vacío para conseguir un sólido como producto.

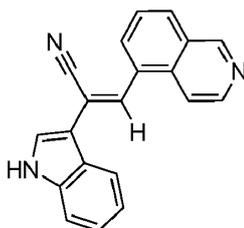
45 [0125] Método de tubo cerrado: A un derivado de indol-3-acetonitrilo (1,0 equiv.), derivado de quinolina/isoquinolina-carboxaldehído (1,0 equiv.), metóxido de sodio (3,0 equiv.) en un tubo de reacción de vidrio

secado, se le añadió metanol anhidro (15 mL para 7,72 mmol de derivado de indol-3-acetonitrilo). El tubo de reacción fue cerrado y calentado a 75 °C en un baño de aceite durante 16 h protegido de la luz. Se dejó enfriar la reacción a temperatura ambiente y, a continuación, se enfrió en un baño de hielo/sal. El precipitado resultante fue filtrado, lavado con metanol y secado al vacío para conseguir un sólido como producto.

5 Ejemplo químico 1 (Compuesto 1) [a131]

(Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

[0126]

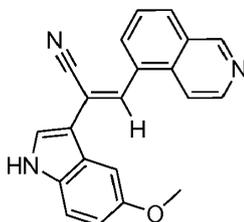


- 10 [0127] El compuesto 1 [a131] (114 mg, 0,386 mmol) fue preparado como un sólido amarillo de indol-3-acetonitrilo (120 mg, 0,769 mmol), isoquinolina-5-carboxaldehído (147 mg, 0,938 mmol) y metóxido de sodio (71 mg, 1,307 mmol) de acuerdo con el método de microondas del procedimiento general (1). Rendimiento: 47 %. Se obtuvieron cristales amarillos mediante recristalización utilizando acetona y metanol. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.41 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.05 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.82 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 152.93, 143.69, 137.26, 133.54, 132.54, 131.29, 130.25, 128.91, 128.23, 127.44, 127.11, 123.83, 122.56, 120.69, 119.50, 117.96, 117.12, 112.56, 110.43, 110.41. LC-MS (ESI): *m/z* 296.1 [M + H]⁺. HRMS (ESI): *m/z* calculado [M + H]⁺ C₂₀H₁₄N₃⁺ 296.1182, encontrado 296.1190.
- 15

Ejemplo químico 2 (Compuesto 2) [a156]

(Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

- 20 [0128]

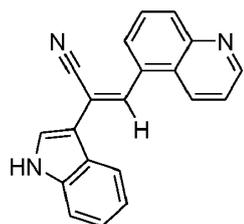


- [0129] El compuesto 2 [a156] (602 mg, 1,849 mmol) fue preparado como un sólido amarillo de 5-metoxiindol-3-acetonitrilo (525 mg, 2,819 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (545 mg, 3,468 mmol) de acuerdo con el método de microondas del procedimiento general (1). Rendimiento: 66 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.40 (s, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.26 - 8.21 (m, 2H), 8.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.86 - 7.76 (m, 1H), 7.53 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H), 6.91 (dd, *J* = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 154.55, 152.91, 143.64, 133.57, 132.44, 132.19, 131.47, 130.27, 128.81, 128.23, 127.67, 127.11, 124.26, 117.98, 117.18, 113.20, 112.41, 110.47, 110.15, 101.66, 55.51. LC-MS (ESI): *m/z* 326.1 [M + H]⁺. HRMS (ESI): *m/z* calculado [M + H]⁺ C₂₁H₁₆N₃O⁺ 326.1288, encontrado 326.1294.
- 25

30 Ejemplo químico 3 (Compuesto 3) [a159]

(Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(quinolin-5-il)acrilonitrilo

[0130]



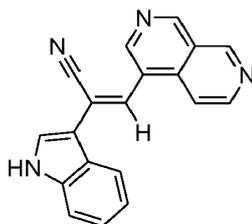
- [0131] El compuesto 3 [a159] (137 mg, 0,464 mmol) fue preparado como un sólido amarillo de indol-3-acetonitrilo (118 mg, 0,758 mmol) y quinolina-5-carboxaldehído (147 mg, 0,932 mmol) de acuerdo con el método de
- 35

microondas del procedimiento general (1). Rendimiento: 54 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 8.99 (dd, *J* = 4.1, 1.5 Hz, 1H), 8.62 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 2H), 8.07 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.92 - 7.87 (m, 1H), 7.63 (dd, *J* = 8.6, 4.1 Hz, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 150.87, 147.73, 137.24, 133.12, 132.90, 132.81, 130.24, 129.08, 127.36, 126.65, 126.28, 123.83, 122.54, 121.84, 120.65, 119.55, 117.99, 112.52, 110.46.

Ejemplo químico 4 (Compuesto 4) [a181]

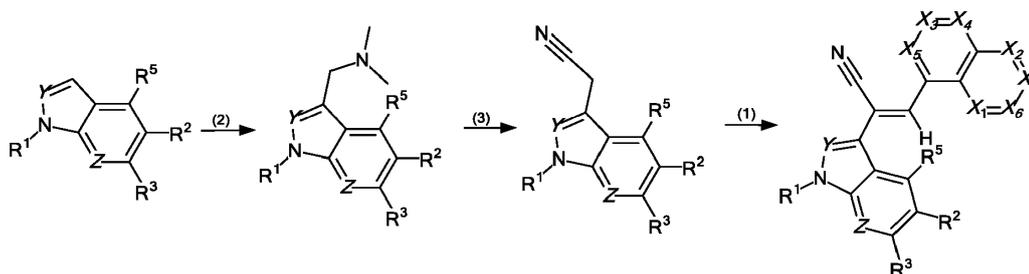
(Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(2,7-naftiridin-4-il)acrilonitrilo

[0132]



10 [0133] El compuesto 4 [a181] (42 mg, 0,142 mmol) fue preparado como un sólido naranja de indol-3-acetonitrilo (93 mg, 0,595 mmol) y 2,7-naftiridina-4-carboxaldehído (86 mg, 0,541 mmol) de acuerdo con el método de microondas del procedimiento general (1). Rendimiento: 24 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.63 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 9.59 (s, 1H), 9.16 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.84 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.17 - 8.13 (m, 1H), 8.11 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.24 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 153.40, 147.51, 145.50, 137.39, 136.17, 128.89, 128.06, 125.48, 123.79, 122.64, 120.78, 119.60, 117.72, 116.46, 112.64, 111.68, 110.32.

Esquema B



Procedimiento general (2):

20 [0134] Un derivado de indol (1,0 equiv.) fue disuelto en ácido acético (1,7 mL para 3,23 mmol de material de partida) y agua (1,7 mL para 3,23 mmol de material de partida) y se enfrió a 0 °C en un baño de hielo. A continuación, se añadió formaldehído 37 % p/p en H₂O (1,25 equiv.) y dimetilamina 40 % p/p en H₂O (1,75 equiv.). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 16 h. La reacción fue detenida mediante la adición de hielo y basificada a un pH 12-14 con 5N NaOH. La mezcla resultante fue extraída con diclorometano 3 veces. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro y evaporada al vacío para obtener el producto de gramina que se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

Procedimiento general (3):

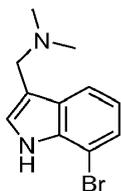
30 [0135] Un derivado de gramina (1,0 equiv.) fue disuelto en etanol (5,5 mL para 1,34 mmol de material de partida) y agua (0,55 mL para 1,34 mmol de material de partida). La solución de gramina fue añadida a cianuro de potasio (2,0 equiv.) pesado en un matraz distinto. Se añadió yoduro de metilo (2,6 equiv.) y se agitó enérgicamente la reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Se añadió bicarbonato de sodio saturado para detener la reacción, seguido de extracción con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea permitió obtener el producto de derivado de indol-3-acetonitrilo.

35 Ejemplo químico 5 (Compuesto 5) [b44]

(Z)-2-(7-bromo-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

Producto intermedio 1 (7-bromo-1H-indol-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina

[0136]



- 5 **[0137]** El producto intermedio 1 (610 mg, 2,410 mmol) fue preparado como un sólido marrón a partir de 7-bromoindol (546 mg, 2,785 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (2). Rendimiento: 86 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.55 (dd, *J* = 8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.30 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 6.97 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.67 (s, 2H), 2.29 (s, 6H).

Producto intermedio 2 2-(7-bromo-1H-indol-3-il)acetonitrilo

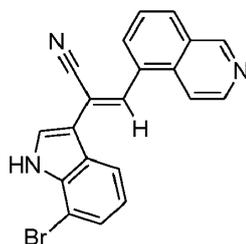
[0138]



- 10 **[0139]** El producto intermedio 2 (224 mg, 0,951 mmol) fue preparado como un sólido de color blanco crudo a partir del producto intermedio 1 (592 mg, 2,339 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (3) mediante la utilización de 4:1 de hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 41 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.37 (bs, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.45 - 7.38 (m, 1H), 7.32 - 7.28 (m, 1H), 7.08 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.83 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H).

Ejemplo químico 5 (Z)-2-(7-bromo-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

- 15 **[0140]**



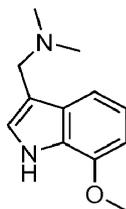
- 20 **[0141]** El compuesto 5 [b44] (66 mg, 0,176 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo brillante a partir del producto intermedio 2 (46 mg, 0,197 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (31 mg, 0,197 mmol) de acuerdo con el método de tubo cerrado del procedimiento general (1). Rendimiento: 90 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.40 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (dd, *J* = 8.1, 0.7 Hz, 1H), 8.07 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 152.94, 143.71, 135.86, 134.00, 133.55, 131.11, 130.33, 129.12, 128.63, 128.22, 127.12, 125.69, 124.99, 121.85, 118.89, 117.88, 117.19, 111.42, 109.70, 105.32. LC-MS (ESI): *m/z* 374.0, 376.0 [M + H]⁺.

- 25 Ejemplo químico 6 (Compuesto 6) [b46]

(Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-metoxi-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

Producto intermedio 3 (7-metoxi-1H-indol-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina

[0142]

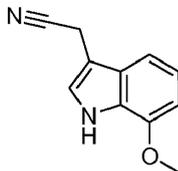


- 30 **[0143]** El producto intermedio 3 (574 mg, 2,810 mmol) fue preparado como un aceite de color amarillo oscuro a partir de 7-metoxiindol (427 mg, 2,897 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (2). Rendimiento: 97 %. ¹H

NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.40 (bs, 1H), 7.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.05 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 6.65 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.66 (s, 2H), 2.30 (s, 6H).

Producto intermedio 4 2-(7-metoxi-1H-indol-3-il)acetonitrilo

[0144]



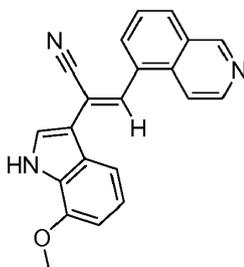
5

[0145] El producto intermedio 4 (138 mg, 0,739 mmol) fue preparado como un sólido de color blanco a partir del producto intermedio 3 (392 mg, 1,919 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (3) mediante la utilización de 3:1 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 39 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.38 (bs, 1H), 7.20 - 7.18 (m, 2H), 7.10 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 6.70 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.82 (s, 2H).

10

Ejemplo químico 6 (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-metoxi-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

[0146]

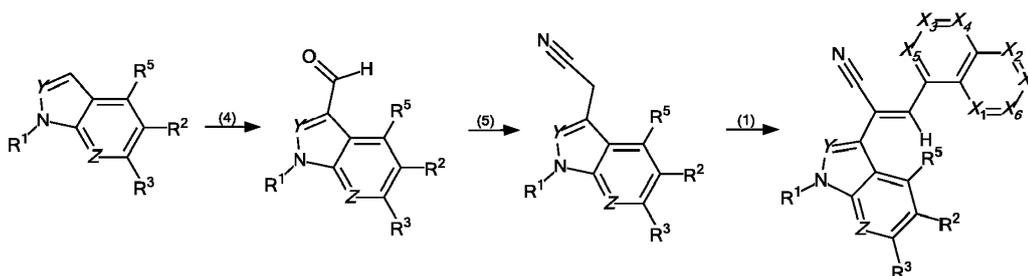


[0147] El compuesto 6 [b46] (105 mg, 0,323 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 4 (73 mg, 0,393 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (62 mg, 0,393 mmol) de acuerdo con el método de tubo cerrado del procedimiento general (1). Rendimiento: 82 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.40 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.04 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.86 - 7.78 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H), 6.83 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 3.97 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ : 152.92, 146.53, 143.69, 133.54, 132.59, 131.24, 130.21, 128.90, 128.22, 127.45, 127.10, 126.71, 125.33, 121.41, 117.97, 117.09, 112.00, 110.91, 110.35, 103.07, 55.32. LC-MS (ESI): m/z 326.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

15

20

Esquema C



Procedimiento general (4):

[0148] A un matraz de fondo redondo de dos cuellos desecado que contiene DMF (0,7 mL para 1,10 mmol de material de partida) enfriado en un baño de hielo, se le añadió lentamente POCl_3 (1,95 equiv.). Después de agitar durante 20 minutos, se añadió gota a gota una solución del derivado de indol (1,0 equiv.) en DMF (3 mL para 1,10 mmol de material de partida). Se dejó que la reacción se calentara a temperatura ambiente y se agitó durante 1,5 h. La reacción fue detenida mediante la adición de hielo seguido de 1N NaOH (40 mL) gota a gota en un baño de hielo. Se dejó la mezcla en bruto a temperatura ambiente y el precipitado formado fue filtrado para obtener el producto derivado de 3-formil-indol.

25

30

Procedimiento general (5):

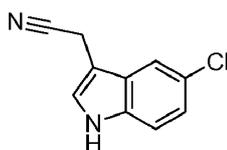
- 5 **[0149]** A un derivado de 3-formil-indol (1,0 equiv.) y borohidruro de sodio (3,0 equiv.), se le añadió metanol (9 mL para 1,0 mmol de material de partida) y formamida (9 mL para 1,0 mmol de material de partida) y se agitó a temperatura ambiente durante 15 min. La mezcla fue añadida a cianuro de potasio (10,0 equiv.) pesado en un matraz distinto y agitado a 54 °C durante 16 h. La reacción fue detenida mediante la adición de salmuera y unas gotas de 5N NaOH, seguido de extracción con diclorometano 3 veces. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea permitió obtener el producto de derivado de indol-3-acetonitrilo.

Ejemplo químico 7 (Compuesto 7) [b2]

(Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

- 10 Producto intermedio 5 2-(5-cloro-1H-indol-3-il)acetonitrilo

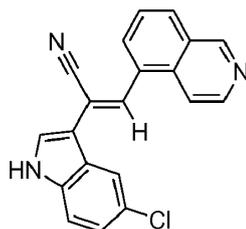
[0150]



- 15 **[0151]** El producto intermedio 5 (687 mg, 3,604 mmol) fue preparado como un sólido de color beige a partir de 5-cloro-1H-indol-3-carboxaldehído (959 mg, 5,338 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (5) mediante la utilización de 7:3 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 68 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.28 (bs, 1H), 7.55 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.34 - 7.29 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 3.79 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H).

Ejemplo químico 7 (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

[0152]



- 20

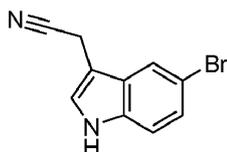
- 25 **[0153]** El compuesto 7 [b2] (55 mg, 0,165 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo brillante a partir del producto intermedio 5 (82 mg, 0,431 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (75 mg, 0,474 mmol) de acuerdo con el método de microondas del procedimiento general (1). Rendimiento: 38 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.40 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 8.11 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (dd, *J* = 8.7, 2.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 152.89, 143.62, 136.04, 133.66, 133.56, 131.36, 130.39, 129.22, 128.98, 128.20, 127.11, 125.20, 125.02, 122.39, 118.58, 117.92, 117.33, 114.22, 109.97, 109.78. LC-MS (ESI): *m/z* 330.0 [M + H]⁺.

Ejemplo químico 8 (Compuesto 8) [b3]

(Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

- 30 Producto intermedio 6 2-(5-bromo-1H-indol-3-il)acetonitrilo

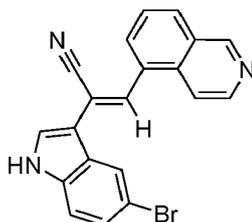
[0154]



- 35 **[0155]** El producto intermedio 6 (295 mg, 1,255 mmol) fue preparado como un sólido de color blanco a partir de 5-bromo-1H-indol-3-carboxaldehído (366 mg, 1,631 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (5) mediante la utilización de 65:35 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 76 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.25 (bs, 1H), 7.76 - 7.69 (m, 1H), 7.34 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.29 - 7.26 (m, 1H), 7.25 - 7.23 (m, 1H), 3.80 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H).

Ejemplo químico 8 (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

[0156]



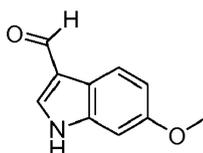
- 5 [0157] El compuesto 8 [b3] (31 mg, 0,083 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 6 (61 mg, 0,261 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (45 mg, 0,287 mmol) de acuerdo con el método de microondas del procedimiento general (1). Rendimiento: 32 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.40 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.60 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.28 - 8.17 (m, 3H), 8.06 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 - 7.73 (m, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.36 (dd, *J* = 8.7, 1.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 152.88, 143.60, 136.41, 133.61, 133.54, 131.37, 130.36, 129.20, 128.94, 128.19, 127.09, 125.75, 124.87, 121.47, 117.93, 117.32, 114.71, 113.14, 109.80, 109.74. LC-MS (ESI): *m/z* 374.0, 376.0 [M + H]⁺.

- 10 Ejemplo químico 9 (Compuesto 9) [b38]

(Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

Producto intermedio 7 6-metoxi-1H-indol-3-carbaldehído

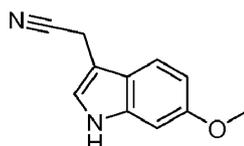
[0158]



- 15 [0159] El producto intermedio 7 (1,579 g, 9,011 mmol) fue preparado como un sólido negro a partir de 6-metoxiindol (2,244 g, 15,25 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (4). Rendimiento: 59 %. ¹H NMR (400 MHz, Acetona) δ: 10.95 (bs, 1H), 9.97 (s, 1H), 8.08 - 8.05 (m, 2H), 7.06 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H).

Producto intermedio 8 2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)acetonitrilo

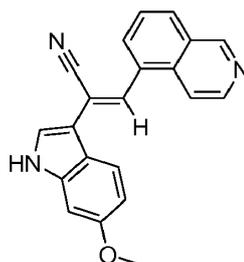
- 20 [0160]



- 25 [0161] El producto intermedio 8 (268 mg, 1,438 mmol) fue preparado como un sólido de color beige a partir del producto intermedio 7 (561 mg, 3,201 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (5) mediante la utilización de 65:35 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 45 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.08 (bs, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.08 (m, 1H), 6.87 - 6.84 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.79 (d, *J* = 1.1 Hz, 2H).

Ejemplo químico 9 (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

[0162]



- 30 [0163] El compuesto 9 [b38] (89 mg, 0,274 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 8 (58 mg, 0,313 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (49 mg, 0,313 mmol) de acuerdo con

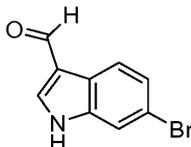
el método de tubo cerrado del procedimiento general (1). Rendimiento: 88 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 9.40 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.26 - 8.19 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.00 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.84 - 7.79 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.86 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 3.82 (s, 3H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ : 156.30, 152.94, 143.69, 138.28, 133.56, 131.90, 131.37, 130.28, 128.88, 128.25, 127.14, 126.34, 120.33, 117.99, 117.94, 117.16, 110.78, 110.67, 110.56, 95.38, 55.26. LC-MS (ESI): m/z 326.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Ejemplo químico 10 (Compuesto 10) [b39]

(Z)-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

Producto intermedio 9 6-bromo-1H-indol-3-carbaldehído

[0164]

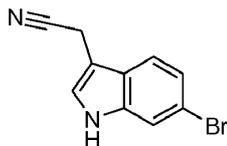


10

[0165] El producto intermedio 9 (7,800 g, 34,81 mmol) fue preparado como un sólido marrón a partir de 6-bromoindol (7,533 g, 38,42 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (4). Rendimiento: 90 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 9.85 (s, 1H), 8.03 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 - 7.53 (m, 1H), 7.30 (dd, $J = 8.4, 1.7$ Hz, 1H).

15 Producto intermedio 10 2-(6-bromo-1H-indol-3-il)acetonitrilo

[0166]

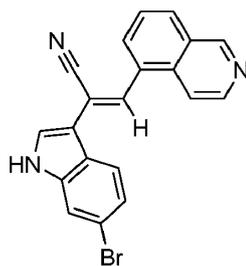


20

[0167] El producto intermedio 10 (347 mg, 1,476 mmol) fue preparado como un sólido de color beige a partir del producto intermedio 9 (843 mg, 3,764 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (5) mediante la utilización de 7:3 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 39 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.34 (bs, 1H), 7.55 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.5, 1.7$ Hz, 1H), 7.20 - 7.17 (m, 1H), 3.81 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H).

Ejemplo químico 10(Z)-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

[0168]

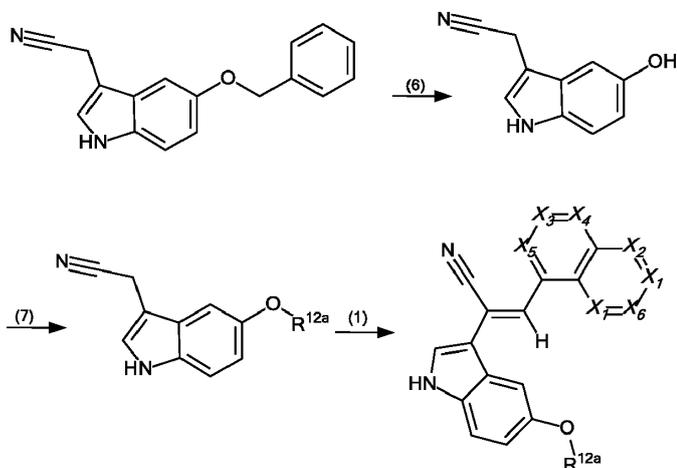


25

[0169] El compuesto 10 [b39] (99 mg, 0,265 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 10 (71 mg, 0,301 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (47 mg, 0,301 mmol) de acuerdo con el método de tubo cerrado del procedimiento general (1). Rendimiento: 87 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 9.40 (d, $J = 0.5$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.26 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.85 - 7.79 (m, 1H), 7.73 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 7.32 (dd, $J = 8.6, 1.8$ Hz, 1H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ : 152.92, 143.67, 138.53, 133.52, 133.15, 131.18, 130.29, 129.00, 128.82, 128.21, 127.10, 123.28, 123.01, 121.17, 117.87, 117.16, 115.27, 115.02, 110.48, 109.87. LC-MS (ESI): m/z 374.0, 376.0 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

30

Esquema D



Procedimiento general (6):

- [0170]** A una solución de derivado de benciloxiindol (1,0 equiv.) en THF (18 mL para 11,28 mmol de material de partida) se le añadió un 10 % de paladio sobre carbono (10 mmol %). Se agitó la mezcla de reacción con hidrógeno a 30 psi mediante la utilización del aparato agitador de hidrogenación Parr durante 7 h. Se filtró la mezcla en celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea para obtener el producto derivado de hidroxiindol.

Procedimiento general (7):

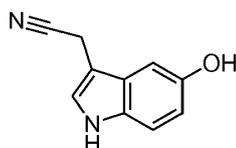
- [0171]** A una solución del derivado de hidroxiindol (1,0 equiv.) en DMF (5 mL para 0,99 mmol de material de partida), se le añadió haluro de alquilo (3,0 equiv.) y carbonato de potasio (3,5 equiv.). La reacción fue agitada a 47 °C durante 16 h. La mezcla fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea permitió obtener el producto de alcoxiindol.

Ejemplo químico 11 (Compuesto 11) [b15]

- (Z)-2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo**

Producto intermedio 11 2-(5-hidroxi-1H-indol-3-il)acetonitrilo

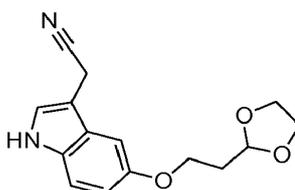
[0172]



- [0173]** El producto intermedio 11 (1,65 g, 9,57 mmol) fue preparado como un sólido de color blando crudo a partir de 5-benciloxiindol-3-acetonitrilo (2,96 g, 11,28 mmol, 1,0 equiv.) en THF (18 mL) de acuerdo con el procedimiento general (6) mediante la utilización de 1:1 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 84 %. ¹H NMR (400 MHz, Acetona) δ: 10.04 (bs, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.30 - 7.28 (m, 1H), 7.26 (dd, *J* = 8.7, 0.4 Hz, 1H), 7.01 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.77 (dd, *J* = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 3.90 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H).

- Producto intermedio 12 2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1H-indol-3-il)acetonitrilo

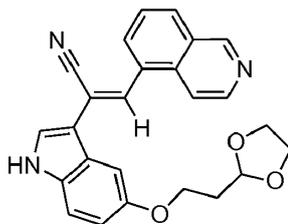
[0174]



5 **[0175]** El producto intermedio 12 (121 mg, 0,444 mmol) fue preparado como un aceite de color amarillo claro a partir del producto intermedio 11 (170 mg, 0,989 mmol) y de 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxolano (348 μ L, 537 mg, 2,966 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (7) mediante la utilización de 3:2 de hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 45 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (bs, 1H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.18 - 7.14 (m, 1H), 7.01 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 5.14 (t, $J = 4.9$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.77 (d, $J = 0.9$ Hz, 2H), 2.22 - 2.18 (m, 2H).

Ejemplo químico 11 (Z)-2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

[0176]



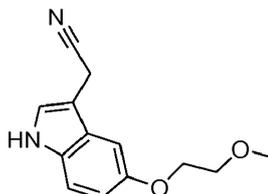
15 **[0177]** El compuesto 11 [b15] (42 mg, 0,101 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 12 (116 mg, 0,426 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (107 mg, 0,682 mmol) de acuerdo con el método de microondas del procedimiento general (1). Rendimiento: 24 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 9.40 (d, $J = 0.6$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.25 - 8.21 (m, 2H), 8.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 - 7.80 (m, 1H), 7.53 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 5.01 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.14 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.81 - 3.71 (m, 2H), 2.07 - 2.03 (m, 2H). $^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, DMSO) δ : 153.59, 152.92, 143.60, 133.57, 132.46, 132.40, 131.52, 130.29, 128.79, 128.24, 127.87, 127.13, 124.33, 117.99, 117.22, 113.32, 112.84, 110.47, 110.13, 102.64, 101.31, 64.22, 64.10, 33.52. LC-MS (ESI): m/z 412.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

20 Ejemplo químico 12 (Compuesto 12) [b16]

(Z)-2-(5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

Producto intermedio 13 2-(5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-3-il)acetonitrilo

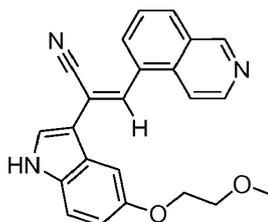
[0178]



30 **[0179]** El producto intermedio 13 (76 mg, 0,330 mmol) fue preparado como aceite de color amarillo claro a partir del producto intermedio 11 (91 mg, 0,530 mmol) y de 2-bromoetil-metil-éter (150 μ L, 221 mg, 1,591 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (7) mediante la utilización de 3:2 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 62 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.22 (bs, 1H), 7.27 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.18 - 7.15 (m, 1H), 7.02 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 6.94 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.21 - 4.16 (m, 2H), 3.81 - 3.78 (m, 2H), 3.78 (d, $J = 1.0$ Hz, 2H), 3.48 (s, 3H).

Ejemplo químico 12 (Z)-2-(5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

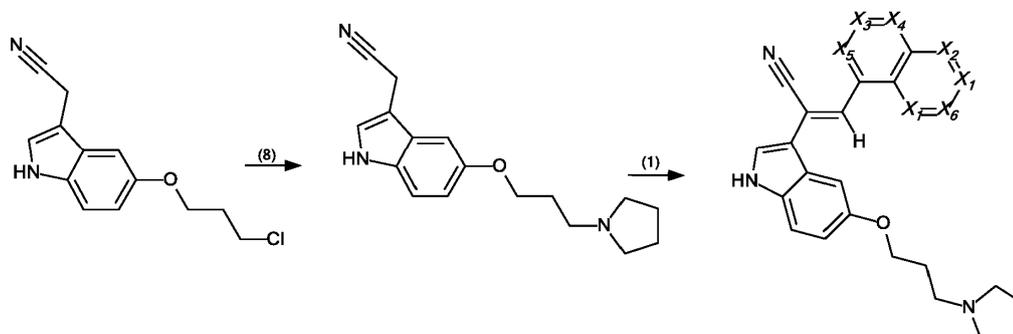
[0180]



[0181] El compuesto 12 [b16] (34 mg, 0,092 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 13 (75 mg, 0,326 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (67 mg, 0,423 mmol) de acuerdo con el método de microondas del procedimiento general (1). Rendimiento: 28 %. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 9.40

- (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 8.03 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.55 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.43 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 6.92 (dd, $J = 8.9, 2.3$ Hz, 1H), 4.21 - 4.09 (m, 2H), 3.83 - 3.58 (m, 2H), 3.31 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ : 153.71, 152.91, 143.61, 133.57, 132.54, 132.29, 131.53, 130.30, 128.80, 128.23, 127.73, 127.12, 124.25, 117.97, 117.24, 113.21, 112.89, 110.50, 110.18, 102.70, 70.62, 67.54, 58.17. LC-MS (ESI): m/z 370.1 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

Esquema E



Procedimiento general (8):

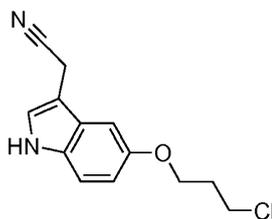
- [0182]** A una solución de haluro de alquilo (1,0 equiv.) en acetonitrilo (5 mL para 1,20 mmol de material de partida), se le añadió carbonato de potasio (3,7 equiv.), yoduro de sodio (1,5 equiv.) y amina (3,0 equiv.). La mezcla fue calentada a reflujo durante 40 h. Tras enfriarse hasta alcanzar la temperatura ambiente, se filtró la reacción y se lavó con pequeñas cantidades de acetato de etilo. El filtrado y los lavados fueron concentrados *in vacuo* y purificados mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea para obtener el producto de alquilamina.

Ejemplo químico 13 (Compuesto 13) [b12]

- (Z)-2-(5-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo**

Producto intermedio 14 2-(5-(3-cloropropoxi)-1H-indol-3-il)acetonitrilo

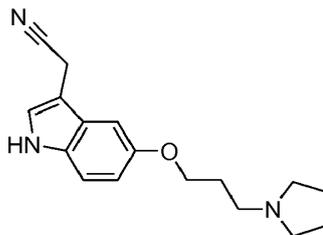
[0183]



- [0184]** El producto intermedio 14 (150 mg, 0,603 mmol) fue preparado como aceite de color amarillo oscuro a partir del producto intermedio 11 (207 mg, 1200 mmol) y de 1-cloro-3-yodopropano (258 μL , 490 mg, 2,70 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (7) mediante la utilización de 65:35 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 50 %. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ : 8.08 (bs, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.21 - 7.19 (m, 1H), 7.03 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 6.91 (dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz, 1H), 4.18 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.77 - 3.80 (m, 4H), 2.32 - 2.21 (m, 2H).

- Producto intermedio 15 2-(5-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1H-indol-3-il)acetonitrilo

[0185]

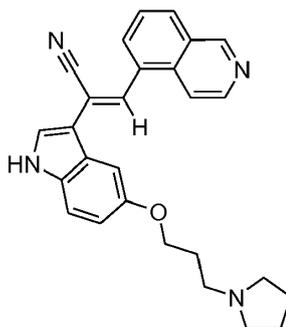


- [0186]** El producto intermedio 15 fue preparado como un aceite de color amarillo oscuro (132 mg, 0,466 mmol) a partir del producto intermedio 14 (149 mg, 0,599 mmol, 1,0 equiv.), carbonato de potasio (306 mg, 2,214 mmol, 3,7 equiv.), yoduro de sodio (135 mg, 0,899 mmol, 1,5 equiv.) y pirrolidina (149 μL , 1,799 mmol, 3,0 equiv.)

de acuerdo con el procedimiento general (8) mediante la utilización de 9:1:0,01 solución de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 78 %. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.37 - 7.31 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.17 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.96 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 3.44 - 3.29 (m, 6H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.13 - 2.05 (m, 4H).

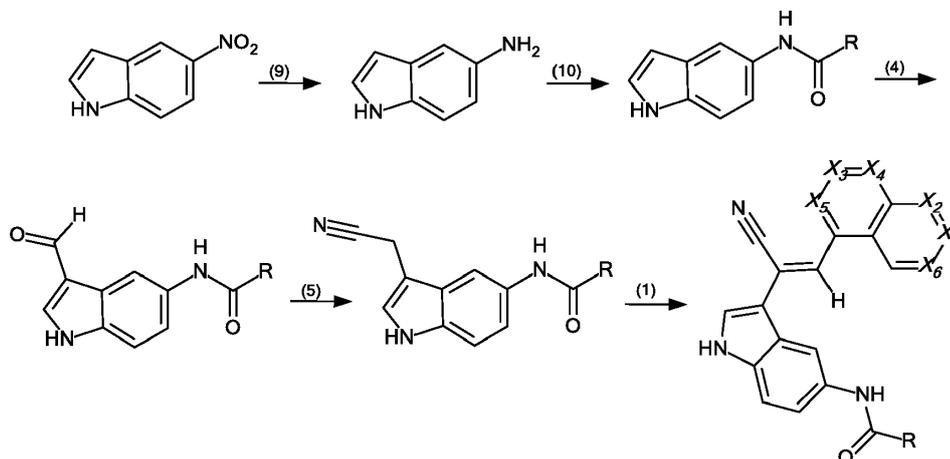
Ejemplo químico 13 (Z)-2-(5-(3-(pirrolidin-1-il)propoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

[0187]



[0188] El compuesto 13 [b12] (8 mg, 0,019 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 15 (84 mg, 0,295 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (70 mg, 0,442 mmol) de acuerdo con el método de microondas del procedimiento general (1). La reacción fue evaporada al vacío para eliminar el disolvente y purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea (85:15:0,015 de solución de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio). El material obtenido fue secado al vacío y triturado con pequeñas cantidades de metanol y acetona para obtener un precipitado amarillo. Rendimiento: 7 %. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 9.32 (s, 1H), 8.54 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 8.32 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.21 - 8.19 (m, 2H), 8.05 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.86 - 7.79 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 6H), 2.27 - 2.24 (m, 2H), 2.11 - 2.08 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ: 155.19, 153.95, 143.72, 135.85, 134.38, 133.25, 133.02, 132.25, 130.27, 128.61, 128.35, 126.02, 118.96, 118.76, 114.15, 114.09, 112.73, 112.21, 104.10, 66.79, 55.46, 54.13, 27.35, 23.97. LC-MS (ESI): m/z 423.2 [M + H]⁺.

Esquema F



Procedimiento general (9):

[0189] Un derivado de nitroindol (1 equiv.) fue disuelto en etanol (30 mL para 20,40 mmol de material de partida) y se le añadió un 10 % de paladio sobre carbono (10 mmol%). Se agitó el matraz de reacción con hidrógeno a 30 psi mediante la utilización del aparato agitador de hidrogenación Parr durante 2,5 h. Se filtró la reacción en celite y se lavó con acetato de etilo. El filtrado fue concentrado *in vacuo* y purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea para obtener el producto de aminoindol.

Procedimiento general (10):

[0190] A una solución de aminoindol (1,0 equiv.) y trietilamina (3,6 equiv.) en diclorometano (10 mL para 1,182 mmol de material de partida), se le añadió cloruro de acetilo (1,2 equiv.). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla fue vertida en agua y extraída con diclorometano 3 veces. La capa orgánica

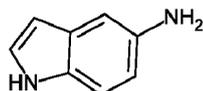
combinada fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea permitió obtener el producto de indol-acetamida.

Ejemplo químico 14 (Compuesto 14) [a213]

***N*-(3-((*Z*)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-5-il)acetamida**

5 Producto intermedio 16 1*H*-indol-5-amina

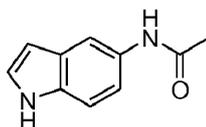
[0191]



10 [0192] El producto intermedio 16 (2,7 g, 20,4 mmol) fue preparado como un sólido de color negro partir de 5-nitro-1*H*-indol(6,3 g, 38,9 mmol, 1 equiv.) de acuerdo con el procedimiento general (9) mediante la utilización de 1:1 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 53 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 7.96 (bs, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.13 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H), 6.97 - 6.94 (m, 1H), 6.67 (dd, *J* = 8.5, 2.2 Hz, 1H), 6.39 - 6.37 (m, 1H), 3.49 (s, 2H).

Producto intermedio 17 *N*-(1*H*-indol-5-il)acetamida

[0193]



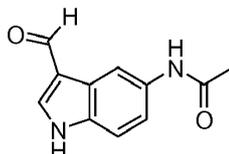
15

[0194] El producto intermedio 17 (177 mg, 1,016 mmol) fue preparado como un aceite claro a partir del producto intermedio 16 (156 mg, 1,182 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (10) mediante la utilización de 7:3 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 85 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (bs, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.20 (dd, *J* = 8.8, 2.0 Hz, 2H), 6.50 (s, 1H), 2.18 (s, 3H).

20

Producto intermedio 18 *N*-(3-formil-1*H*-indol-5-il)acetamida

[0195]



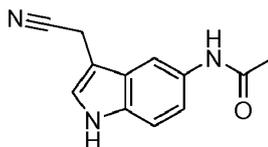
25

[0196] El producto intermedio 18 (115 mg, 0,569 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo claro a partir del producto intermedio 17 (192 mg, 1,102 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (4). Tras la adición gota a gota de 1N NaOH (10x volumen de reacción), se llevó a cabo la extracción con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea (100 % de acetato de etilo) permitió obtener el producto. Rendimiento: 52 %. ¹H NMR (400 MHz, Acetona) δ: 11.08 (bs, 1H), 9.99 (s, 1H), 9.12 (bs, 1H), 8.38 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.14 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 7.71 (dd, *J* = 8.8, 2.1 Hz, 1H), 7.44 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 2.11 (s, 3H).

30

Producto intermedio 19 *N*-(3-(cianometil)-1*H*-indol-5-il)acetamida

[0197]

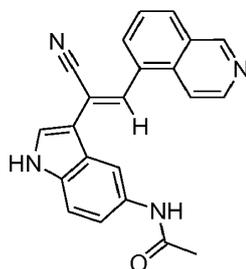


35

[0198] El producto intermedio 19 (42 mg, 0,197 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo pálido a partir del producto intermedio 18 (109 mg, 0,539 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (5) mediante la utilización de 15:85 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 36 %. ¹H NMR (400 MHz, Acetona) δ: 10.25 (bs, 1H), 9.10 (bs, 1H), 7.95 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 3H), 3.94 (d, *J* = 0.8 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H).

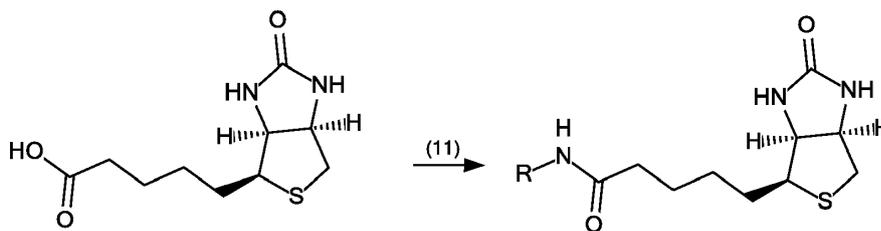
Ejemplo químico 14 *N*-(3-((*Z*)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-5-il)acetamida

[0199]



[0200] El compuesto 14 [a213] (5 mg, 0,014 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 19 (42 mg, 0,197 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (35 mg, 0,223 mmol) de acuerdo con el método de tubo cerrado del procedimiento general (1). La reacción fue concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea (90:10 acetato de etilo/metanol). El material en bruto obtenido fue secado al vacío y triturado con pequeñas cantidades de metanol para obtener un precipitado amarillo. Rendimiento: 7 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 11.74 (s, 1H), 9.92 (s, 1H), 9.41 (s, 1H), 8.61 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.86 - 7.77 (m, 1H), 7.45 (d, *J* = 1.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 168.11, 153.13, 143.89, 133.73, 133.59, 133.34, 131.93, 130.98, 130.20, 129.13, 128.34, 127.86, 127.26, 123.74, 117.88, 116.87, 116.12, 112.48, 110.55, 110.29, 109.52, 24.03. LC-MS (ESI): *m/z* 353.1 [M + H]⁺. HRMS (ESI): *m/z* calculado [M + H]⁺ C₂₂H₁₇N₄O⁺ 353.1402, encontrado 353.1403.

Esquema G



15

Procedimiento general (11):

[0201] A un ácido carboxílico (1,0 equiv.), HBTU (2,0 equiv.) y una amina (2,0 equiv.), se le añadió DMF (2,5 mL para 1,72 mmol de ácido carboxílico) seguido de DIPEA (2,0 equiv.). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea permitió obtener el producto de amida.

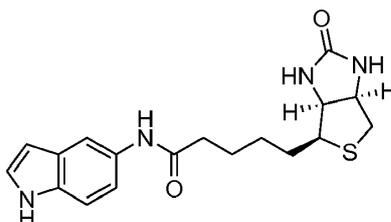
20

Ejemplo químico 15 (Compuesto 15) [a215]

N-(3-((*Z*)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-5-il)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamida

25 Producto intermedio 20 *N*-(1*H*-indol-5-il)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamida

[0202]



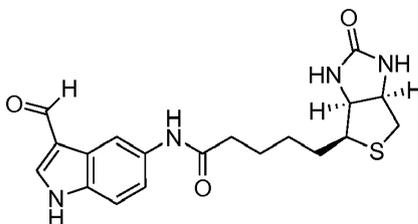
30

[0203] El producto intermedio 20 (234 mg, 0,653 mmol) fue preparado como un sólido de color blanco a partir de D-biotina (743 mg, 3,041 mmol) y del producto intermedio 16 (442 mg, 3,345 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (11) mediante la utilización de 85:15 acetato de etilo/metanol como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 22 %. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.74 (d,

$J = 1.8$ Hz, 1H), 7.32 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 3.1$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 8.7, 2.0$ Hz, 1H), 6.40 (dd, $J = 3.1, 0.8$ Hz, 1H), 4.50 - 4.47 (m, 1H), 4.32 - 4.29 (m, 1H), 3.25 - 3.20 (m, 1H), 2.93 (dd, $J = 12.7, 5.0$ Hz, 1H), 2.71 (d, $J = 12.7$ Hz, 1H), 2.40 (t, $J = 7.2$ Hz, 2H), 1.82 - 1.49 (m, 6H).

5 Producto intermedio 21 *N*-(3-formil-1*H*-indol-5-il)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamida

[0204]

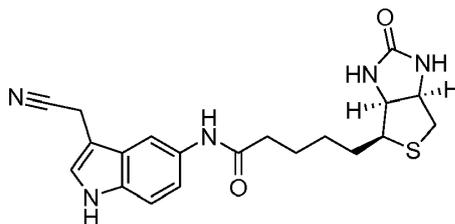


[0205] El producto intermedio 21 (109 mg, 0,282 mmol) fue preparado como un sólido de color gris claro a partir del producto intermedio 20 (224 mg, 0,625 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (4). Rendimiento: 45 %.

10 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 12.08 (bs, 1H), 9.89 (s, 1H), 9.86 (s, 1H), 8.36 (d, $J = 1.7$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.52 (dd, $J = 8.8, 1.9$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 6.44 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.37 - 4.28 (m, 1H), 4.17 - 4.14 (m, 1H), 3.16 - 3.12 (m, 1H), 2.84 (dd, $J = 12.4, 5.1$ Hz, 1H), 2.59 (d, $J = 12.4$ Hz, 1H), 2.32 (t, $J = 7.3$ Hz, 2H), 1.73 - 1.34 (m, 6H).

15 Producto intermedio 22 *N*-(3-(cianometil)-1*H*-indol-5-il)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamida

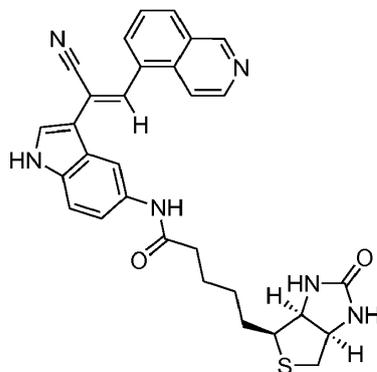
[0206]



20 [0207] Una mezcla inseparable (80 mg) de producto intermedio 22 (LC-MS (ESI): m/z 398,2 [$M + H$] $^+$) y su subproducto 3-metilo (LC-MS (ESI): m/z 373,2 [$M + H$] $^+$) fue preparada como un sólido blanco a partir del producto intermedio 21 (108 mg, 0,280 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (5) mediante la utilización de 85:15 acetato de etilo/metanol como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Esta mezcla fue utilizada en la siguiente etapa sintética.

Ejemplo químico 15 *N*-(3-((*Z*)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-5-il)-5-((3*aS*,4*S*,6*aR*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanamida

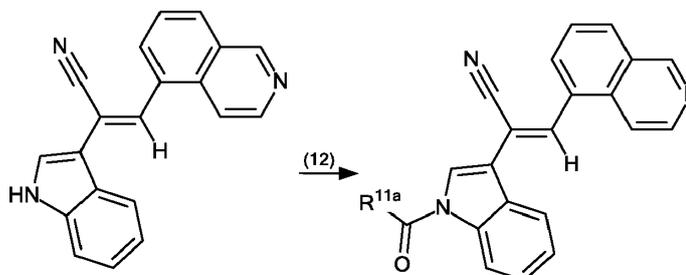
25 [0208]



30 [0209] El compuesto 15 [a215] (33 mg, 0,061 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo oscuro a partir de la mezcla del producto intermedio 22 (80 mg, 0,202 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (45 mg, 0,286 mmol) de acuerdo con el método de microondas del procedimiento general (1). Rendimiento: 22 % durante las dos últimas etapas. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO) δ : 9.87 (s, 1H), 9.42 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 5.9$ Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.24 - 8.22 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.84 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.46 -

- 7.44 (m, 2H), 6.42 (s, 1H), 6.33 (s, 1H), 4.30 - 4.27 (m, 1H), 4.14 - 4.11 (m, 1H), 3.13 - 3.09 (m, 2H), 2.80 (dd, $J = 12.3, 5.0$ Hz, 1H), 2.56 (d, $J = 12.3$ Hz, 1H), 2.33 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H), 1.70 - 1.31 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ : 170.84, 162.67, 153.06, 143.83, 133.78, 133.51, 133.28, 131.66, 130.95, 130.04, 129.00, 128.28, 127.18, 123.79, 117.83, 116.83, 115.97, 110.41, 110.23, 109.40, 61.04, 59.17, 55.38, 39.81, 36.25, 28.28, 28.08, 25.17. LC-MS (ESI): m/z 537.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$. HRMS (ESI): m/z calculado $[\text{M} + \text{H}]^+$ $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}^+$ 537.2067, encontrado 537.2067.

Esquema H



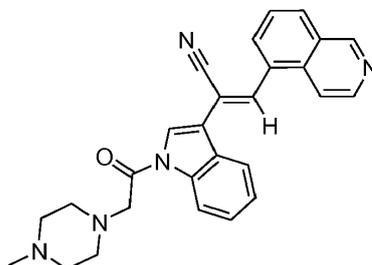
Procedimiento general (12):

- [0210]** El compuesto 1 (1,0 equiv.), ácido carboxílico (1,35 equiv.), PyBOP (1,55 equiv.) y trietilamina (2,1 equiv.) fueron disueltos en DMF (3 mL para 0,264 de material de partida). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla fue vertida en agua (10 x volumen de reacción), agitada suavemente y se dejó que reposara. El precipitado formado fue filtrado, lavado con agua y secado al vacío para obtener el producto.

Ejemplo químico 16 (Compuesto 16) [b5]

(Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

- [0211]**

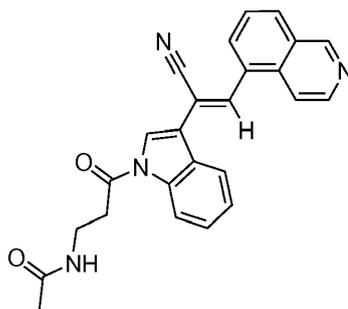


- [0212]** El compuesto 16 [b5] (88 mg, 0,202 mmol) fue preparado como un sólido amarillo a partir del compuesto 1 (99 mg, 0,333 mmol) y ácido acético de 4-metil-1-piperazina (66 mg, 0,417 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (12). Rendimiento: 70 %. ^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.44 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.35 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.31 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.17 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.08 (d, $J = 5.8$ Hz, 1H), 7.87 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.23 - 3.15 (m, 4H), 2.99 - 2.90 (m, 4H), 2.76 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ : 168.85, 153.09, 143.90, 139.57, 135.80, 133.46, 130.77, 130.38, 130.03, 128.18, 127.18, 126.35, 126.29, 126.00, 124.53, 119.97, 117.30, 117.08, 116.30, 116.05, 107.89, 59.01, 52.99, 49.21, 42.62. LC-MS (ESI): m/z 436.2 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

- [0213]**

(Z)-N-(3-(3-(1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropil)acetamida

[0213]

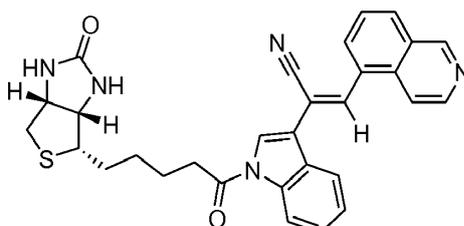


- [0214]** El compuesto 17 [b9] (76 mg, 0,186 mmol) fue preparado como un sólido amarillo a partir del compuesto 1 (78 mg, 0,264 mmol) y N-acetil-beta-alanina (47 mg, 0,357 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (12). Rendimiento: 72 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.43 (s, 1H), 8.67 - 8.60 (m, 2H), 8.50 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.17 - 8.05 (m, 3H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 3.52 - 3.47 (m, 2H), 3.38 - 3.32 (m, 2H), 1.82 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 170.77, 169.45, 153.04, 143.87, 139.56, 135.65, 133.49, 130.70, 130.35, 129.96, 128.16, 127.14, 126.56, 126.41, 125.81, 124.29, 119.73, 117.37, 117.10, 116.36, 115.79, 107.70, 35.33, 34.32, 22.52. LC-MS (ESI): *m/z* 436.2 [M + H]⁺.

Ejemplo químico 18 (Compuesto 18) [b19]

- (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(5-((3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxohexahidro-1*H*-tieno[3,4-*d*]imidazol-4-il)pentanoil)-1*H*-indol-3-il)acrilonitrilo**

[0215]

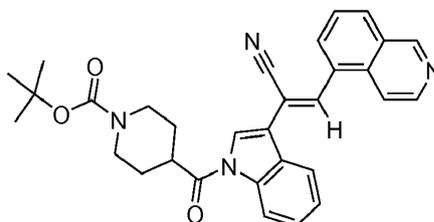


- [0216]** El compuesto 18 [b19] (84 mg, 0,160 mmol) fue preparado como un sólido amarillo pálido a partir del compuesto 1 (79 mg, 0,267 mmol) y D-biotina (88 mg, 0,360 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (12). Rendimiento: 60 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.44 (s, 1H), 8.66 - 8.60 (m, 2H), 8.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.35 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.14 - 8.10 (m, 2H), 7.87 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.50 - 7.42 (m, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.36 (s, 1H), 4.35 - 4.29 (m, 1H), 4.20 - 4.14 (m, 1H), 3.27 - 3.10 (m, 3H), 2.84 (dd, *J* = 12.4, 5.0 Hz, 1H), 2.59 (d, *J* = 12.4 Hz, 1H), 1.86 - 1.49 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 172.23, 162.69, 153.04, 143.88, 139.58, 135.67, 133.49, 130.74, 130.39, 129.95, 128.16, 127.15, 126.55, 126.50, 125.79, 124.20, 119.72, 117.39, 117.12, 116.38, 115.68, 107.82, 61.03, 59.19, 55.39, 39.64, 34.69, 28.09, 27.97, 23.93. LC-MS (ESI): *m/z* 522.2 [M + H]⁺.

Ejemplo químico 19 (Compuesto 19) [b27]

(Z)-*tert*-butil 4-(3-(1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1*H*-indol-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato

- [0217]**

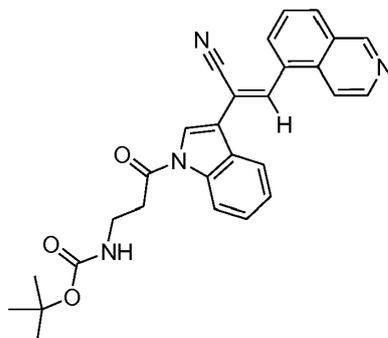


- [0218]** El compuesto 19 [b27] (236 mg, 0,466 mmol) fue preparado como un sólido amarillo a partir del compuesto 1 (151 mg, 0,511 mmol) y ácido 1-boc-piperidina-4-carboxílico (158 mg, 0,690 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (12). El precipitado amarillo obtenido a partir del tratamiento final de la reacción fue nuevamente purificado mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea (96:4 diclorometano/metanol) para obtener el producto. Rendimiento: 91 %. ¹H NMR (400 MHz, Acetona) δ: 9.40 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 8.63 - 8.58 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.40 (dt, *J* = 7.3, 1.0 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.21 - 8.15 (m, 1H), 8.04 (dt, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 7.89 - 7.84 (m, 1H), 7.56 - 7.40 (m, 2H), 4.17 (d, *J* = 13.2 Hz, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 1H), 3.10 - 3.05 (m, 2H), 2.15 - 2.07 (m, 2H), 1.88 - 1.73 (m, 2H), 1.46 (s, 9H). ¹³C NMR (100

MHz, Acetona) δ : 174.93, 155.05, 154.10, 145.06, 140.06, 137.52, 134.93, 131.65, 131.63, 130.83, 129.64, 128.06, 127.92, 126.88, 126.67, 125.32, 120.75, 118.18, 117.97, 117.90, 117.60, 109.60, 79.61, 41.87, 29.5, 28.59. LC-MS (ESI): m/z 507.2 [M + H]⁺.

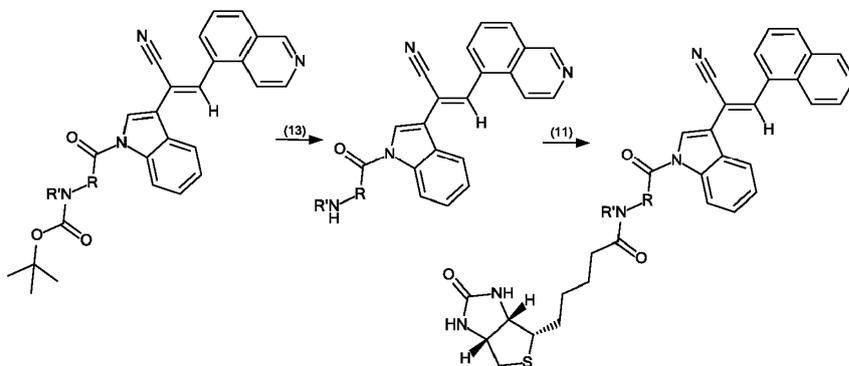
Ejemplo químico 20 (Compuesto 20) [b31]

5 **(Z)-tert-butil (3-(3-(1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropil)carbamato**
[0219]



10 [0220] El compuesto 20 [b31] (107 mg, 0,230 mmol) fue preparado como un sólido beige a partir del compuesto 1 (73 mg, 0,248 mmol) y Boc- β -alanina (63 mg, 0,335 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (12).
Rendimiento: 92 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ : 9.43 (s, 1H), 8.64 - 8.63 (m, 2H), 8.49 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.35 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.87 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.55 - 7.38 (m, 2H), 6.97 (s, 1H), 3.41 - 3.40 (m, 2H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 1.35 (s, 9H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ : 170.76, 155.57, 153.06, 143.87, 139.54, 135.68, 133.49, 130.72, 130.37, 129.97, 128.17, 127.16, 126.59, 126.51, 125.79, 124.29, 119.71, 117.37, 117.08, 116.42, 115.76, 107.79, 77.77, 35.89, 35.65,
15 28.19. LC-MS (ESI): m/z 467.2 [M + H]⁺.

Esquema I

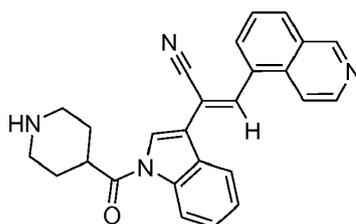


Procedimiento general (13):

20 [0221] A una suspensión de material de partida protegido por N-Boc (1,0 equiv.) en etanol (12 mL para 0,184 mmol de material de partida), se le añadió cloruro de acetilo (50,0 equiv.). La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 40 h. Se eliminó el disolvente al vacío y el sólido resultante fue lavado con éter etílico para obtener el producto de amina como una sal de clorhidrato.

Ejemplo químico 21 (Compuesto 21) [b35]

(Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(piperidina-4-carbonil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo
[0222]

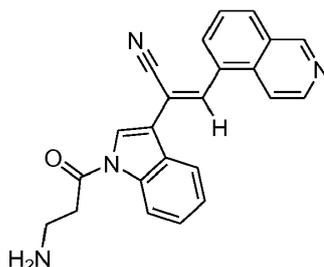


[0223] El compuesto 21 [b35] (76 mg, 0,159 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo en forma de sal de hidrocloreto (2HCl) a partir del compuesto 19 (82 mg, 0,162 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (13). Rendimiento: 98 %. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ: 9.51 (s, 1H), 8.51 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 8.37 - 8.22 (m, 4H), 8.13 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 - 7.87 (m, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 3.57 (d, *J* = 13.1 Hz, 2H), 3.47 - 3.42 (m, 1H), 3.22 (t, *J* = 11.6 Hz, 2H), 2.19 (d, *J* = 12.5 Hz, 2H), 2.07 - 1.98 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ: 173.65, 147.03, 137.23, 136.24, 136.13, 135.54, 132.07, 131.66, 130.74, 130.31, 126.99, 126.53, 125.91, 125.71, 125.08, 121.44, 119.61, 117.53, 116.72, 116.51, 109.57, 42.63, 38.18, 24.96. LC-MS (ESI): *m/z* 407.2 [M + H]⁺.

Ejemplo químico 22 (Compuesto 22) [b42]

(Z)-2-(1-(3-aminopropanoil)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

[0224]

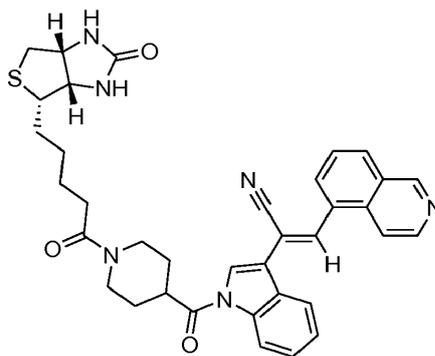


[0225] El compuesto 22 [b42] (69 mg, 0,159 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo-naranja en forma de sal de clorhidrato (2HCl) a partir del compuesto 20 (86 mg, 0,184 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (13). Rendimiento: 86 %. ¹H NMR (400 MHz, D₂O) δ: 9.49 (s, 1H), 8.52 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 6.7 Hz, 1H), 8.32 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.24 - 8.19 (m, 2H), 7.93 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.88 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 2H), 3.54 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H), 3.37 (t, *J* = 6.2 Hz, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ: 170.09, 147.43, 137.03, 136.19, 135.98, 135.56, 132.42, 132.02, 130.74, 130.26, 127.15, 126.57, 125.99, 125.88, 125.15, 121.18, 119.84, 117.42, 116.74, 116.44, 109.69, 34.68, 32.59. LC-MS (ESI): *m/z* 367.1 [M + H]⁺.

Ejemplo químico 23 (Compuesto 23) [b36]

(Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(1-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoil)piperidina-4-carbonil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

[0226]

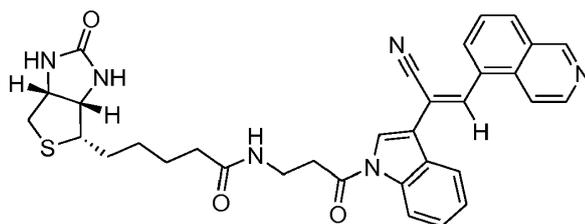


[0227] El compuesto 23 [b36] (64 mg, 0,017 mmol) fue preparado como un sólido amarillo a partir del compuesto 21 (67 mg, 0,140 mmol) y D-biotina (60 mg, 0,247 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (11) con 5,0 equiv. de DIPEA. Se realizó la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea mediante la utilización de 80:20 acetato de etilo/metanol como eluyente. Rendimiento: 13 %. ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 174.21, 170.49, 162.70, 150.01, 139.35, 137.02, 135.73, 135.27, 134.13, 131.47, 131.15, 129.15, 127.76, 126.75, 126.49, 126.01, 124.45, 120.34, 119.72, 117.13, 116.62, 116.12, 108.92, 61.06, 59.20, 55.47, 44.10, 39.95, 39.61, 32.16, 28.95, 28.32, 28.14, 24.93. LC-MS (ESI): *m/z* 633.3 [M + H]⁺.

Ejemplo químico 24 (Compuesto 24) [b45]

N-(3-(3-((Z)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropil)-5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamida

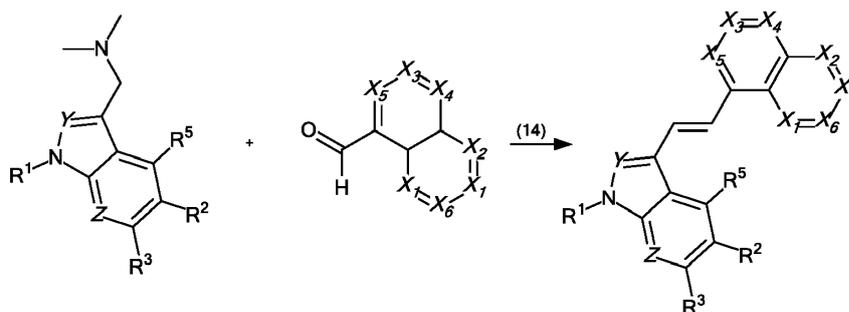
[0228]



[0229] El compuesto 24 [b45] (31 mg, 0,052 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo claro a partir del compuesto 22 (51 mg, 0,116 mmol) y D-biotina (51 mg, 0,201 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (11) con 5,0 equiv. de DIPEA. La reacción fue vertida en agua (10x volumen de reacción) y se dejó que reposara.

- 5 El precipitado formado fue filtrado, lavado con agua y metanol, y secado al vacío para obtener el compuesto 24 como producto. Rendimiento: 45 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.44 (s, 1H), 8.64 (s, 2H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.18 - 8.09 (m, 2H), 8.04 (t, *J* = 5.5 Hz, 1H), 7.90 - 7.83 (m, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 2H), 6.38 (s, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.25 - 4.21 (m, 1H), 4.11 - 3.96 (m, 1H), 3.53 - 3.49 (m, 2H), 3.30 - 3.33 (m, 2H), 3.01 - 2.96 (m, 1H), 2.73 (dd, *J* = 12.4, 5.1 Hz, 1H), 2.54 - 2.51 (m, 1H), 2.08 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.64 - 1.15 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 172.36, 170.79, 162.65, 153.05, 143.88, 139.58, 135.67, 133.50, 130.72, 130.36, 129.98, 128.21, 127.16, 126.58, 126.44, 125.82, 124.31, 119.73, 117.38, 117.11, 116.39, 115.79, 107.72, 60.95, 59.15, 55.36, 39.77, 35.35, 35.07, 34.35, 28.11, 27.98, 25.21. LC-MS (ESI): *m/z* 593.2 [M + H]⁺.
- 10

Esquema J



- 15 Procedimiento general (14):

[0230] En un tubo cerrado seco, se disolvió un derivado de quinolina/isoquinolina-carboxaldehído (1,0 equiv.) y un derivado de gramina (1,0 equiv.) en acetonitrilo anhidro (3 mL para 0,530 mmol de derivado de gramina). Se añadió tributilfosfina (2,25 equiv.) y la reacción cerrada herméticamente fue calentada a 90 °C en un baño de aceite durante 22 h. Después de dejar que se enfriara la reacción hasta alcanzar la temperatura ambiente, el disolvente fue eliminado al vacío. El material en bruto fue lavado con metanol y éter etílico para obtener el producto alqueno como un precipitado amarillo, que fue filtrado y secado al vacío.

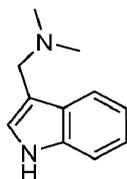
20

Ejemplo químico 25 (Compuesto 25) [a166]

5-((*E*)-2-(1*H*-indol-3-il)vinil)isoquinolina

Producto intermedio 23 (1*H*-indol-3-il)-*N,N*-dimetilmetanamina

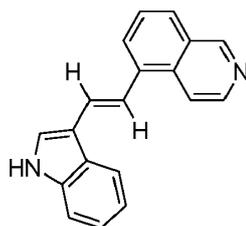
- 25 **[0231]**



- [0232]** El producto intermedio 23 (374 mg, 2,146 mmol) fue preparado como un sólido de color blanco crudo a partir de indol (379 mg, 3,232 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (2). Rendimiento: 66 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 8.21 (bs, 1H), 7.75 - 7.67 (m, 1H), 7.39 - 7.33 (m, 1H), 7.22 - 7.17 (m, 1H), 7.15 - 7.10 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 2.30 (s, 6H).
- 30

Ejemplo químico 25 5-((*E*)-2-(1*H*-indol-3-il)vinil)isoquinolina

[0233]

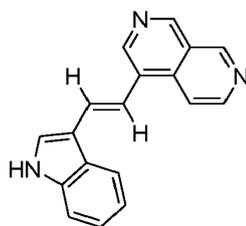


- [0234]** El compuesto 25 [a166] (40 mg, 0,148 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 23 (92 mg, 0,530 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (83 mg, 0,530 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (14). Rendimiento: 28 %. ¹H NMR (400 MHz, Acetona) δ: 10.57 (s, 1H), 9.28 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 8.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.22 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.17 - 8.11 (m, 2H), 7.98 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.90 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.78 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H), 7.69 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, Acetona) δ: 154.07, 151.28, 147.70, 143.48, 138.48, 136.75, 129.59, 128.49, 127.67, 126.60, 124.40, 123.17, 121.19, 120.89, 116.74, 116.54, 115.67, 112.82. LC-MS (ESI): *m/z* 272.1 [M + H]⁺.

Ejemplo químico 26 (Compuesto 26) [a183]

- 10 **4-((E)-2-(1H-indol-3-yl)vinil)-2,7-naftiridina**

[0235]



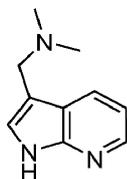
- [0236]** El compuesto 26 [a183] (47 mg, 0,172 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 23 (72 mg, 0,413 mmol) y 2,7-naftirideno-4-carboxaldehído (65 mg, 0,413 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (14). Rendimiento: 42 %. ¹H NMR (400 MHz, Acetona) δ: 10.63 (s, 1H), 9.50 (d, *J* = 1.0 Hz, 1H), 9.35 (d, *J* = 0.6 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.78 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.25 (dt, *J* = 6.0, 0.9 Hz, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.81 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H), 7.80 - 7.66 (m, 2H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.27 - 7.17 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, Acetona) δ: 154.07, 151.28, 147.70, 143.48, 138.48, 136.75, 129.59, 128.49, 127.67, 126.60, 124.40, 123.17, 121.19, 120.89, 116.74, 116.54, 115.67, 112.82. LC-MS (ESI): *m/z* 272.1 [M + H]⁺.

- 20 Ejemplo químico 27 (Compuesto 27) [a191]

5-((E)-2-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-yl)vinil)isoquinolina

Producto intermedio 24 *N,N*-dimetil(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-yl)metanamina

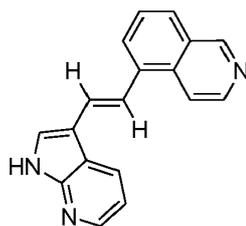
[0237]



- 25 **[0238]** El producto intermedio 24 (443 mg, 2,528 mmol) fue preparado como un sólido blanco a partir de 7-azaindol (346 mg, 2,925 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (2). Rendimiento: 86 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.44 (bs, 1H), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.3 Hz, 1H), 8.05 (dd, *J* = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.08 (dd, *J* = 7.8, 4.8 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.27 (s, 6H).

Compuesto 27 5-((E)-2-(1H-pirrol[2,3-*b*]piridin-3-yl)vinil)isoquinolina

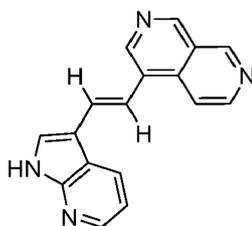
- 30 **[0239]**



- [0240]** El compuesto 27 [a191] (61 mg, 0,225 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo pálido a partir del producto intermedio 24 (105 mg, 0,601 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (94 mg, 0,601 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (14). Rendimiento: 37 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 11.95 (s, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.57 - 8.53 (m, 2H), 8.31 - 8.28 (m, 2H), 8.15 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.01 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 16.3 Hz, 1H), 7.71 (t, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.57 (d, *J* = 16.2 Hz, 1H), 7.21 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 152.85, 149.19, 143.24, 142.92, 134.42, 132.80, 128.70, 128.27, 127.35, 126.93, 126.16, 125.55, 125.56, 118.68, 117.49, 116.80, 116.21, 112.77. LC-MS (ESI): *m/z* 272.1 [M + H]⁺.

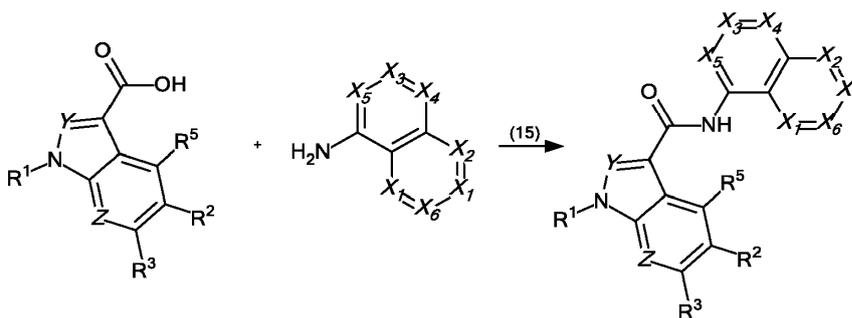
Ejemplo químico 28 (Compuesto 28) [a194]

- 10 **4-((*E*)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)vinil)-2,7-naftiridina**
[0241]



- 15 **[0242]** El compuesto 28 [a194] (40 mg, 0,146 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 24 (121 mg, 0,692 mmol) y 2,7-naftirideno-4-carboxaldehído (110 mg, 0,692 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (14). Rendimiento: 21 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 11.99 (s, 1H), 9.53 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 9.38 (d, *J* = 0.4 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.80 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.57 (dd, *J* = 7.9, 1.5 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, *J* = 4.7, 1.5 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.69 (s, 2H), 7.21 (dd, *J* = 7.9, 4.7 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 153.19, 150.52, 149.18, 146.69, 143.33, 142.28, 135.25, 128.36, 127.93, 127.40, 126.82, 122.93, 117.45, 116.28, 116.07, 115.86, 112.64. LC-MS (ESI): *m/z* 273.1 [M + H]⁺.

Esquema K



20

Procedimiento general (15):

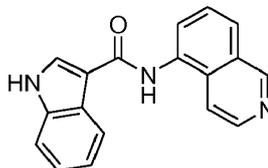
- [0243]** A una suspensión del ácido carboxílico (1,0 equiv.) en diclorometano (10 mL para 0,838 mmol de material de partida), se le añadió solución de cloruro de oxalilo 2,0 M en diclorometano (aproximadamente 1,5 mL), seguido de una gota de DMF. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 2 h. La solución fue evaporada al vacío para obtener el cloruro de ácido en bruto. Se añadió diclorometano al cloruro de ácido en bruto y se evaporó al vacío de nuevo 2 veces. A continuación, el cloruro de ácido fue nuevamente disuelto en THF y añadido lentamente a una solución del derivado de amina (1,2 equiv.) y trietilamina (2,5 equiv.) en THF. La reacción fue agitada a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla fue vertida en agua y extraída con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea para obtener el producto de amida.

30

Ejemplo químico 29 (Compuesto 29) [a219]

N-(isoquinolin-5-il)-1H-indol-3-carboxamida

[0244]

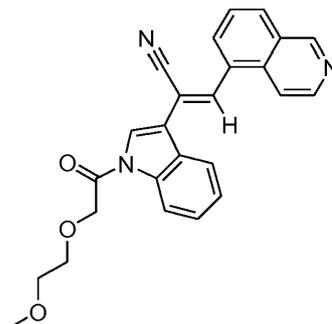


- 5 [0245] El compuesto 29 [a219] (101 mg, 0,352 mmol) fue preparado como un sólido marrón a partir de ácido 1H-indol-3-carboxílico (135 mg, 0,838 mmol) y 5-aminoisoquinolina (145 mg, 1,006 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (15) mediante la utilización de 9:1 acetato de etilo/metanol como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea y la posterior recristalización a partir del metanol. Rendimiento: 42 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 11.80 (s, 1H), 9.98 (s, 1H), 9.35 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.53 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.20 - 8.14 (m, 1H), 7.99 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 7.94 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.72 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 2H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 163.86, 152.45, 142.51, 136.24, 133.55, 131.11, 129.15, 128.87, 127.17, 126.48, 126.43, 124.59, 122.16, 121.02, 120.71, 116.41, 111.96, 109.97. LC-MS (ESI): *m/z* 288.1 [M + H]⁺.

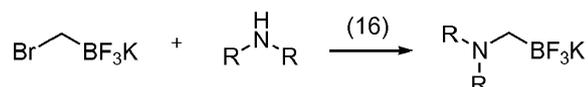
Ejemplo químico 30 (Compuesto 30) [b67]

- 15 **(Z)-2-(1-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo**

[0246]



- 20 [0247] El compuesto 30 [B67] (65 mg, 0,157 mmol) fue preparado como un sólido amarillo claro a partir del compuesto 1 (81 mg, 0,276 mmol) y ácido 2-(2-metoxietoxi)acético (45 μL, 54 mg, 0,400 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (12). Rendimiento: 56 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.44 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.63 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 7.4, 0.9 Hz, 1H), 8.36 - 8.34 (m, 2H), 8.30 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (dd, *J* = 7.0, 1.0 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.91 - 7.82 (m, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 2H), 4.96 (s, 2H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.57 - 3.52 (m, 2H), 3.26 (s, 3H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 169.07, 153.03, 143.87, 139.60, 135.69, 133.44, 130.73, 130.34, 129.97, 128.14, 127.12, 126.21, 125.96, 125.73, 124.47, 119.86, 117.24, 117.04, 116.18, 107.78, 71.09, 70.18, 69.91, 58.04. LC-MS (ESI): *m/z* 412.1 [M + H]⁺.

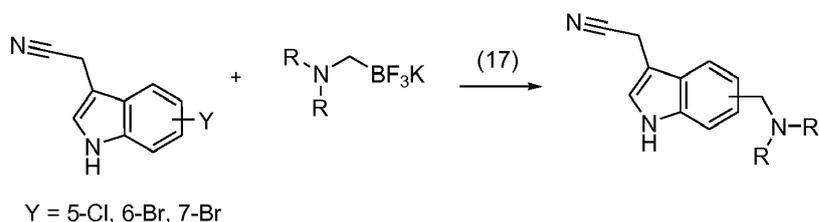
Esquema L

Procedimiento general (16):

- 30 [0248] A una amina (1,05 equiv.) en THF seco (6,5 ml para 6,014 mmol de amina), se le añadió trifluoroborato (bromometil) de potasio (1,0 equiv.). La mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 40 h. El disolvente fue evaporado al vacío y el material en bruto resultante fue disuelto en acetona. Se añadió carbonato de potasio (1,0 equiv.), que fue agitado a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla fue filtrada a través de una almohadilla de celite para eliminar las sales insolubles, y el filtrado fue evaporado al vacío proporcionó el producto.

Esquema M

Scheme M



Procedimiento general (17):

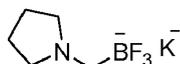
- [0249]** Bromo/cloro-indol-3-acetonitrilo (1,0 equiv.), el producto intermedio 29 [b43] (1,2 equiv.), XPhos (0,06 equiv.), Pd(OAc)₂ (0,03 equiv.) y Cs₂CO₃ (3,0 equiv.) fueron añadidos a un matraz de reacción. El matraz, con un condensador unido, fue cerrado herméticamente con un septo y purgado con nitrógeno. Una mezcla desgasificada de 10:1 THF/H₂O (2,5 ml para 0,262 mmol de material de partida bromo/cloro-indol-3-acetonitrilo) fue añadida y la mezcla fue calentada a 85 °C durante 24 h. Después de dejar que la reacción se enfriara hasta alcanzar la temperatura ambiente, se vertió la mezcla en agua y se extrajo con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro y concentrada *in vacuo*. La purificación mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea (85:15:0,015 solución de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) permitió obtener el producto.

Ejemplo químico 31 (Compuesto 31) [b52]

(Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

Producto intermedio 25 [b43] Trifluoroborato ((pirrolidin-1-il)metil) de potasio

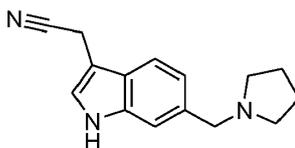
- [0250]**



- [0251]** El producto intermedio 25 [b43] fue preparado como un sólido naranja en forma de aguja (171 mg, 0,895 mmol) a partir de pirrolidina (494 μL, 428 mg, 6,014 mmol) y trifluoroborato (bromometil) de potasio (1150 mg, 5,728 mmol, 1,0 equiv.) de acuerdo con el procedimiento general (16). La recrystalización con acetona permitió obtener el producto deseado. Rendimiento: 16 %. ¹³C NMR (100 MHz, Acetona) δ: 57.09, 23.66. ¹⁹F NMR (376 MHz, Acetona) δ: -144, 14.

Producto intermedio 26 [b51] 2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acetonitrilo

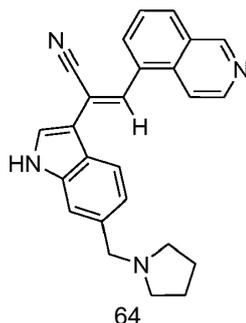
[0252]



- [0253]** El producto intermedio 26 [B51] (30 mg, 0,125 mmol) fue preparado como un aceite de color amarillo claro a partir del producto intermedio 10 [b37] (55 mg, 0,236 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (17). Rendimiento: 53 %. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.56 (dd, *J* = 8.2, 0.5 Hz, 1H), 7.39 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (dd, *J* = 8.2, 1.4 Hz, 1H), 3.93 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 4H), 1.87 - 1.78 (m, 4H).

Ejemplo químico 31 [b52] (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

- [0254]**



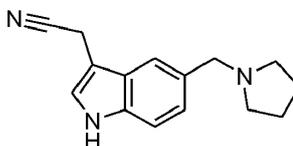
[0255] El compuesto 31 [B52] (47 mg, 0,095 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 26 [b51] (30 mg, 0,125 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (22 mg, 0,137 mmol) de acuerdo con el método de tubo cerrado del procedimiento general (1). La reacción fue evaporada al vacío para eliminar el disolvente y purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea (85:15:0,015 de solución de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio). El material obtenido fue secado al vacío y triturado con una pequeña cantidad de metanol para obtener un precipitado amarillo. Rendimiento: 76 %. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 9.32 (s, 1H), 8.54 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.33 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.07 - 8.04 (m, 2H), 7.84 - 7.78 (m, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.3, 1.4 Hz, 1H), 3.84 (s, 2H), 2.69 - 2.66 (m, 4H), 1.90 - 1.85 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ: 153.90, 143.75, 139.24, 135.84, 133.78, 133.08, 133.06, 132.21, 130.24, 130.23, 128.59, 128.49, 124.89, 123.89, 120.46, 118.86, 118.76, 114.25, 112.84, 112.65, 61.65, 54.90, 24.10. LC-MS (ESI): *m/z* 379.2 [M + H]⁺.

Ejemplo químico 32 (Compuesto 32) [b59]

(Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

Producto intermedio 27 [b55] 2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)1H-indol-3-il)acetoniitrilo

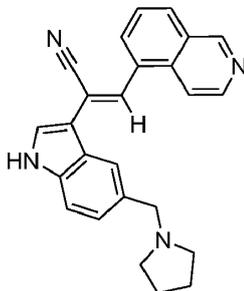
[0256]



[0257] El producto intermedio 27 [B55] (37 mg, 0,154 mmol) fue preparado como un aceite de color amarillo claro a partir del producto intermedio 5 [a220] (55 mg, 0,262 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (17). Rendimiento: 59 %. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.58 (d, *J* = 0.9 Hz, 1H), 7.38 (dd, *J* = 8.4, 0.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.20 (dd, *J* = 8.4, 1.6 Hz, 1H), 3.95 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 2.78 - 2.58 (m, 4H), 1.88 - 1.75 (m, 4H).

Ejemplo químico 32 [b59] (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

[0258]



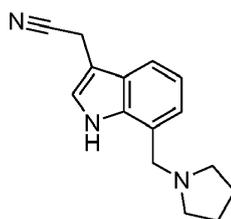
[0259] El compuesto 32 [B59] (27 mg, 0,071 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 27 [b55] (38 mg, 0,157 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (27 mg, 0,173 mmol) de acuerdo con el método de tubo cerrado del procedimiento general (1). La reacción fue evaporada al vacío para eliminar el disolvente y purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea (85:15:0,015 de solución de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) para producir un aceite de color amarillo oscuro. La recristalización con diclorometano/metanol permitió obtener el compuesto 32 [b59] como un precipitado amarillo. Rendimiento: 45 %. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 9.31 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 6.1 Hz, 1H), 8.34 - 8.26 (m, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.09 - 8.05 (m, 2H), 7.85 - 7.76 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.27 (dd, *J* = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 4H), 1.84 - 1.81 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ: 153.89, 143.72, 138.59, 135.85, 133.28, 133.22, 132.28, 131.90, 130.25, 130.21, 128.63, 128.59, 125.89, 125.57, 121.47, 118.89, 113.08, 112.97, 112.70, 61.98, 54.88, 24.10. LC-MS (ESI): *m/z* 379.1 [M + H]⁺.

Ejemplo químico 33 (Compuesto 33) [b68]

B68(Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

Producto intermedio 28 [b66] 2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)1H-indol-3-il)acetoniitrilo

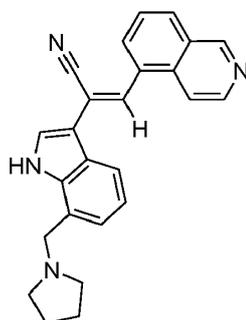
[0260]



[0261] El producto intermedio 28 [B66] (32 mg, 0,134 mmol) fue preparado como un aceite de color amarillo claro a partir del producto intermedio 2 [b41cn] (70 mg, 0,302 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (17). Rendimiento: 53 %. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ: 7.55 (dd, *J* = 7.8, 1.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.14 (d, *J* = 6.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.05 (m, 1H), 4.01 (s, 2H), 3.95 (d, *J* = 0.9 Hz, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 4H), 1.90 - 1.77 (m, 4H).

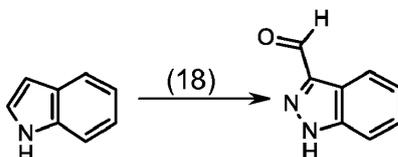
Ejemplo químico 33 [b68] (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo

[0262]



[0263] El compuesto 33 [B68] (18 mg, 0,048 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo a partir del producto intermedio 28 [b66] (32 mg, 0,134 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (24 mg, 0,154 mmol) de acuerdo con el método de tubo cerrado del procedimiento general (1). La reacción fue evaporada al vacío para eliminar el disolvente y purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea (87:13:0,008 de solución de diclorometano/metanol/hidróxido de amonio) para producir un sólido amarillo pegajoso. La recristalización con diclorometano/metanol permitió obtener el compuesto 33 [b68] como un precipitado amarillo. Rendimiento: 35 %. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 10.55 (bs, 1H), 9.32 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 5.5 Hz, 1H), 8.34 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 5.9 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.25 - 7.20 (m, 1H), 7.12 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 4H), 1.90 - 1.86 (m, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ: 153.41, 144.03, 137.04, 134.49, 132.32, 131.46, 130.57, 129.07, 128.91, 127.29, 126.39, 124.36, 122.34, 121.41, 118.82, 118.13, 116.75, 112.56, 111.41, 59.22, 54.42, 23.89. LC-MS (ESI): *m/z* 379.1 [M + H]⁺.

Esquema N



Procedimiento general (18):

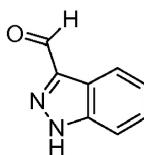
[0264] Una solución acuosa de 0,25 M NaNO₂ (1,05 equiv.) fue acidificada con HCl diluido a un pH 2,5. A esta solución, se le añadió dioxano (15 % v/v). El matraz fue protegido de la luz con una envoltura con papel de aluminio. Se añadió indol (1,0 equiv.) lentamente en porciones pequeñas. La mezcla fue agitada enérgicamente durante 2 h. El líquido del matraz de reacción fue decantado y extraído con acetato de etilo 3 veces. La capa orgánica combinada fue lavada con salmuera, secada sobre sulfato sódico anhidro, concentrada *in vacuo* y purificada mediante cromatografía en columna de gel de sílice instantánea para obtener el producto.

Ejemplo químico 34 (Compuesto 34) [b81]

(Z)-2-(1H-indazol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

Producto intermedio 29 [b79] 1H-indazol-3-carbaldehído

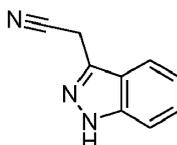
[0265]



- 5 **[0266]** El producto intermedio 29 [B79] fue preparado como un sólido de color marrón (514 mg, 3,517 mmol) a partir de indol (5,578 g, 47,62 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (18) mediante la utilización de 7:3 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 7 %. ¹H NMR (400 MHz, Acetona) δ: 10.23 (s, 1H), 8.23 (dt, *J* = 8.1, 1.0 Hz, 1H), 7.74 (dt, *J* = 8.5, 0.9 Hz, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.41 - 7.36 (m, 1H).

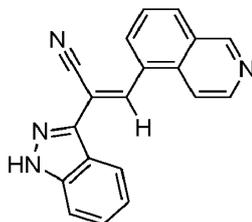
Producto intermedio 30 [b80] 2-(1H-indazol-3-il)acetonitrilo

[0267]



- 10 **[0268]** El producto intermedio 30 [B80] (330 mg, 2,100 mmol) fue preparado como un aceite marrón a partir del producto intermedio 29 [b79] (513 mg, 3,513 mmol) de acuerdo con el procedimiento general (5) mediante la utilización de 63:27 hexano/acetato de etilo como eluyente para la cromatografía en columna de gel de sílice instantánea. Rendimiento: 60 %. ¹H NMR (400 MHz, Acetona) δ: 12.25 (s, 1H), 7.86 (dt, *J* = 8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.60 (dt, *J* = 8.5, 0.8 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 4.28 (s, 2H).
- 15 Ejemplo químico 34 [b81] (Z)-2-(1H-indazol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo

[0269]



- 20 **[0270]** El compuesto 34 [B81] (30 mg, 0,101 mmol) fue preparado como un sólido de color amarillo-naranja claro a partir del producto intermedio 30 [b80] (104 mg, 0,663 mmol) e isoquinolina-5-carboxaldehído (130 mg, 0,829 mmol) de acuerdo con el método de tubo cerrado del procedimiento general (1). Tras dejar que la reacción se enfriara hasta alcanzar la temperatura ambiente, se filtró la mezcla y se evaporó al vacío, y el material resultante fue recristalizado con metanol para obtener el compuesto 34 [b81] como sólido de color amarillo-naranja claro. Rendimiento: 15 %. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ: 9.43 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 8.24 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.89 - 7.82 (m, 1H), 7.68 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.26 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ: 152.98, 143.85, 142.72, 138.12, 137.53, 133.49, 130.63, 130.51, 129.68, 128.17, 127.09, 126.18, 121.65, 120.20, 119.80, 117.04, 116.96, 111.59, 110.00. LC-MS (ESI): *m/z* 297.1 [M + H]⁺.
- 25

Ejemplos biológicos

Ejemplo biológico 1

- 30 **El compuesto 1 (a131) inhibe tanto la función de lisosoma como la mitosis**

Análisis de inmunotransferencia del compuesto 1

- [0271]** Se analizó la capacidad del compuesto 1 de inhibir la función de lisosoma mediante inmunotransferencia. Se cultivaron células cancerosas cervicales HeLa en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) complementado con un 10 % de suero bovino fetal (FBS, Thermo Scientific). Las células HeLa fueron tratadas con diferentes concentraciones de compuesto 1 (0,625; 1,25; 2,5; 5 y 10 μM, dimetil sulfóxido (DMSO, Kanto Kagaku)), cloroquina (CQ) (1,25; 2,5; 10, 50 y 100 μM, DMSO) o DMSO durante 6 h. A continuación, las células tratadas fueron recolectadas y lisadas en 1 % de tampón de lisis Tritón, [25 mM Tris HCl (pH 8,0), 150 mM NaCl, 1 % Tritón-X100, 1 mM ditiotretol (DTT), mezcla de inhibidor de proteasas (Complete Mini, Roche) e inhibidor de fosfatasa (PhosphoStop, Roche)]. Las proteínas de los lisados totales fueron hervidas con tampón de muestra (60mM Tris-HCl(pH 6,8), 25 % glicerol, 2 % SDS, 14,4 mM 2-mercaptoetanol, 0,1 % azul de bromofenol) y resueltas mediante
- 35
- 40

electroforesis en 14 % tris-glicina en gel de poliacrilamida-dodecilsulfato de sodio (SDS-PAGE) y sometidas a análisis de inmunotransferencia.

5 **[0272]** Los defectos en la función de lisosoma y la inhibición de autofagia pueden medirse mediante la acumulación de LC3-fosfatidiletanolamina conjugada en forma no soluble (LC3-II), que se transforman a partir de LC3-I soluble. Por consiguiente, los anticuerpos contra LC3 (señalización celular, Cat#4108) fueron utilizados para determinar la función de lisosoma y la integridad. Los anticuerpos contra la histona fosforilada H3 en el residuo 10 de serina (pH 3) (señalización celular, Cat#3377) fueron utilizados como el marcador para la disfunción y el arresto mitótico. Los anticuerpos contra β -actina (Millipore, Cat#MAB1501) fueron utilizados como control de carga interno. La capacidad inhibitoria del compuesto 1 también se comparó cuantitativamente con CQ. Estos resultados se muestran en la figura 1.

10 **[0273]** Como puede observarse, el compuesto 1 incrementó considerablemente el nivel de LC3-II en las células HeLa, lo que indica que el compuesto 1 inhibe el proceso de autofagia mediado por lisosoma. La proporción de intensidad relativa de banda de LC3-II y LC3-I en comparación con el control tratado con DMSO indicó que el compuesto 1 es entre 4 y 10 veces más potente como inhibidor de la función de lisosoma que CQ. Asimismo, a diferencia de CQ, el tratamiento con el compuesto 1 también inhibe considerablemente la progresión mitótica de las células HeLa, como indica el incremento del nivel de fosfohistona H3 (pH3).

Análisis de inmunofluorescencia del compuesto 1

20 **[0274]** Para confirmar los resultados del análisis de inmunotransferencia y la actividad de autofagia mediada por lisosoma, las células cancerosas cervicales HeLa cultivadas como se ha indicado anteriormente fueron tratadas con el compuesto 1 (2,5 μ M, DMSO) o con DMSO como control durante 6 h. Las células tratadas fueron fijadas en metanol helado y sometidas a análisis de inmunofluorescencia mediante la utilización de anticuerpos contra LC3 y contrateñidas con diamidino-2-fenilindol (DAPI) para visualizar el núcleo.

25 **[0275]** Los resultados mostrados en la figura 2 están en consonancia con el análisis de inmunotransferencia: las células tratadas con el compuesto 1, pero no con DMSO, incrementaron la formación de puntas en LC3, lo que indica un incremento de LC3-II lipidado.

Análisis de inmunofluorescencia para visualizar la formación adecuada de husos mitóticos

30 **[0276]** Para confirmar la capacidad de progresión mitótica inhibitoria, las células cancerosas cervicales HeLa cultivadas como se ha indicado anteriormente fueron tratadas con el compuesto 1 (2,5 μ M, DMSO), con CQ (15 o 25 μ M, DMSO) o con DMSO durante 6 h. Las células tratadas fueron fijadas en metanol y sometidas a análisis de inmunofluorescencia mediante la utilización de anticuerpos contra β -tubulina (Abcam, Cat#ab52623) para visualizar la formación adecuada de husos mitóticos. Los cromosomas mitóticos condensados fueron visualizados mediante contrateñimiento con DAPI.

35 **[0277]** La figura 3 confirma que el compuesto 1, pero no CQ, presenta la capacidad de inducir el arresto mitótico. Las células HeLa tratadas con el compuesto 1 fueron detenidas en mitosis con cromosomas considerablemente mal alineados y husos mitóticos mal organizados (fig. 3b), pero tales efectos no fueron observados en las células tratadas con DMSO o CQ (fig. 3a, c-d). Estos datos parecen indicar que el compuesto 1 pertenece a una clase única de inhibidores que pueden prevenir la función de lisosoma y la progresión mitótica simultáneamente.

Ejemplo biológico 2

Clasificación de derivados del compuesto 1

40 **[0278]** Los derivados del compuesto 1 fueron analizados para comprobar si presentaban actividad dual similar o si presentaban solo una de las actividades del compuesto 1. Se aplicó el protocolo de análisis de inmunotransferencia descrito en el ejemplo biológico 1 a los compuestos adicionales indicados. En la figura 4, se muestran los resultados de una muestra representativa de 33 de estos compuestos.

45 **[0279]** En la tabla 1 se muestra un resumen de los resultados en tres grupos según su actividad: El grupo 1, que presenta propiedades duales de inhibición tanto de función de lisosoma como de mitosis; el grupo 2, que inhibe la función de lisosoma solo; y el grupo 3, que inhibe la mitosis solo.

50 **[0280]** Se determinó la actividad de los compuestos con dos experimentos independientes. En primer lugar, se clasificaron los compuestos según la intensidad de incremento en cada uno del marcador mitótico fosfohistona H3 en la serina 10 (pH3 (Ser10)) y el marcador de autofagosoma LC3, respectivamente, a 1,25 μ M, en comparación con 1,25 μ M del compuesto 1 (a131).

[0281] Los compuestos clasificados con "+++" en "mitosis" o "inhibe lisosoma" muestran un incremento similar en cada uno del marcador mitótico fosfohistona H3 en la serina 10 (pH3 (Ser10)) y el marcador de autofagosoma LC3, respectivamente, a 1,25 μ M, en comparación con 1,25 μ M del compuesto 1 (a131), lo que indica que detienen la mitosis y/o inhiben la autofagia en un grado similar.

55 **[0282]** Los compuestos clasificados con "++" en "mitosis" o "inhibe lisosoma" muestran un incremento similar en cada uno del marcador mitótico fosfohistona H3 en la serina 10 (pH3 (Ser10)) y el marcador de autofagosoma LC3,

respectivamente, a 2,5 μ M, en comparación con 1,25 μ M del compuesto 1 (a131); y los compuestos clasificados con "+" en "mitosis" o "inhibe lisosoma" muestran un incremento similar en cada uno del marcador mitótico fosfohistona H3 en la serina 10 (pH3 (Ser10)) y el marcador de autofagosoma LC3, respectivamente, en un rango de concentración de 5-10 μ M, en comparación con 1,25 μ M del compuesto 1 (a131).

- 5 **[0283]** Los compuestos clasificados con "+/-" en "mitosis" o "inhibe lisosoma" muestran un incremento menor en cada uno del marcador mitótico fosfohistona H3 en la serina 10 (pH3 (Ser10)) y el marcador de autofagosoma LC3, respectivamente, en un rango de concentración de 5-10 μ M, en comparación con 1,25 μ M del compuesto 1 (a131).

- 10 **[0284]** A continuación, la capacidad del compuesto 1 y sus derivados para inducir el arresto mitótico en células BJ transformadas fue cuantificada como la inducción de pliegue de intensidades de banda [pH3(Ser10)/ β -actina] en comparación con el control con DMSO. Por último, las intensidades de banda [LC3 II/LC3 I] en comparación con el control con DMSO fueron cuantificadas para mostrar el grado de inhibición de la función de lisosoma. Los compuestos clasificados en cada grupo muestran un incremento de más del doble en cada uno del marcador mitótico fosfohistona H3 en la serina 10 (pH3 (Ser10)) y el marcador de autofagosoma LC3, respectivamente, en relación con el nivel de β -actina (control de carga).

15

Tabla 1

Grupo	Compuesto	Mitosis	Inhibe lisosoma	Inducción de pliegue (pH3 Ser10)	Inducción de pliegue (LC3 II/ LC3 I)
1	Compuesto 1 (a131)	+++	+++	7,3	5,0
	Compuesto 2 (a156)	+	+	3,0	3,2
	Compuesto 14 (a213)	+/-	+/-	1,2	0,5
	Compuesto 15 (a215)	+/-	+/-	1,7	1,1
	Compuesto 7 (b2)	+	+	1,4	2,0
	Compuesto 8 (b3)	+++	+++	2,1	4,0
	Compuesto 9 (b38)	++	++	4,3	2,6
	Compuesto 10 (b39)	+/-	+	1,6	0,7
	Compuesto 5 (b44)	+/-	+	1,4	2,2
	Compuesto 6 (b46)	+	+++	3,9	2,7
	Compuesto 16 (b5)	+++	+++	11,8	5,0
	Compuesto 17 (b9)	+++	+++	2,8	2,3
	Compuesto 19 (b27)	++	++	16,2	5,2
	Compuesto 21 (b35)	+	++	10,1	7,3
	Compuesto 23 (b36)	+++	+++	18,6	5,7
	Compuesto 20 (b31)	++	++	4,8	3,9
Compuesto 22 (b42)	++	+++	2,1	4,1	

Grupo	Compuesto	Mitosis	Inhibe lisosoma	Inducción de pliegue (pH3 Ser10)	Inducción de pliegue (LC3 II/ LC3 I)
	Compuesto 24 (b45)	++	++	3,2	3,3
	Compuesto 30 (b67)	+++	+++	12,8	4,1
2	Compuesto 13 (b12)	>10µM	++	0,9	6,0
	Compuesto 11 (b15)	>10µM	+/-	1,0	0,7
	Compuesto 12 (b16)	>10µM	++	1,6	3,2
	Compuesto 4 (a181)	>10µM	+	1,4	1,0
	Compuesto 25 (a166)	>10µM	+++	1,3	5,4
	Compuesto 26 (a183)	>10µM	+	1,2	2,7
	Compuesto 27 (a191)	>10µM	+/-	1,2	2,0
	Compuesto 28 (a194)	>10µM	+/-	N/D	N/D
	Compuesto 29 (a219)	>10µM	+++	1,4	0,4
	Compuesto 31 (b52)	>10µM	+++	1,1	5,7
	Compuesto 32 (b59)	>10µM	+++	1,0	3,3
	Compuesto 33 (b68)	>10µM	+++	0,8	3,7
	Compuesto 34 (b81)	>10µM	+/-	1,4	2,0
3	Compuesto 3 (a159)	+++	>10µM	10,5	0,7
	Compuesto 18 (b19)	+/-	>10µM	2,2	1,7

5 **[0285]** Tal y como se muestra en la figura 4, los compuestos 1, 2, 6, 8, 9, 16, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 24 y 30 muestran las propiedades duales de inhibición de la función de lisosoma y la mitosis, mientras que los compuestos 7, 12, 13, 25, 26, 27, 31, 32, 33 y 34 inhiben la función de lisosoma solo y los compuestos 3 y 18 inhiben la mitosis solo.

Ejemplo biológico 3

Identificación del compuesto 1 y sus derivados que inducen la muerte celular solo en células BJ humanas transformadas por oncogenes, pero no en células BJ humanas normales isogénicas no transformadas

10 **[0286]** Se cultivaron líneas de células BJ de fibroblastos humanos isogénicas no transformadas y transformadas por oncogenes en DMEM enriquecido con un 10 % de FBS. Las células fueron tratadas con el compuesto 1 (2,5 µM, DMSO). 48 h después del tratamiento, las células fueron fijadas con etanol a -30 °C durante toda la noche y teñidas con 20 µg/mL de yoduro de propidio (PI) y 10 µg/mL de RNasa A durante 30 min. Estas células fueron, a continuación, sometidas a análisis de citometría de flujo (FACS) mediante la utilización de MACSQuant (Miltenyi Biotec) para contar el porcentaje de células apoptóticas en el pico sub-G1.

[0287] El procedimiento anterior fue repetido para los compuestos 2, 16 y 17 del grupo 1, los compuestos 29, 13, 11, 12 y 25 del grupo 2 a una concentración de 10 μM , y el compuesto 3 del grupo 3 a una concentración de 5 μM .

5 [0288] Tal y como se muestra en la figura 5A, el análisis FACS demostró que el tratamiento con los compuestos del grupo 1, que inhiben tanto la función de lisosoma como la mitosis, indujo considerablemente la población de células en sub-G1 solo en las células BJ transformadas por oncogenes. En comparación, las capacidades de los compuestos del grupo 2 para inducir la muerte celular se vieron comprometidas. El compuesto 3 (a159) del grupo 3 indujo considerablemente la muerte celular tanto en las células normales como en las transformadas; no obstante, la selectividad de cáncer se vio comprometida.

10 [0289] Considerados en su conjunto, estos datos demuestran que los compuestos que presentan las propiedades duales de inhibición tanto de la función de lisosoma como de la mitosis inducen selectivamente la muerte celular en células transformadas por oncogenes sin afectar a las células normales isogénicas no transformadas.

15 [0290] Se determinó si la letalidad de las células cancerosas inducida por el compuesto 1 (a131) fue mediada por apoptosis o por muerte celular programada no apoptótica. Para ello, se cultivaron líneas de células BJ de fibroblastos humanos isogénicas no transformadas y transformadas por oncogenes en DMEM enriquecido con un 10 % de FBS. Las células fueron tratadas con el compuesto 1 (2,5 μM y 5 μM , DMSO). 48 h después del tratamiento, se prepararon lisados celulares totales para el análisis de inmunotransferencia mediante la utilización de anticuerpos contra PARP escindido y caspasa-3 escindida, marcadores conocidos para la apoptosis. Asimismo, una fracción de lisados celulares totales también fue sometida a ensayo con caspasa-3/7 Glo (Promega) para medir la actividad combinada de la caspasa 3/7. Esto fue determinado mediante la utilización del kit de ensayo caspase-Glo 3/7 (Promega) y su actividad fue normalizada a una cantidad de células viables, determinado mediante el ensayo MTT.

20

25 [0291] Tal y como se muestra en la figura 5B, el tratamiento con el compuesto 1 incrementó considerablemente el nivel tanto de PARP escindido y de caspasa-3 escindida en células BJ de fibroblastos humanos transformadas por oncogenes, pero no en células BJ isogénicas no transformadas. Asimismo, el ensayo con caspasa-3/7 Glo demostró que el tratamiento con el compuesto 1 provocó una inducción considerable de actividad de caspasa-3/7 solo en células BJ de fibroblastos humanos transformadas por oncogenes, pero no en células BJ isogénicas no transformadas (fig. 5C). Considerados en su conjunto, estos resultados parecen indicar que la muerte celular inducida por el compuesto 1 observada en las células BJ de fibroblastos humanos transformadas por oncogenes fue mediada por apoptosis.

30 Ejemplo biológico 4

Efecto sinérgico del tratamiento combinado con compuestos de los grupos 2 y 3 de derivados de compuesto 1

35 [0292] Después de haber identificado derivados del compuesto 1 que solo poseen la capacidad de inhibir uno entre la función de lisosoma (grupo 2) o la mitosis (grupo 3), se utilizaron compuestos de estos grupos en combinación para ver si la combinación induciría sinérgicamente la muerte de las células cancerosas de la manera que lo hace el compuesto 1.

40 [0293] Se cultivaron células BJ isogénicas no transformadas normales y células BJ transformadas por oncogenes, como en el ejemplo biológico 3. Las células fueron tratadas con una combinación del compuesto 3 (grupo 3, a una concentración de 0,3 μM o 0,6 μM) y el compuesto 25 (grupo 2, a una concentración de 1,25 μM) durante 48 horas. También se llevaron a cabo controles utilizando DMSO, el compuesto 3 y el compuesto 25 por separado (en las concentraciones mencionadas anteriormente).

45 [0294] En la figura 6B, se muestra que el tratamiento de las células BJ no transformadas con los compuestos 3 y 25, ya sea por separado o combinados, no produjo un incremento significativo en la muerte celular. Lo mismo ocurre con el uso del compuesto 25 por separado en células BJ transformadas por oncogenes. Como se muestra en la figura 6B, el tratamiento de las células BJ transformadas por oncogenes con el compuesto 3 por separado a 0,6 μM indujo una muerte celular medible (~15 %), pero la concentración inferior de 0,3 μM produjo un efecto insignificante.

50 [0295] No obstante, en la figura 6B también se muestra claramente que la combinación del compuesto 3 y el compuesto 25 da lugar a la muerte celular mejorada sinérgicamente de las células BJ transformadas por oncogenes en comparación con cada compuesto por separado. La combinación del compuesto 3 a 0,3 μM con el compuesto 25 a 1,25 μM dio lugar a una muerte celular medible de -12 %, mientras que la combinación del compuesto 3 a 0,6 μM con el compuesto 25 a 1,25 μM dio lugar a aproximadamente un 32 % de muerte celular en las células BJ transformadas por oncogenes. Esto demuestra que la combinación de los compuestos que selectivamente inhiben la función de lisosoma (p. ej., los compuestos del grupo 2) con los compuestos que selectivamente inhiben la mitosis (p. ej., los compuestos del grupo 3) da lugar a una combinación sinérgica que induce la muerte celular en las células cancerosas, pero no en las células normales.

55

Ejemplo biológico 5

El compuesto 1 induce la muerte celular selectiva en un amplio espectro de células cancerosas humanas

[0296] Después de haber demostrado que el compuesto 1 y sus derivados son eficaces contra las células cancerosas cervicales HeLa y las líneas de células BJ de fibroblastos humanos, se probó el compuesto 1 frente a un panel de treinta líneas de células cancerosas humanas diferentes obtenidas de tumores gástricos, de colon, de hígado, de mama, de pulmón y cervicales, y cinco líneas de células normales humanas diferentes, que eran líneas de células de fibroblastos normales (BJ normal, IMR90, WI38) y líneas de células del epitelio pigmentario retinal (ARPE-19, hTert-immortalizado RPE-1).

[0297] Las líneas celulares indicadas en la tabla 2, a continuación, fueron cultivadas en los medios mostrados y tratadas con el compuesto 1 en un rango de distintas concentraciones (entre 0,1 μ M y 10 μ M) durante 72 h por triplicado y se determinó un valor de concentración medio para que el compuesto 1 alcanzara un 50 % de inhibición de crecimiento (GI_{50}) en cada línea celular mediante el uso del ensayo MTT.

[0298] El ensayo MTT fue realizado mediante la adición de bromuro de tetrazolio azul de tiazolilo (reactivo MTT, Invitrogen) a una concentración de 0,5 mg/mL a cada cultivo celular y la mezcla resultante fue incubada durante 4 h a 37 °C. A continuación, se eliminó el medio y se disolvió el colorante azul que quedaba en cada pocillo en DMSO mediante mezcla con un mezclador de microplacas. Se midió la absorbancia de cada pocillo a 540 nm y 660 nm mediante la utilización de un lector de microplacas (Benchmark plus, BIO-RAD). Se calcularon los valores de densidad óptica (OD, por sus siglas en inglés) mediante la sustracción de la absorbancia a 660 nm de la absorbancia a 540 nm. Los valores de OD medios de las células control que contenían solo pocillos tratados con DMSO fueron establecidos como un 100 %. Los valores de GI_{50} resultantes (en μ M) se establecen en la tabla 2, a continuación.

Tabla 2

Normal			Cáncer			
Línea celular	GI_{50}	Medio de cultivo	Tipo celular	Línea celular	GI_{50}	Medio de cultivo
BJ Normal	8,1	DMEM	Gástrico	NCC24	1,2	RPMI ¹
IMR90	5,8	DMEM		IST1	2,2	RPMI
ARPE-19	>10	DMEM/F12 ²		HGC27	1,2	RPMI
RPE-1/h-Tert	5,2	DMEM/F12		NCC59	0,9	RPMI
WI38	3,4	DMEM		SNU620	1,0	RPMI
				SNU1	0,9	RPMI
				AZ521	2,4	RPMI
				SGCC-GC38	1,9	RPMI
				SNU216	1,9	RPMI
				SNU1750	0,7	RPMI
				SNU-16	1,0	RPMI
				SCH	1,7	RPMI
				MKN45	1,0	DMEM
				AGS	1,1	RPMI
				IM95	1,0	DMEM
				NUGC3	1,0	RPMI
				NUGC4	>10	RPMI
				NCC19	4,6	RPMI
			Colon	HCT15	0,5	RPMI
				DLD1	1,2	RPMI
			Colon	HT29	0,9	RPMI
				HCT116	1,8	DMEM
			Hígado			

Normal		Cáncer			
			Hep3	3,7	DMEM
			Huh7	1,2	DMEM
			SNU449	2,3	RPMI
		Mama			
			MDA-MB-231	1,1	DMEM
			MCF7	1,2	DMEM
		Otros			
			A549	2,0	DMEM
			HeLa	1,4	DMEM
			U2OS	1,5	DMEM
¹ RPMI es medio del Roswell Park Memorial Institute. Todos los medios fueron complementados con un 10 % de FBS. ² DMEM/F12 es mezcla de nutrientes DMEM F-12.					

5 **[0299]** La figura 7 muestra que el tratamiento con el compuesto 1 provocó un fuerte efecto antiproliferativo en la mayoría de las líneas de células cancerosas tratadas, con un valor medio de GI_{50} de 1,7 μ M. Por el contrario, las líneas de células normales eran resistentes al tratamiento con el compuesto 1, con un valor medio de GI_{50} de 6,5 μ M, lo que representaba una diferencia estadística considerable (prueba t de Student, * $p < 0,05$). Tomados en su conjunto, estos datos indican que el compuesto 1 es un agente antiproliferativo con una clara ventana terapéutica potencial entre las células cancerosas y las normales.

Ejemplo biológico 6

10 **El compuesto 1 suprime considerablemente el crecimiento independiente de anclajes de las células cancerosas**

[0300] Se sabe que los ensayos de formación de colonias en agar disuelto imitan mejor las características de los tumores *in vivo* que crecen en tres dimensiones que las líneas de células cancerosas que crecen en un cultivo de tejido *in vitro*. Por consiguiente, también se estudiaron los efectos antiproliferativos del compuesto 1 en células cancerosas que crecen sin dependencia de anclajes en agar disuelto.

15 **[0301]** Las células HeLa, cultivadas como en el ejemplo biológico 1 (1×10^4 células/pocillo), fueron suspendidas en 2 mL de agar disuelto en una concentración final de un 0,4 %. Se colocó la suspensión encima de una capa de 2 mL de un 1 % de agar en placas de 6 pocillos y el compuesto 1, en concentraciones finales de 0,15; 0,3; 0,6; 1,25; 2,5; o 5 μ M, fue añadido a diferentes pocillos. Se ejecutaron las placas por triplicado y se utilizó DMSO como control. Siete días después de la adición del compuesto 1, se contó la cantidad de colonias por placa de manera
20 imparcial mediante la utilización del *software* MATLAB.

[0302] En la figura 8, se muestra la cantidad media de colonias de los resultados triplicados (con desviaciones estándar). La figura 8 muestra que el tratamiento con el compuesto 1 provoca una reducción significativa de la cantidad de colonias cultivadas en agar disuelto de forma dependiente de la dosis. En concreto, el tratamiento con concentraciones submicromolares del compuesto 1 fue suficiente como para provocar una reducción superior al
25 50 % de colonias de células HeLa cultivadas en agar disuelto. Esto parece indicar que el compuesto 1 posee una capacidad antiproliferativa fuerte contra las células cancerosas, que crecen sin dependencia de anclajes.

Ejemplo biológico 7

El compuesto 1 induce la detención del ciclo celular solo en células no transformadas de manera dependiente de p53

30 **[0303]** Se investigó el mecanismo subyacente de la selectividad de las células cancerosas del compuesto 1.

[0304] Se trataron células BJ isogénicas no transformadas y transformadas por oncogenes (cultivadas como en el ejemplo biológico 3) con el compuesto 1 en concentraciones finales de 2,5 y 5 μ M durante 24 h. Las células tratadas fueron, a continuación, tratadas con una concentración final de 30 μ M de 5-bromo-2'-desoxiuridina (BrdU, SIGMA) durante 1 h para detectar la síntesis de ADN como marcador para la proliferación celular. Posteriormente, las
35 células fueron fijadas en EtOH a 4 °C durante toda la noche y permeabilizadas con 2N HCl/0,5 % tritón X-100 durante 30 min. Las células fueron, a continuación, tratadas con 0,1 M de tetraborato sódico durante 2 min y teñidas

con un anticuerpo anti-BrdU (Invitrogen, Cat# B35129) durante 60 min, seguido de un tratamiento de 30 min con 20 µg/mL de yoduro de propidio (PI) y 10 µg/mL de RNAasa A.

5 **[0305]** A continuación, se determinó el perfil del ciclo celular y la proliferación celular mediante el análisis FACS. La figura 9A (paneles a-c) muestra que el compuesto 1 hizo disminuir considerablemente la cantidad de células BJ normales no transformadas BrdU positivas de forma dependiente de la dosis, sin un incremento sustancial en la población sub-G1, como también se observó en la figura 5A. Esto parece indicar que el compuesto 1 provoca una detención del ciclo celular, pero no una muerte celular en células BJ normales no transformadas.

10 **[0306]** La detención del ciclo celular es normalmente el resultado de la acumulación de p53 en condiciones de estrés. Por lo tanto, las células BJ isogénicas no transformadas que carecen de p53 mediante reducción (KD, por sus siglas en inglés) mediada por shRNA fueron sustituidas por células BJ normales no transformadas en el protocolo descrito anteriormente para confirmar que la detención del ciclo celular en células BJ normales no transformadas tratadas con el compuesto 1 se debía, en efecto, a p53. Como se muestra en la figura 9A (paneles d-f), el análisis FACS confirmó que la capacidad del compuesto 1 para inducir la detención del ciclo celular se vio comprometida en células BJ normales no transformadas que carecen de p53, lo que indica que la detención del crecimiento mostrada en células BJ normales no transformadas tratadas con el compuesto 1 se produce de manera dependiente de p53. Esto fue confirmado por el análisis de inmunotransferencia de las células BJ no transformadas realizado de la misma manera que en el ejemplo biológico 1, que demostró que el tratamiento de las células BJ no transformadas con el compuesto 1 en concentraciones de 2,5 y 5 µM (DMSO utilizado como control) dio lugar a niveles superiores de proteína de p53 (Santa Cruz, Cat# sc-126, (DO-1)) y su objetivo clave en dirección 3' p21 (Santa Cruz, Cat# sc-397, (C-19)) (Fig. 9B, hileras 1-3 & 7-9).

20 **[0307]** A diferencia de las células BJ no transformadas, el compuesto 1 provocó un incremento masivo de la población de células BJ transformadas por oncogenes en sub-G1, como se muestra en la figura 9A (paneles g-i), lo que es consistente con los datos obtenidos en la figura 5A y en el ejemplo biológico 3. Asimismo, se observó una población sustancial de células BrdU positivas con contenidos de ADN de 4N y >4N, lo que indica que el compuesto 1 provoca una catástrofe mitótica o reduplicación de ADN solo en las células BJ transformadas por oncogenes, pero no en las células BJ isogénicas normales no transformadas. Dado que las células BJ transformadas por oncogenes no expresan p53, el compuesto 1 no alteró los niveles de expresión de proteína de p53 y p21 (figura 9B, hileras 4-6 y 10-12).

30 **[0308]** Para seguir evaluando los efectos de los derivados del compuesto 1 en la detención del ciclo celular en células BJ no transformadas, dichas células fueron tratadas con el compuesto 21 y el compuesto 23 (compuestos del grupo 1 que inhiben tanto la función de lisosoma como la mitosis) y con el compuesto 25 (compuesto del grupo 2 que inhibe solo la función de lisosoma). Como se muestra en la figura 9C, los tres compuestos hicieron disminuir de forma considerable la población de células BrdU positivas, lo que indica que los derivados del grupo 1 y del grupo 2 también pueden inducir la detención del ciclo celular en células BJ no transformadas de forma dependiente de p53.

35 **[0309]** Asimismo, se evaluó la capacidad de cinco (5) compuestos adicionales para detener las células en la etapa de la fase G1/S del ciclo celular. Se trataron células BJ de fibroblastos humanos no transformadas en DMEM complementado con un 10 % de FBS con estos compuestos durante 48 h. A continuación, se midió la capacidad de estos compuestos para detener las células en la etapa de la fase G1/S del ciclo celular mediante la utilización del ensayo de incorporación de BrdU y del análisis FACS. Se determinó el porcentaje de células con población BrdU positiva en comparación con el vehículo de control DMSO y se representó con valores medios ± S.D. (n=3). Como se muestra en la figura 9D, los compuestos 16 (b5), 17 (b9), 13 (b12), 12 (b16) y 25 (a166) fueron capaces de detener las células BJ no transformadas de fibroblastos humanos en la etapa de la fase G1/S del ciclo celular en un grado similar que el compuesto 1, mientras que el compuesto 3 (a159) no lo hizo. Dado que solo los compuestos del grupo 1, incluido el compuesto 1, el compuesto 16 y el compuesto 17, indujeron selectivamente la muerte celular en las células BJ transformadas por oncogenes sin afectar a los equivalentes normales, como se muestra en la figura 5A, estos resultados demuestran que ambas propiedades de inhibición dual de los compuestos del grupo 1 son esenciales para alcanzar la letalidad selectiva de cáncer observada.

Ejemplo biológico 8

50 **La detención del ciclo celular en células BJ normales no transformadas mediante el compuesto 1 es temporal y reversible**

55 **[0310]** Como se muestra en los ejemplos biológicos 5 y 7, el compuesto 1 y sus derivados, que inhiben tanto la función de lisosoma como la mitosis, inducen la muerte celular solo en células BJ transformadas, mientras que inducen la detención del ciclo celular en células BJ isogénicas no transformadas. No obstante, no quedaba del todo claro si la detención del ciclo celular era permanente o reversible. Por consiguiente, para evaluar si el efecto era permanente o reversible, las células BJ normales no transformadas fueron sincronizadas en la fase G1 del ciclo celular mediante su cultivo en medios DMEM con un 0,1 % de FBS durante 2 días. Posteriormente, las células fueron liberadas de manera sincronizada en medios nuevos con un 10 % de FBS y, después, fueron tratadas con 5 µM del compuesto 1 durante 2, 3, 6 u 11 días. Después del tratamiento durante el periodo de tiempo requerido, el compuesto 1 fue eliminado lavando las células dos veces con medios nuevos y el cultivo de las células lavadas

prosiguió en medios nuevos durante hasta 11 días (véase la figura 10). En diversos momentos específicos, las células adherentes fueron recolectadas con tripsina (Invitrogen) y se contó el número total de células mediante la utilización del contador de células automatizado Sceptor (Millipore).

5 **[0311]** Mientras que las células BJ normales no transformadas continuamente tratadas con el compuesto 1 dejaron completamente de proliferar, la figura 10 muestra que la eliminación del compuesto 1 de los medios es suficiente para permitir que estas células se recuperen de la detención del ciclo celular y para reanudar la proliferación de las células normales. Este experimento parece indicar que el compuesto 1 y sus derivados, que inhiben tanto la función de lisosoma como la mitosis, inducen la detención del crecimiento en las células BJ normales no transformadas de manera temporal y reversible.

10 Ejemplo biológico 9

El compuesto 1 y sus derivados inducen la catástrofe mitótica y la muerte celular de células BJ transformadas por oncogenes

15 **[0312]** El compuesto 1 puede inducir el arresto mitótico en las células HeLa (p. ej., véanse las figuras 1 y 3), así como hacer aumentar selectivamente la cantidad de células BJ transformadas por oncogenes con contenido de ADN de 4N y >4N (véase la figura 9A, paneles g-i), pero no en las células BJ no transformadas (figura 9A, paneles a-c). Estos datos parecen indicar que el compuesto 1 induce el arresto mitótico y la segregación cromosómica aberrante, lo que provoca una catástrofe mitótica selectivamente en las células BJ transformadas por oncogenes. Para determinar si, en efecto, este es el mecanismo por el que actúa el compuesto 1 (y sus derivados del grupo 1), se evaluó el efecto del compuesto 1 en la progresión mitótica mediante la utilización del análisis de lapso de tiempo de células vivas.

20 **[0313]** Algunas células BJ transformadas por oncogenes e isogénicas no transformadas que expresan de manera estable histona H2B marcada con GFP como marcador de la segregación cromosómica fueron tratadas con el compuesto 1 con una concentración final de 2,5 μ M. Se monitorizó la progresión mitótica de estas células cada 10 min., y se obtuvieron imágenes mediante la utilización de un microscopio de súper resolución (Nikon) dotado de una cámara iXon EM+885 EMCCD (Andor) montada en un microscopio invertido Nikon Eclipse Ti-E con un objetivo CFI Apo y una incubación Stage Top con mezclador digital de CO₂ (Tokai). Las imágenes fueron procesadas con el *software* NIS-Elements AR. Se cuantificaron más de 100 células por enfermedad y se clasificaron en 3 grupos:

- 30
- sin defectos mitóticos con arresto mitótico prolongado, mala segregación cromosómica y fallo en citocinesis;
 - defectos mitóticos leves con arresto mitótico prolongado, mala segregación cromosómica y fallo en citocinesis;
 - 30 y
 - defectos mitóticos graves con arresto mitótico prolongado, mala segregación cromosómica y fallo en citocinesis.

35 **[0314]** Como se muestra en la figura 11, una mayoría de las células transformadas tratadas con el compuesto 1 mostraron defectos mitóticos graves con arresto mitótico prolongado, mala segregación cromosómica y fallo en citocinesis. La mayoría de estas células sufrieron una muerte celular posterior, lo que sustenta los resultados obtenidos mediante el análisis FACS (figura 9A, panel g-i). Por el contrario, el compuesto 1 solo indujo un corto periodo de arresto mitótico con defectos mitóticos leves en células BJ normales no transformadas (figura 11A).

40 **[0315]** Para investigar por qué se produce una mala segregación cromosómica masiva en las células BJ transformadas por oncogenes cuando se tratan con el compuesto 1, pero no en las células BJ no transformadas, se estudiaron los efectos del compuesto 1 en líneas de células BJ isogénicas (transformadas y no transformadas) que expresan de manera estable GFP-histona H2B. Las células cultivadas de acuerdo con el ejemplo biológico 3 fueron tratadas con el compuesto 1 con una concentración final de 2,5 μ M durante 4 h, seguido de MG132 durante 1,5 h más para permitir el alineamiento cromosómico. A continuación, se fijaron las células en metanol helado y se sometieron a análisis de inmunofluorescencia para determinar la formación de husos mitóticos bipolares mediante la utilización de anticuerpos contra β -tubulina y la formación de polos de huso adecuados mediante la utilización de anticuerpos contra el marcador de centrosoma γ -tubulina (SIGMA, Cat# T5326). Las imágenes fueron adquiridas a TA con 3D-SIM mediante la utilización de un microscopio de súper resolución (Nikon) dotado de una cámara iXon EM+ 885 EMCCD (Andor) montada en un microscopio invertido Nikon Eclipse Ti-E con un objetivo CFI Apo TIRF (100x/1.40 oil) y procesadas con el *software* NIS-Elements AR.

50 **[0316]** Como se muestra en la figura 11B, las células BJ normales no transformadas no mostraron defectos marcados en el alineamiento cromosómico o la formación de husos bipolares y de polos de huso en comparación con el control tratado con DMSO. Por el contrario, la figura 11B muestra que las células BJ transformadas por oncogenes tratadas con el compuesto 1 mostraron cromosomas considerablemente mal alineados con la formación de husos multipolares en comparación con el control, lo que parece indicar que el compuesto 1 puede inhibir el agrupamiento de centrosomas y, posteriormente, provocar la muerte celular de forma específica de célula cancerosa transformada. Estos defectos fueron cuantificados adicionalmente (n > 100 células por enfermedad) y los resultados se resumen en la figura 11C.

[0317] Cabe mencionar que se obtuvieron resultados similares con el compuesto 2 (que inhibe tanto la función de lisosoma como la mitosis; clasificado en el grupo 1) y con el compuesto 3 (que inhibe solo la mitosis; clasificado

en el grupo 3) (figura 11D). Tomados en su conjunto, estos datos parecen indicar que los compuestos de los grupos 1 y 3 poseen unas propiedades antimitóticas potentes y selectivas en células cancerosas transformadas, pero no en células normales no transformadas.

Ejemplo biológico 10

5 **Los compuestos 1 y 16 muestran una eficacia *in vivo* significativa**

[0318] Para determinar la eficacia antitumoral *in vivo* del compuesto 1 y un derivado con una solubilidad acuosa mejorada (b5 - compuesto 16), se establecieron injertos heterólogos de tumor mediante la utilización de (i) adenocarcinoma de colon humano HCT-15, que alberga K-RasG13D mutante y resistente a paclitaxel y (ii) tumor de mama humano MDA-MB-231, que también alberga K-RasG13D mutante.

10 **[0319]** Se trataron ratones que presentaban injertos heterólogos de tumor establecidos mediante el uso de células HCT15 o MDA-MB-231 oralmente (PO) o intraperitonealmente (IP) dos veces al día con las dosis indicadas del compuesto 1 o su derivado, el compuesto 16 (b5), durante 12 o 15 días, respectivamente. El volumen de los tumores fue calculado periódicamente, como se indica en la figura 12. Con fines comparativos, se proporcionó paclitaxel (PTX) intravenosamente a ratones que presentaban injertos heterólogos de tumor establecidos mediante
15 la utilización de HCT15 con una dosis de 40 mg/kg, 3 veces durante 4 días.

[0320] Como se muestra en la figura 12A, las inyecciones de paclitaxel (PTX) intravenosas en ratones con tumores no mostraron efectos antitumorales significantes en comparación con el control, tratado con vehículo. Por el contrario, tanto la inyección intravenosa como intraperitoneal del compuesto 1 y el compuesto 16 mostraron efectos antitumorales marcados. Se observaron también efectos antitumorales similares mediante el tratamiento
20 intraperitoneal con el compuesto 1 de injertos heterólogos de tumor mediante la utilización de un tumor de mama humano MDA-MB-231 (figura 12B). Tomados en su conjunto, estos resultados demuestran eficacias antitumorales *in vivo* fuertes del compuesto 1 y su derivado, el compuesto 16.

[0321] Para confirmar la eficacia antimitótica del compuesto 16 (b5) *in vivo*, se tiñó el análisis de inmunofluorescencia de secciones tumorales HCT-15 tratadas con el compuesto 16 (80 mg/kg) o vehículo de control durante 12 días con anticuerpos anti- β -tubulina y DAPI. Se obtuvieron imágenes mediante la utilización del
25 microscopio de súper resolución 3D-SIM y se cuantificaron las células cancerosas ($n > 500$ por enfermedad) con cromosomas mal alineados que poseen husos mitóticos multipolares en experimentos por triplicado. Como se muestra en la figura 12C, el análisis de inmunofluorescencia de las secciones tumorales HCT-15 mostró que el compuesto 16 hizo aumentar de manera significativa la cantidad de células cancerosas que albergan cromosomas mal alineados de forma considerable con husos mitóticos multipolares, lo que es consistente con los resultados
30 del cultivo tisular *in vitro* (véase la figura 11C).

[0322] Tomados en su conjunto, estos resultados demuestran la capacidad del compuesto 1 y sus derivados del grupo 1 para provocar defectos mitóticos y una catástrofe mitótica en las células cancerosas *in vivo* e *in vitro*.

Ejemplo biológico 11

35 **Los compuestos del grupo 2 son quimioprotectores**

[0323] Los resultados parecen indicar que las propiedades de inhibición dual de los compuestos del grupo 1 (p. ej., el compuesto 1 [a131]) son esenciales para la letalidad selectiva de cáncer. En cambio, los compuestos del grupo 2 (p. ej., el compuesto 25 - a166) con un único efecto inhibitorio de crecimiento en las células normales en la fase G1/S del ciclo celular, y los del grupo 3 (p. ej., el compuesto 3 - a159) con un único efecto antimitótico, pueden clasificarse como agentes quimioterapéuticos quimioprotectores y antiproliferativos, respectivamente.
40

[0324] Se siguió evaluando la eficacia quimioprotectora de los compuestos del grupo 2 midiendo su capacidad de proteger las células normales no transformadas, pero no los equivalentes cancerosos y transformados por oncogenes, a partir de los agentes quimioterapéuticos más conocidos y pertinentes clínicamente: paclitaxel y etopósido. Para determinar esto, se pretrataron con el compuesto 25 (a166 - grupo 2) a 5 μ M varias líneas de
45 células BJ isogénicas no transformadas normales y de fibroblastos humanos transformadas por oncogenes, cultivadas en DMEM complementado con un 10 % de FBS. 48 h después del tratamiento, se siguieron tratando las células con paclitaxel (PTX; figura 13A) o con etopósido (figura 13B) durante otras 72 h. Para el tratamiento con PTX, se recogieron las células, se tiñeron con Anexina V junto con PI y se sometieron a análisis FACS para determinar la muerte celular. El porcentaje de células doblemente positivas para Anexina V y PI se representa con valores medios \pm S.D. ($n=3$). Para el etopósido, la viabilidad celular fue determinada mediante la utilización del
50 ensayo MTT y representada en comparación con vehículo de control DMSO con valores medios \pm S.D. ($n=4$).

[0325] Como se muestra en la figura 13, mientras que la inducción de la interrupción mitótica con el tratamiento de paclitaxel por separado también mostró una selectividad mínima para las células BJ transformadas por oncogenes, el tratamiento combinado con el compuesto 25 (a166) del grupo 2 mejoró considerablemente la letalidad selectiva
55 de cáncer, al tiempo que protegió en gran medida los equivalentes normales no transformados (figura 13A). También se observaron efectos protectores similares a partir de la muerte celular inducida por daños al ADN en células BJ normales no transformadas tratadas con el compuesto 25 y el etopósido inhibidor TOPII, pero no en células transformadas por oncogenes (fig. 13B). Tomados en su conjunto, estos resultados demuestran que los

compuestos del grupo 2 (p. ej., el compuesto 25 - a166), con un único efecto inhibitorio de crecimiento en las células normales, poseen una capacidad quimioprotectora destacable. Asimismo, los resultados parecen indicar que estos compuestos del grupo 2 pueden utilizarse para proteger a las células normales de los efectos adversos provocados por los agentes quimioterapéuticos, al tiempo que exponen a las células cancerosas y transformadas a los efectos citotóxicos y antiproliferativos de los agentes quimioterapéuticos.

Modelo mecánico

[0326] Sin pretender ceñirse a la teoría, la figura 14 representa un mecanismo de acción molecular propuesto que puede explicar la manera en la que los compuestos del grupo 1, que presentan las propiedades duales de inhibir la función de lisosoma y de provocar la interrupción mitótica específica de las células cancerosas, destruyen selectivamente las células cancerosas. El compuesto 1 y sus derivados inducen la detención del ciclo celular dependiente de p53 en la fase G1 sin afectar a la viabilidad de las células normales, puesto que la detención del ciclo celular provocada por el compuesto 1 en las células normales es solamente temporal: la eliminación del compuesto 1 de los medios de crecimiento es suficiente para permitir que las células normales reanuden su proliferación. No obstante, el compuesto 1 y sus derivados del grupo 1 no inducen una detención del ciclo celular temporal de las células cancerosas. En su lugar, provocan una catástrofe mitótica radical y también una posible alteración metabólica al disputar la función de lisosoma. En consecuencia, el compuesto 1 y sus derivados del grupo 1 manifiestan la destrucción selectiva de células cancerosas sin afectar a las células normales. Asimismo, cuando los compuestos del grupo 2 (que inhiben la función de lisosoma) y del grupo 3 (antimitóticos) se combinan entre sí, son capaces de inducir el mismo efecto, pero no proporcionan una actividad similar a los compuestos del grupo 1 por separado. Alternativa o adicionalmente, los compuestos del grupo 1 y del grupo 2 pueden actuar como agentes quimioprotectores, puesto que detienen el ciclo celular en las células normales, al tiempo que no afectan a las células cancerosas. Dado que los compuestos del grupo 2 presentan un efecto quimioprotector, pueden ser particularmente adecuados para su uso en tratamientos de combinación con agentes que atacan a las células que se dividen rápidamente, tales como los agentes antimitóticos. Aunque lo mismo cabe decir para los compuestos del grupo 1, puesto que estos compuestos también presentan eficacia antimitótica, estos pueden utilizarse de forma eficaz como agente independiente también.

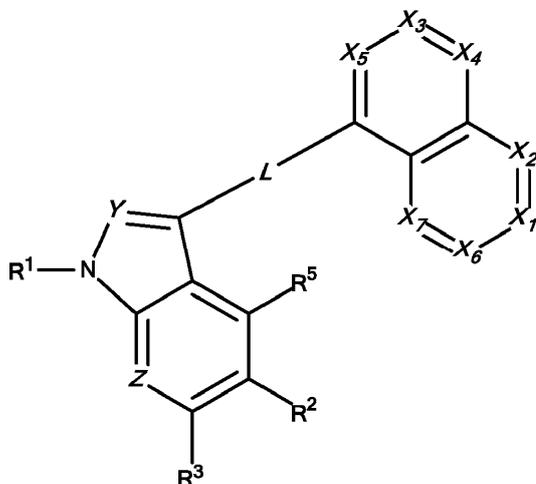
ABREVIATURAS

CQ = cloroquina
 DAPI = diamidino-2-fenilindol
 DCM = diclorometano
 DMEM = Medio Eagle modificado de Dulbecco
 DMF = dimetilformamida
 DMSO = dimetilsulfóxido
 ADN = ácido desoxirribonucleico
 DTT = ditioneitol
 ESI = ionización por electrospray
 FACS = clasificación de células activadas por fluorescencia
 FBS = suero bovino fetal
 FT = transformada de Fourier
 HPLC = cromatografía líquida de alta resolución
 IR = infrarrojo
 KD = reducción
 LC = cromatografía líquida
 MS = espectrometría de masas
 MTT = ([bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio]
 NMR = resonancia magnética nuclear
 OD = densidad óptica
 PAGE = electroforesis en gel de poliacrilamida
 PI = yoduro de propidio
 ta = temperatura ambiente
 RPMI = Roswell Park Memorial Institute
 SDS = dodecilsulfato de sodio
 THF = tetrahidrofurano
 TLC = cromatografía en capa fina

[0328] Los prefijos *n-*, *s-*, *i-*, *t-* y *tert-* presentan su significado habitual: normal, secundario, *iso* y terciario.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto según la fórmula I,



donde,

- 5 Z representa N o CR⁴;
 L representa -C(R^{6a})=C(R^{6b})-;
 X₁ a X₅ son independientemente N o CR⁸, siempre que al menos uno de X₁ y X₂ sea N;
 X₆ y X₇ son independientemente N o CR⁹;
 Y representa N o CR¹⁰;
- 10 R¹ representa H, -C(O)R^{11a} o -C(S)R^{11b};
 R² a R⁴, R⁸ y R¹⁰, en cada caso, independientemente representa:
- (a) H;
 (b) halo;
 (c) CN;
- 15 (d) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), Cy¹ (siendo el grupo Cy¹ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi)), OR^{12a}, S(O)_qR^{12b}, S(O)₂NR^{12c}R^{12d}, NR^{12e}S(O)₂R^{12f}, NR^{12g}R^{12h}, arilo y Het¹);
- 20 (e) Cy² (siendo el grupo Cy² no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{13a}, S(O)_qR^{13b}, S(O)₂NR^{13c}R^{13d}, NR^{13e}S(O)₂R^{13f}, NR^{13g}R^{13h}, arilo y Het²);
- 25 (f) Het^a (siendo el grupo Het^a no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{14a}, S(O)_qR^{14b}, S(O)₂NR^{14c}R^{14d}, NR^{14e}S(O)₂R^{14f}, NR^{14g}R^{14h}, arilo y Het³);
- 30 (g) OR^{15a};
 (h) S(O)_qR^{15b};
 (i) S(O)₂NR^{15c}R^{15d};
 (j) NR^{15e}S(O)₂R^{15f};
 (k) NR^{15g}R^{15h};
- 35 donde R³, R⁴ y cada R⁸, cuando están presentes, también pueden, además, representar independientemente nitro;
 R⁵ y R⁹, en cada caso, representan independientemente H, halo, CN, nitro, C₁₋₄ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, OR^{16a} y NR¹⁶⁹R^{16h}), OR^{17a}, S(O)_qR^{17b}, S(O)₂NR^{17c}R^{17d}, NR^{17e}S(O)₂R^{17f} o NR^{17g}R^{17h};
 R^{6a} representa H, CN o -C(O)NR^{18a}R^{18b};
 R^{6b}, independientemente en cada caso, representa H, CN o C₁₋₄ alquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por halo u OR¹⁹;
 R^{7a} y R^{7b} representan H o C₁₋₄ alquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por halo u OR²⁰;
- 45 R^{11a} y R^{11b}, cuando están presentes, representan,

- (a) H;
- (b) C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, =O, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, S(O)_qR^{21b}, S(O)₂NR^{21c}R^{21d}, NR^{21e}S(O)₂R^{21f}, NR^{21g}R^{21h}, arilo, Cy³ (siendo el grupo Cy³ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{22a}, S(O)_qR^{22b}, S(O)₂NR^{22c}R^{22d}, NR^{22e}S(O)₂R^{22f}, NR^{22g}R^{22h}, arilo y Het⁴) y Het⁵);
- (c) C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₄₋₁₀ cicloalquenilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi);
- (d) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸, OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, S(O)_qR^{23b}, S(O)₂NR^{23c}R^{23d}, NR^{23e}S(O)₂R^{23f}, NR^{23g}R^{23h}, arilo y Het⁶);
- (e) OR^{24a};
- (f) NR^{24b}S(O)₂R^{24c};
- (g) NR^{24d}R^{24e};
- R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, =O, C(O)OC₁₋₄ alquilo, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, C₃₋₆ cicloalquilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, S(O)_qR^{25b}, S(O)₂NR^{25c}R^{25d}, NR^{25e}S(O)₂R^{25f}, NR^{25g}R^{25h}, arilo y Het⁷), C₃₋₁₀ cicloalquilo, o C₄₋₁₀ cicloalquenilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₆ alquilo y C₁₋₆ alcoxi) o Het^c, o R^{12-17c} y R^{12-17d}, R^{12-17g} y R^{12-17h}, R^{21-23c} y R^{21-23d}, R^{21-23g} y R^{21-23h}, R^{24b} y R^{24c}, y R^{24d} y R^{24e} pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 3 a 10 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que puede, adicionalmente, contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, siendo este anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₆ alquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi);
- Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c independientemente representan grupos heterocíclicos de 4 a 14 miembros con uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo comprender dichos grupos heterocíclicos uno, dos o tres anillos y pueden sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, halo, C₁₋₆ alquilo, siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR^{26a}, -NR^{26b}R^{26c}, -C(O)OR^{26d} y -C(O)NR^{26e}R^{26f};
- Cy¹ a Cy³, en cada caso, independientemente representa un anillo carbocíclico aromático totalmente saturado o parcialmente insaturado de 3 a 10 miembros;
- R^{25a} a R^{25h} y R^{26a} a R^{26f} independientemente representan en cada caso, H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo, siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo (siendo estos tres últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), C₃₋₆ cicloalquilo, o C₄₋₆ cicloalquenilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), q representa 0, 1 o 2, o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato de la misma.
- 50 **2.** Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1, donde:
- (a) X₁ a X₃ son independientemente N o CR⁸, X₄ y X₅ son independientemente CR⁸, y X₆ y X₇ son independientemente CR⁹; y/o
- (b) Y representa CR¹⁰ y/o Z representa CR⁴; y/o
- (c) R¹ representa H, o -C(O)R^{11a}.
- 55 **3.** Compuesto de acuerdo con la Reivindicación 1 o la Reivindicación 2, donde:
- (a) R² representa:
- (i) H;
- (ii) Br, Cl, F;
- (iii) C₁₋₄ alquilo, que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), Cy¹ (siendo el grupo Cy¹ no sustituido o

sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{12a}, NR^{12gR^{12h}}, arilo y Het¹);

5 (iv) Cy² (siendo el grupo Cy² no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{13a}, NR^{13gR^{13h}}, arilo y Het²);

(v) Het^a (siendo el grupo Het^a no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{14a}, NR^{14gR^{14h}}, arilo y Het³);

10 (vi) OR^{15a}; o

(vii) NR^{15gR^{15h}}; y/o

(b) R³, R⁴, R⁸ y R¹⁰, en cada caso, independientemente representa:

(i) H;

(ii) Br, Cl, F;

15 (iii) CN;

(iv) C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo, C₂₋₄ alquinilo (siendo los tres últimos grupos no sustituidos o sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), Cy¹ (siendo el grupo Cy¹ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi)), OR^{12a}, NR^{12gR^{12h}}, arilo y Het¹);

20 (v) Cy² (siendo el grupo Cy² no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{13a}, NR^{13gR^{13h}}, arilo y Het²);

25 (vi) Het^a (siendo el grupo Het^a no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{14a}, NR^{14gR^{14h}}, arilo y Het³);

(vii) OR^{15a};

(viii) NR^{15gR^{15h}}; o

30 (ix) nitro; y/o

(c) R⁵ y R⁹, en cada caso, independientemente representan H, Br, Cl, F, CN, nitro, C₁₋₄ alquilo (siendo el último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Br, Cl, F, OR^{16a} y NR^{16gR^{16h}}), OR^{17a} o NR^{17gR^{17h}}; y/o

(d) R^{6a} representa H o CN; y

35 R^{6b}, independientemente en cada caso, representa H o C₁₋₄ alquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por F u OR¹⁹; y/o

(e) R^{11a} representa,

(i) C₁₋₅ alquilo, siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, =O, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, NR^{21gR^{21h}}, arilo, Cy³ (siendo el grupo Cy³ no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{22a}, NR^{22gR^{22h}}, arilo y Het⁴) y Het⁵;

40 (ii) C₃₋₆ cicloalquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi;

45 (iii) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₅ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸, OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23gR^{23h}}, arilo y Het⁶);

50 (iv) OR^{24a}; o

(v) NR^{24dR^{24e}}.

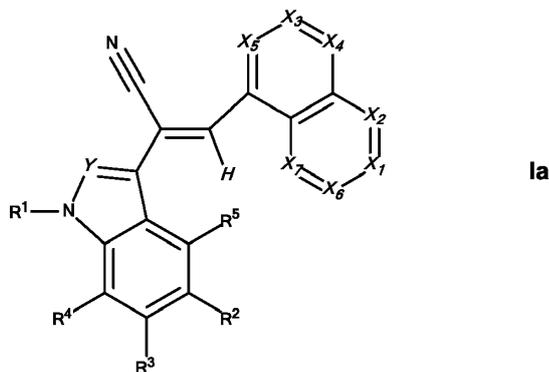
4. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 3, donde:

(a) R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₄ alquilo, C₂₋₄ alquenilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, =O, C(O)OC₁₋₄ alquilo, CN, C₁₋₃ alquilo, C₅₋₆ cicloalquilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, NR^{25gR^{25h}}, arilo y Het⁷), C₄₋₆ cicloalquilo, o C₅₋₆ cicloalquenilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi) o Het^c, o

- 5 R^{12-17c} y R^{12-17d} , R^{12-17g} y R^{12-17h} , R^{21-23c} y R^{21-23d} , R^{21-23g} y R^{21-23h} , R^{24b} y R^{24c} , y R^{24d} y R^{24e} pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 3 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que puede, adicionalmente, contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, siendo este anillo heterocíclico opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C_{1-3} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi); y/o
- 10 (b) Het^1 a Het^8 (p. ej., Het^1 a Het^7) y Het^a a Het^c independientemente representan un grupo heterocíclico de 4 a 10 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo comprender dichos grupos heterocíclicos uno, dos o tres anillos y pueden sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, halo, C_{1-3} alquilo, siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR^{26a}, -NR^{26b}R^{26c}, -C(O)OR^{26d} y -C(O)NR^{26e}R^{26f}; y/o
- 15 (c) Cy^1 a Cy^3 , en cada caso, independientemente representan un anillo carbocíclico aromático totalmente saturado o parcialmente insaturado de 4 a 6 miembros; y/o
- (d) R^{25a} a R^{25h} y R^{26a} a R^{26f} independientemente representan, en cada caso, H, C_{1-4} alquilo, siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C_{1-4} alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), C_{3-6} cicloalquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi).

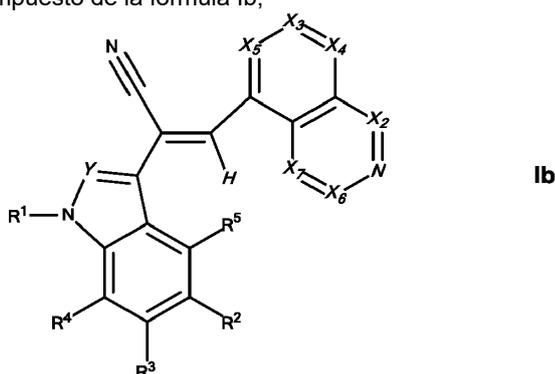
5. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde:

- 20 (a) L representa -C(CN)=C(H)-, Z representa CR^4 , y el compuesto de la fórmula I se representa como un compuesto de la fórmula Ia,



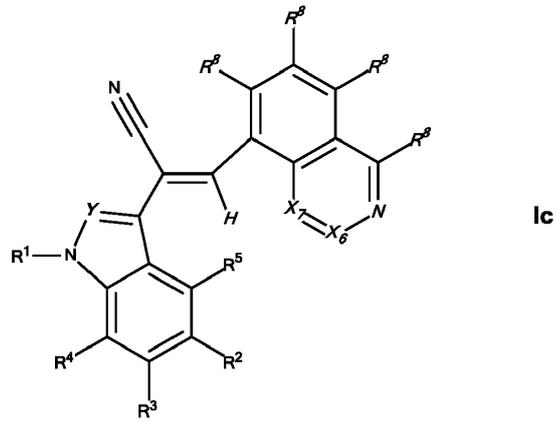
siempre que no más de tres entre X_1 a X_7 representen N; y/o

- 25 (b) L representa -C(CN)=C(H)-, Z representa CR^4 , X_1 representa N, y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Ib,



siempre que no más de tres entre X_2 a X_7 representen N; y/o

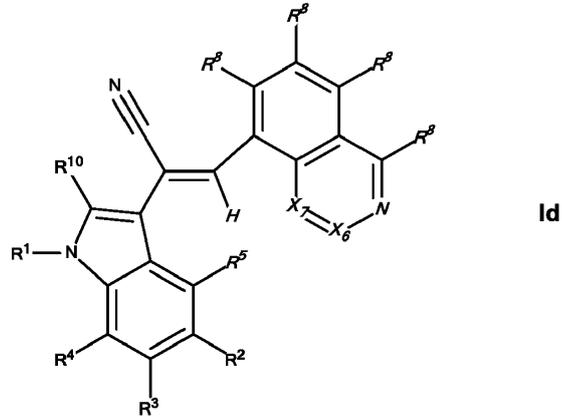
- (c) L representa -C(CN)=C(H)-, X_1 representa N, Z representa CR^4 , y X_2 a X_5 , representan, cada uno, CR^8 , y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Ic,



;

y/o

(d) L representa $-C(CN)=C(H)-$, X_1 representa N, X_2 a X_5 representan, cada uno, CR^8 , Z representa CR^4 , e Y representa CR^{10} , y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Id,

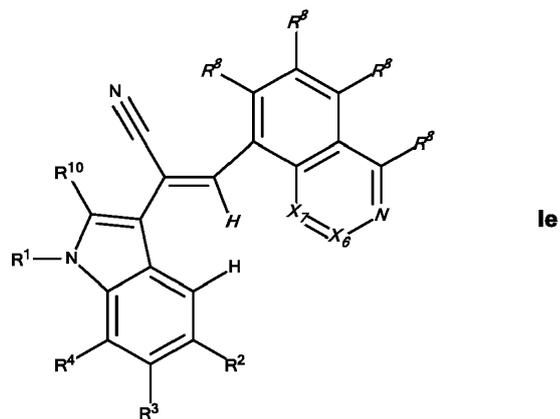


;

5

y/o

(e) L representa $-C(CN)=C(H)-$, X_1 representa N, X_2 a X_5 representan, cada uno, CR^8 , Z representa CR^4 , Y representa CR^{10} y R^5 representa H, y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto de la fórmula Ie,



10

6. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5, donde cuando L representa $-C(R^{6a})=C(R^{6b})-$, el enlace doble $C=C$ se encuentra en la configuración *E*- o *Z*-.

7. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 6, donde:

15

(a) R^2 representa:

- (i) H;
- (ii) Br, Cl, F;

(iii) C₁₋₄ alquilo, que es no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{12a} y NR^{12gR^{12h}});

(iv) OR^{15a}; o

5 (v) NR^{15gR^{15h}}; y/o

(b) R³, R⁴, R⁸ y R¹⁰, en cada caso, independientemente representa H, Br, Cl, F, CN, C₁₋₄ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, halo, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{12a} y NR^{12gR^{12h}}), OR^{15a}, NR^{15gR^{15h}}, nitro); y/o

10 (c) R^{11a} representa, C₁₋₅ alquilo, siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, =O, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, NR^{21gR^{21h}}, Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₅ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸, OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23gR^{23h}}), u OR^{24a} (p. ej., Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23gR^{23h}}), u OR^{24a}); y/o

20 (d) R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₄ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, =O, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₃ alquilo, C₅₋₆ cicloalquilo (siendo estos dos últimos grupos opcionalmente sustituidos por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, NR^{25gR^{25h}}, arilo y Het⁷), C₄₋₆ cicloalquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi) o Het^c, o

25 R^{12-17c} y R^{12-17d}, R^{12-17g} y R^{12-17h}, R^{21-23c} y R^{21-23d}, R^{21-23g} y R^{21-23h}, R^{24b} y R^{24c}, y R^{24d} y R^{24e} pueden representar, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, un anillo heterocíclico de 5 a 6 miembros que puede ser aromático, totalmente saturado o parcialmente insaturado y que puede, adicionalmente, contener uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, siendo este anillo heterocíclico no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi); y/o

30 (e) Het¹ a Het⁸ (p. ej., Het¹ a Het⁷) y Het^a a Het^c independientemente representan un grupo heterocíclico de 5 a 8 miembros que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S y N, pudiendo comprender dichos grupos heterocíclicos uno, dos o tres anillos y pueden sustituirse por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, Cl, Br, F, C₁₋₃ alquilo, siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, -OR^{26a}, -NR^{26bR^{26c}}, -C(O)OR^{26d} y -C(O)NR^{26eR^{26f}}), opcionalmente donde:

(aa) R² representa Br, Cl o H;

(bb) R³, R⁴, R⁸ y R¹⁰, en cada caso, representan cada uno H;

40 (cc) R^{11a} representa,

(i) C₁₋₅ alquilo, siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, F, =O, CN, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{21a}, NR^{21gR^{21h}};

45 (ii) C₃₋₆ cicloalquilo, siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre, Cl, F, OH, =O, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi;

(iii) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₅ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het⁸, OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23gR^{23h}})

50 (p. ej., Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Cl, Br, F, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alquilo, (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{23a}, NR^{23gR^{23h}}));

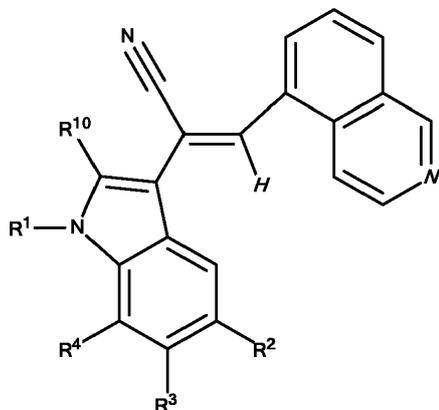
(iv) OR^{24a}; o

(v) NR^{24dR^{24e}},

55 (dd) R^{12a} a R^{12h}, R^{13a} a R^{13h}, R^{14a} a R^{14h}, R^{15a} a R^{15h}, R^{16a} a R^{16h}, R^{17a} a R^{17h}, R^{18a}, R^{18b}, R¹⁹, R²⁰, R^{21a} a R^{21h}, R^{22a} a R^{22h}, R^{23a} a R^{23h} y R^{24a} a R^{24e} independientemente representan, en cada caso, H, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre F, =O, C(O)OC₁₋₄ alquilo, C₁₋₃ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, Cl, F, C₁₋₄ alquilo y C₁₋₄ alcoxi), OR^{25a}, NR^{25gR^{25h}}).

8. Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde:

(A) L representa $-C(CN)=C(H)-$, X_1 representa N, X_2 a X_5 representan, cada uno, CR^8 , X_6 y X_7 representan, cada uno, CR^9 , Z representa CR^4 , Y representa CR^{10} y R^5 representa H, y el compuesto de la fórmula I puede representarse como un compuesto según la fórmula If,



If

5 siempre que R^4 no sea Br o metilpirrolidina; y/o siempre que R^2 no sea Cl, F, u OR^{15a} (donde R^{15a} comprende más de un átomo de carbono) o $NR^{15g}R^{15h}$, opcionalmente donde:

(i) R^3 representa H; y/o R^{10} representa H o CH_3 ; y/o R^2 representa H, Br o OCH_3 ; y/o R^4 representa H u OCH_3 ; y/o

10 (ii) R^1 representa $C(O)R^{11a}$ y R^{11a} representa:

(a) H;

(b) C_{1-6} alquilo (siendo este grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre =O, C_{1-6} alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OH, =O, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{21a} , $NR^{21g}R^{21h}$, arilo, Cy^3 , y Het^5);

15 (c) C_{3-10} cicloalquilo (siendo este grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, OH, =O, C_{1-6} alquilo y C_{1-6} alcoxi);

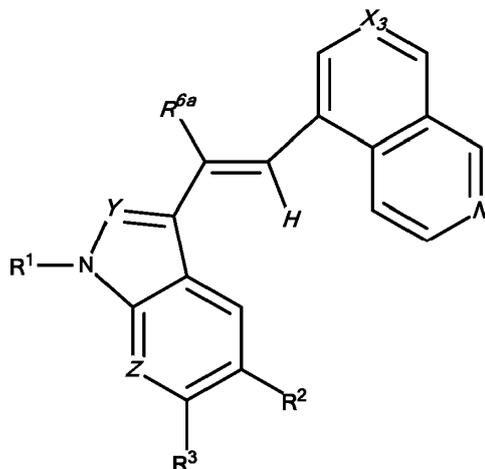
(d) Het^b (siendo el grupo Het^b no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre halo, nitro, CN, $C(O)OC_{1-4}$ alquilo, C_{1-6} alquilo (siendo este último grupo opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre Het^8 o, más en concreto, OH, =O, halo, C_{1-4} alquilo y C_{1-4} alcoxi), OR^{23a} , $NR^{23g}R^{23h}$, arilo y Het^6),

20 (e) OR^{24a} ;

(f) $NR^{24d}R^{24e}$; o

(B) L representa $-C(R^{6a})=C(H)-$, X_1 representa N, X_2 , X_4 y X_5 representan, cada uno, CR^8 , X_3 representa N o CR^8 , X_6 y X_7 representan, cada uno, CR^9 , y R^5 representa H, y el compuesto según la fórmula I puede representarse como un compuesto según la fórmula Ig,

25



Ig

siempre que cuando R^{6a} representa CN:

R^2 no sea F, Br u OCH_3 ; y/o cuando Z es CR^4 , CR^4 no sea CCH_3 , opcionalmente donde:

30 R^3 representa H o metilpirrolidina;

R² y R³ independientemente representan H, OR^{15a}, Cl o C₁₋₆ alquilo (siendo este último grupo no sustituido o sustituido por uno o más sustituyentes seleccionados entre OR^{12a}, NR^{12g}R^{12h}, arilo y Het¹);
y/o

R⁴, cuando está presente, representa H o Br.

- 5 **9.** Compuesto de acuerdo con cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, donde el compuesto según la fórmula I se selecciona entre:

(A) la lista:

- (i) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (ii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(5-metoxi-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
 10 (iii) 5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]-N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-il]pentanamida y/o 5-[(3a*R*,4*R*,6a*S*)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]-N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-il]pentanamida;
 (iv) (Z)-2-(5-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (v) (Z)-2-(5-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 15 (vi) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
 (vii) N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]acetamida;
 (viii) (Z)-2-[1-[5-[(3a*S*,4*S*,6a*R*)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo y/o (Z)-2-[1-[5-[(3a*R*,4*R*,6a*S*)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-*d*]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 20 (ix) *tert*-butil 4-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-carbonil]piperidina-1-carboxilato;
 (x) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
 (xi) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(1-metilpiperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
 (xii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(1-(3-fluorofenil)-piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
 (xiii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(1-oxazol-4-il-piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
 25 (xiv) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(1-(2-metoxiacetil)-piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
 (xv) (Z)-2-(6-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (xvi) (Z)-2-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (xvii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(6-metoxi-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
 (xviii) (Z)-2-(5,6-dimetoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 30 (xix) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(7-metil-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
 (xx) 3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-N-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (xxi) 5-cloro-3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-N-metil-1*H*-indol-7-carboxamida;
 (xxii) (Z)-2-(5,7-dimetoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (xxiii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(7-metoxi-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
 35 (xxiv) N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-7-il]acetamida;
 (xxv) (Z)-2-(7-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (xxvi) (Z)-2-(7-fluoro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (xxvii) (Z)-2-[7-(2-fluorofenil)-1*H*-indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (xxviii) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)but-2-enonitrilo;
 40 (xxix) (Z)-3-(1*H*-indol-3-il)-2-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (xxx) *tert*-butil N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxopropil]carbamato;
 (xxxi) (Z)-2-[1-(3-amino-1-oxo-propil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (xxxii) *tert*-butil N-[5-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-5-oxo-pentil]carbamato;
 (xxxiii) (Z)-2-[1-(5-amino-1-oxo-pentil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 45 (xxxiv) *tert*-butil N-[6-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-6-oxohexil]carbamato;
 (xxxv) (Z)-2-(1-(6-aminohexanoil)-1*H*-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
 (xxxvi) (Z)-2-(1*H*-indazol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (xxxvii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(4-metil-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
 (xxxviii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(4-metoxi-1*H*-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
 50 (xxxix) (Z)-2-(4,5-dimetoxi-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (xl) (Z)-2-(4-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (xli) 4-cloro-3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1*H*-indol-5-carboxamida;
 (xlii) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(5-quinolil)prop-2-enonitrilo;
 (xliii) 5-((*E*)-2-(1*H*-indol-3-il)vinil)isoquinolina;
 55 (xliv) 4-((*E*)-2-(1*H*-indol-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
 (xlv) 5-((*E*)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)vinil)isoquinolina;
 (xlvi) 4-((*E*)-2-(1*H*-pirrolo[2,3-*b*]piridin-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
 (xlvii) [3-((*E*)-2-(5-isoquinolil)vinil)-1*H*-indol-5-il]ácido azínico;
 (xlviii) (Z)-2-(1*H*-indol-3-il)-3-(2,7-naftiridin-4-il)prop-2-enonitrilo;
 60 (xlix) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(3-pirrolidin-1-ilpropoxi)-1*H*-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
 (l) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(2-metoxietoxi)-1*H*-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
 (li) (Z)-2-(6-cloro-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (lii) (Z)-2-(7-bromo-1*H*-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;

- (liii) *tert*-butil N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxopropil]carbamato;
 (liv) (Z)-2-[1-(3-aminopropanoil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (lv) 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]-N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]pentanamida y/o 5-[(3aR,4R,6aS)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]-N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]pentanamida;
 (lvi) (Z)-2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
 (lvii) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(1-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoil)piperidina-4-carbonil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;
 (lviii) (Z)-2-(1-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
 (lix) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;
 (lx) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;
 (lxi) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo; y
 (lxii) (Z)-2-(1H-indazol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo; o

(B) la lista:

- (aa) (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (bb) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)prop-2-enonitrilo;
 (cc) 5-[(3aS,4S,6aR)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]-N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1H-indol-5-il]pentanamida y/o 5-[(3aR,4R,6aS)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]-N-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]-1H-indol-5-il]pentanamida;
 (dd) (Z)-2-(5-cloro-1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (ee) (Z)-2-(5-bromo-1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (ff) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-[2-(4-metilpiperazin-1-il)acetil]indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
 (gg) N-[3-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-il]-3-oxo-propil]acetamida;
 (hh) *tert*-butil 4-[3-[(Z)-1-ciano-2-(5-isoquinolil)vinil]indol-1-carbonil]piperidina-1-carboxilato;
 (ii) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[1-(piperidina-4-carbonil)indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
 (jj) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-metoxi-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;
 (kk) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-metoxi-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;
 (ll) (Z)-*tert*-butil (3-(3-(1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropil)carbamato;
 (mm) N-(3-(3-((Z)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1H-indol-1-il)-3-oxopropil)-5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanamida;
 (nn) N-(3-((Z)-1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1H-indol-5-il)acetamida (oo) (Z)-2-(6-bromo-1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (pp) (Z)-2-(7-bromo-1H-indol-3-il)-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (qq) (Z)-2-[1-(3-aminopropanoil)indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo;
 (rr) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(1-(1-(5-((3aS,4S,6aR)-2-oxohexahidro-1H-tieno[3,4-d]imidazol-4-il)pentanoil)piperidina-4-carbonil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo; y
 (ss) (Z)-2-(1-(2-(2-metoxietoxi)acetil)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo; o

(C) la lista:

- (a) 5-((E)-2-(1H-indol-3-il)vinil)isoquinolina;
 (b) 4-((E)-2-(1H-indol-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
 (c) 5-((E)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)vinil)isoquinolina;
 (d) 4-((E)-2-(1H-pirrol[2,3-b]piridin-3-il)vinil)-2,7-naftiridina;
 (e) (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(2,7-naftiridin-4-il)prop-2-enonitrilo;
 (f) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(3-pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
 (g) (Z)-3-(5-isoquinolil)-2-[5-(2-metoxietoxi)-1H-indol-3-il]prop-2-enonitrilo;
 (h) (Z)-2-(5-(2-(1,3-dioxolan-2-il)etoxi)-1H-indol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo;
 (i) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(6-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;
 (j) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(5-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo;
 (k) (Z)-3-(isoquinolin-5-il)-2-(7-((pirrolidin-1-il)metil)-1H-indol-3-il)acrilonitrilo; y
 (l) (Z)-2-(1H-indazol-3-il)-3-(isoquinolin-5-il)acrilonitrilo; o

(D) la lista:

- (Z)-2-(1H-indol-3-il)-3-(5-quinolil)prop-2-enonitrilo, (Z)-*tert*-butil 4-(3-(1-ciano-2-(isoquinolin-5-il)vinil)-1H-indol-1-carbonil)piperidina-1-carboxilato y (Z)-2-[1-[5-[(3aR,4R,6aS)-2-oxo-1,3,3a,4,6,6a-hexahidrotieno[3,4-d]imidazol-4-il]pentanoil]indol-3-il]-3-(5-isoquinolil)prop-2-enonitrilo.

10. Formulación farmacéutica que incluye un compuesto según la fórmula I, tal y como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.

11. Compuesto de acuerdo con la fórmula I, tal y como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, para su uso en medicina.

12. Compuesto de acuerdo con la fórmula I, tal y como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 9, para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo.
- 5 13. Compuesto de acuerdo con la fórmula I que presenta solamente actividad antimitótica, tal y como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, 9(A) o 9(D), y un agente antiautofagia y/o quimioprotector para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo, donde el compuesto según la fórmula I se administra secuencial, simultánea o concomitantemente con el otro agente terapéutico; o
- 10 un compuesto de acuerdo con la fórmula I que presenta solamente actividad antimitótica, tal y como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, 9(A) o 9(D), para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo, donde el medicamento se administra en combinación con un agente antiautofagia y/o quimioprotector; o
- 15 un compuesto de acuerdo con la fórmula I que presenta solamente actividad antiautofagia y/o quimioprotectora, tal y como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, 9(A) o 9(C), y un agente antimitótico para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo, donde el compuesto de la fórmula I se administra secuencial, simultánea o concomitantemente con el otro agente terapéutico; o
- 20 un compuesto de acuerdo con la fórmula I que presenta solamente actividad antiautofagia y/o quimioprotectora, tal y como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, 9(A) o 9(C), para su uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo, donde el medicamento se administra en combinación con un agente antimitótico.
- 20 14. Producto de combinación, que comprende:
- (a)
- (A) un compuesto antimitótico de acuerdo con la fórmula I, tal y como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, 9(A) o 9(D), y
- 25 (B) un agente antiautofagia y/o quimioprotector,
- donde cada uno de los componentes (A) y (B) se formula mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables; o
- (b)
- (I) un compuesto de acuerdo con la fórmula I que presenta solamente actividad antiautofagia y/o quimioprotectora, tal y como se define en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 8, 9(A) o 9(C), y
- 30 (II) un agente antimitótico,
- donde cada uno de los componentes (I) y (II) se formula mezclado con un adyuvante, diluyente o portador farmacéuticamente aceptables.
15. Producto de combinación tal y como se define en la Reivindicación 14(a) o en la Reivindicación 14(b) para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o trastorno hiperproliferativo.

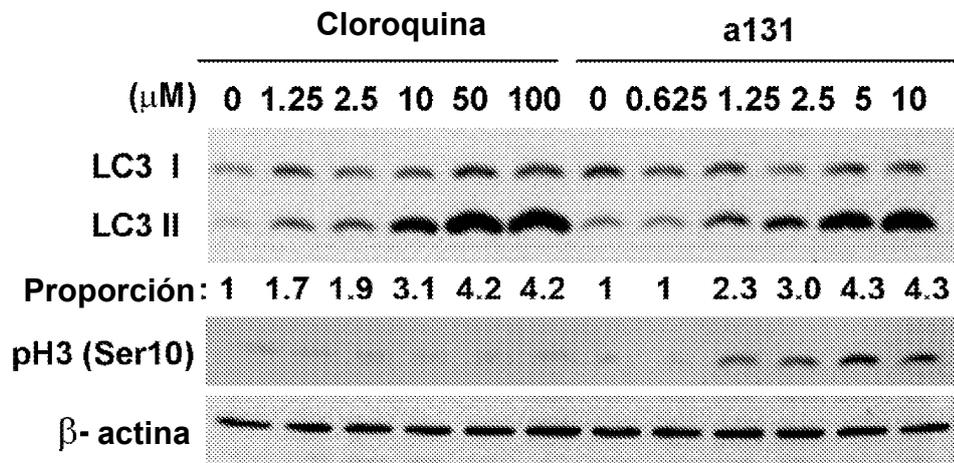


FIG. 1

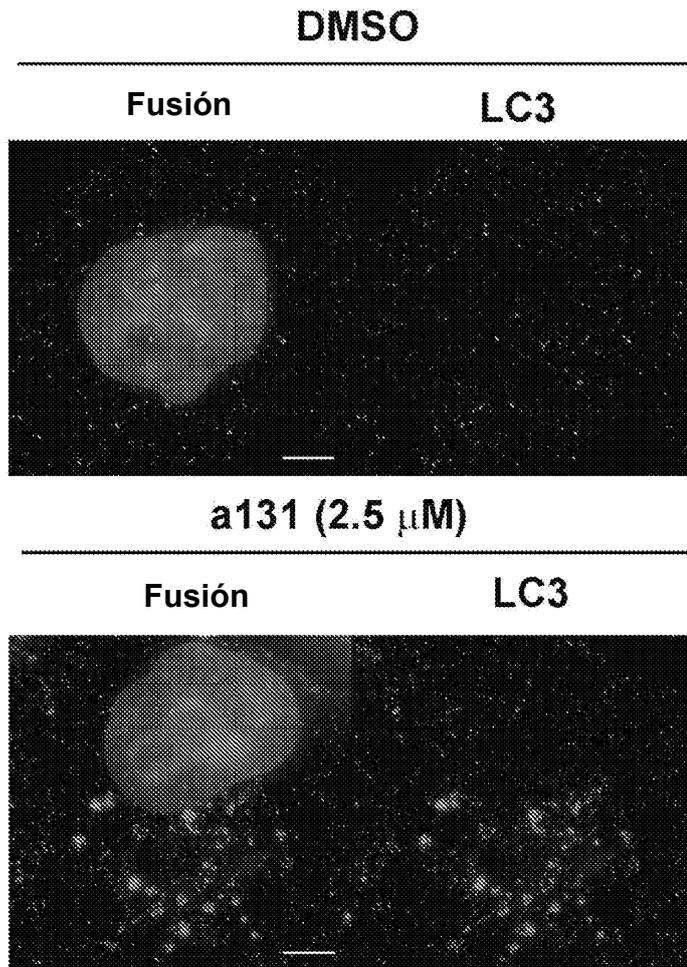


FIG. 2

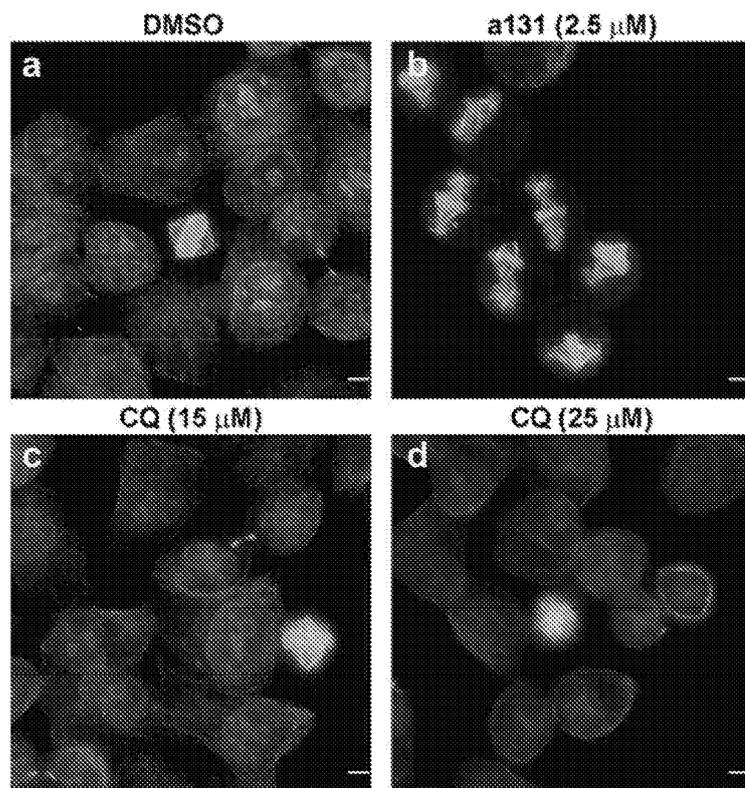


FIG. 3

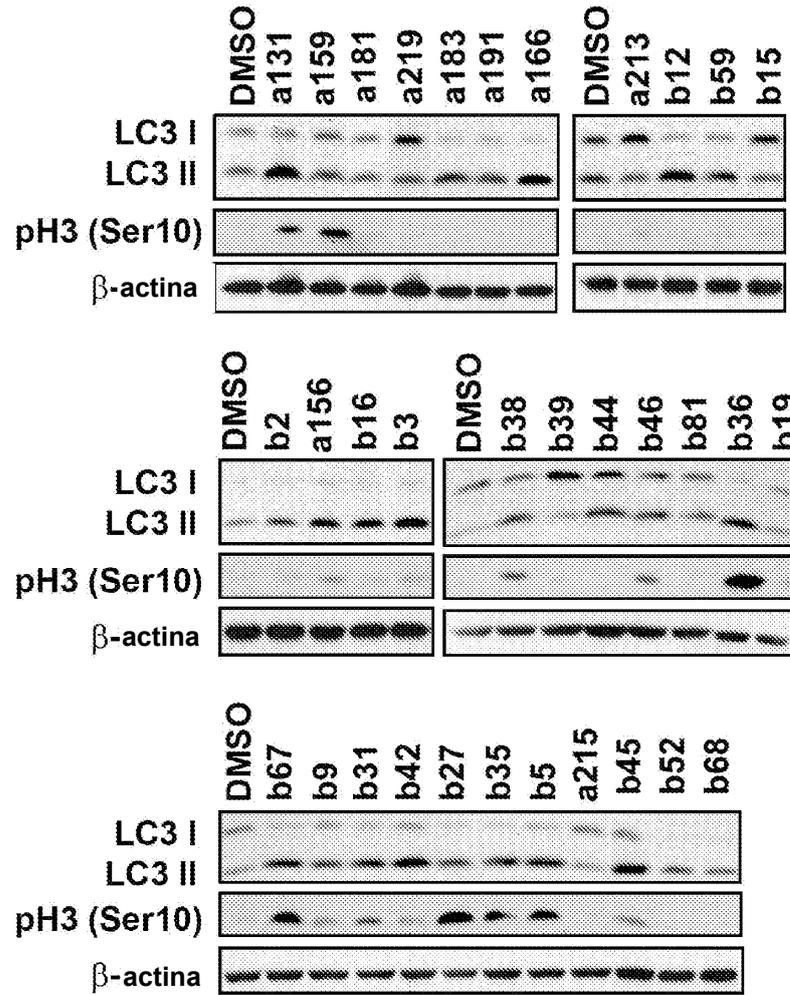


FIG. 4

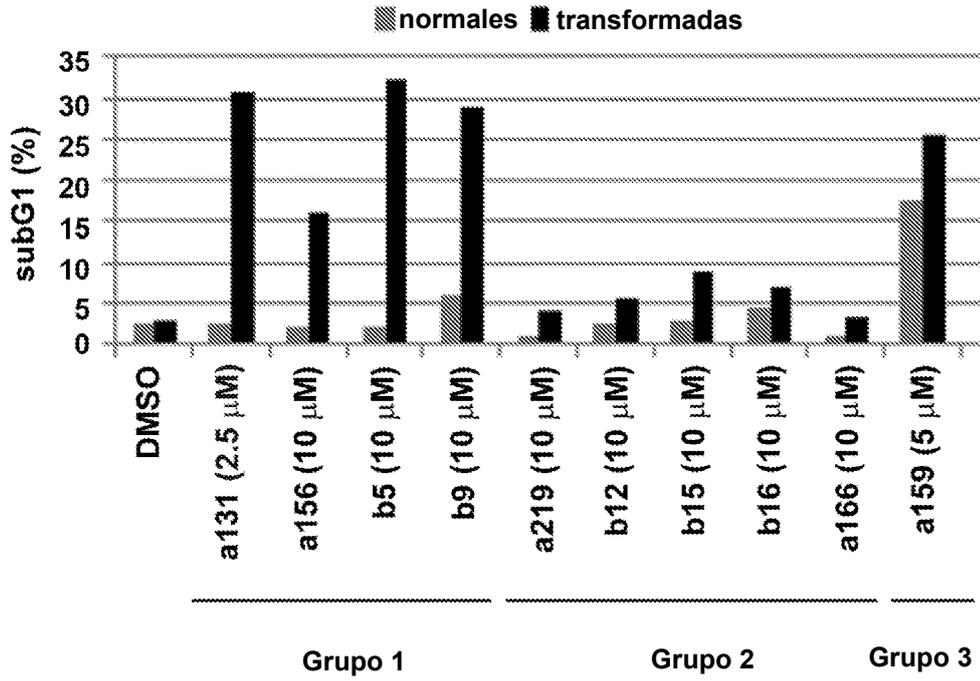


FIG. 5 A

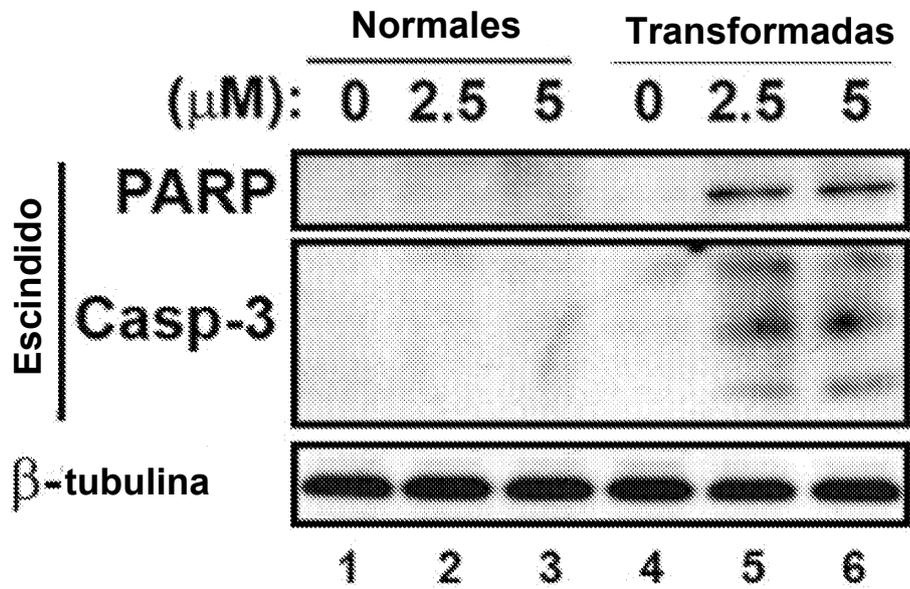


FIG. 5 B

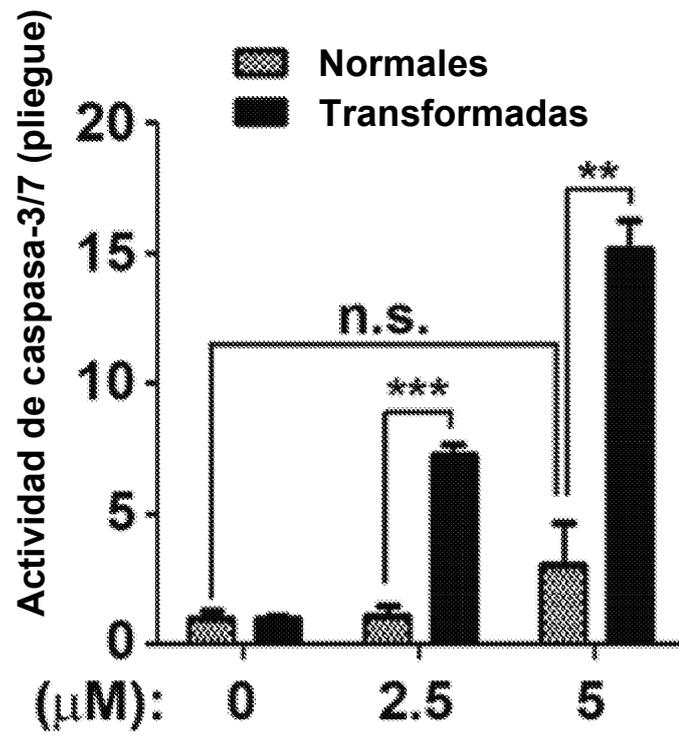


FIG. 5 C

Número	Ex	Estructura	mitosis	Inducción de LC3
<u>a131</u>	Ex1		+++	+++
<u>a159</u>	Ex3		+++	>10uM
<u>a166</u>	Ex25		>10uM	+++

FIG. 6 A

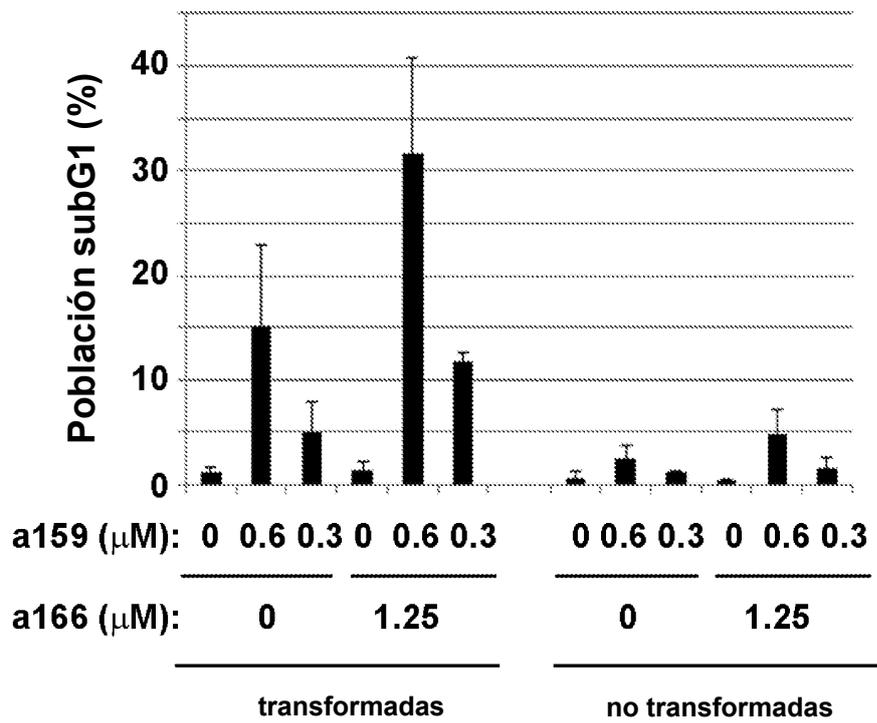


FIG. 6 B

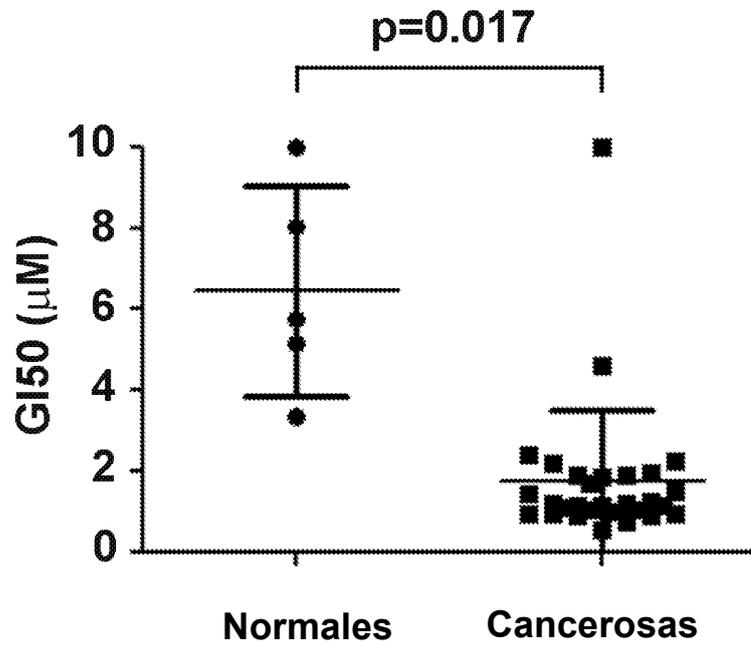


FIG. 7

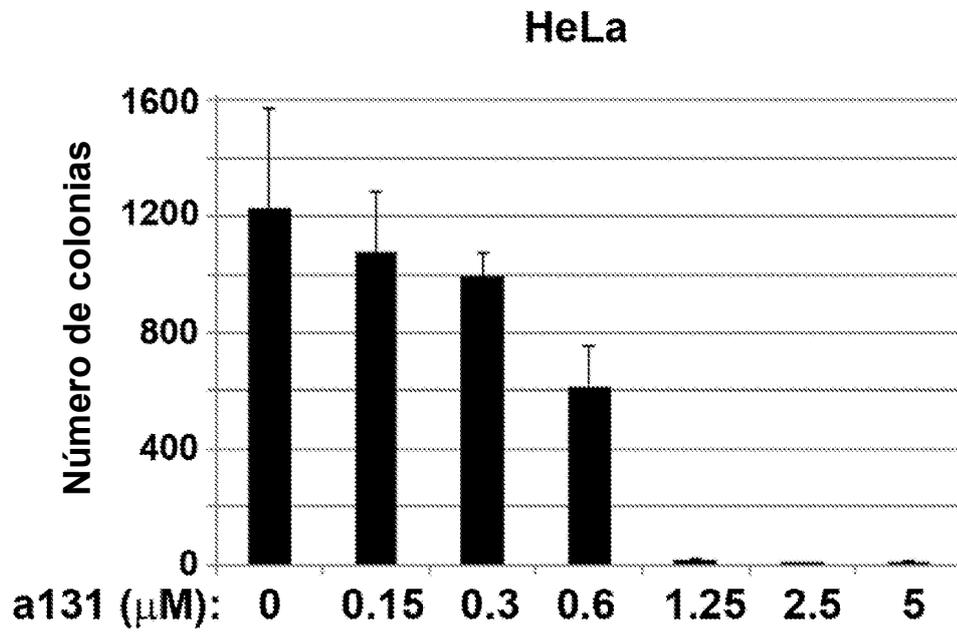


FIG. 8

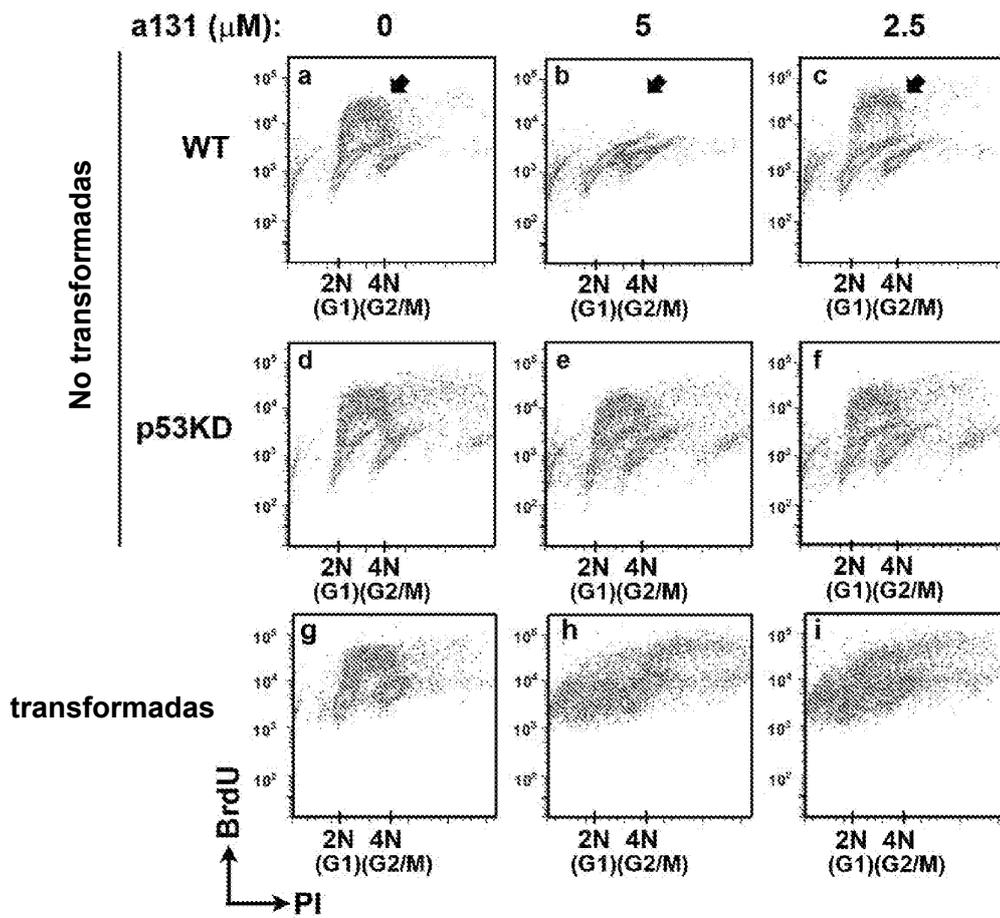


FIG. 9 A

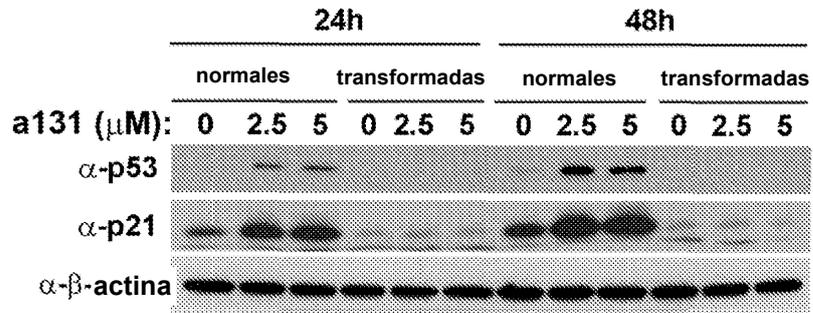


FIG. 9 B

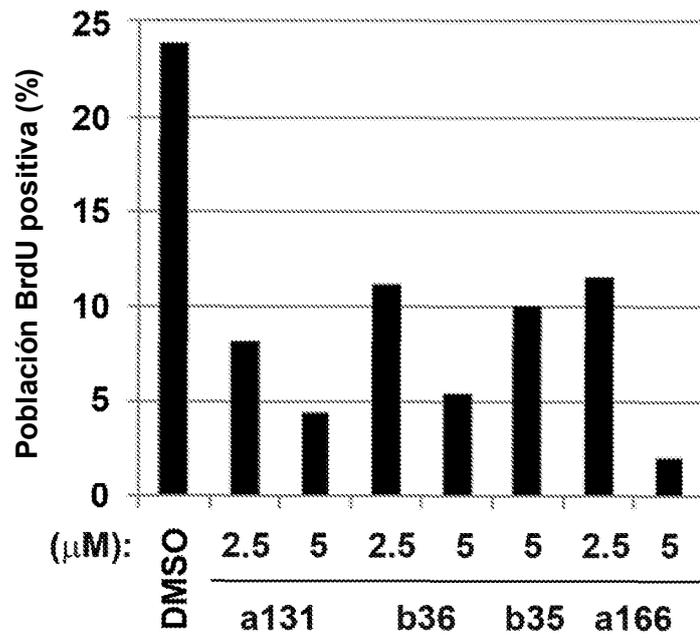


FIG. 9 C

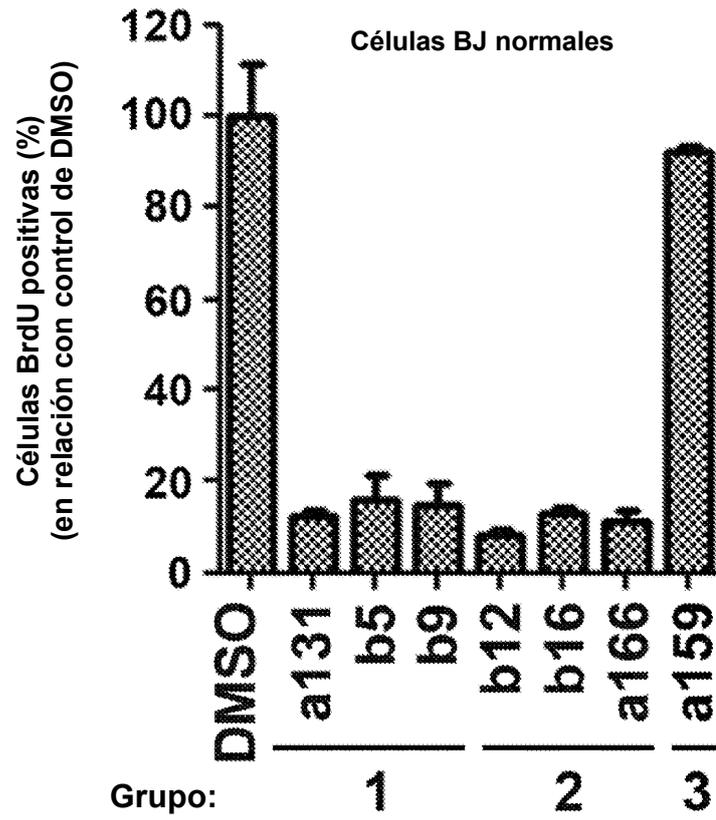


FIG. 9 D

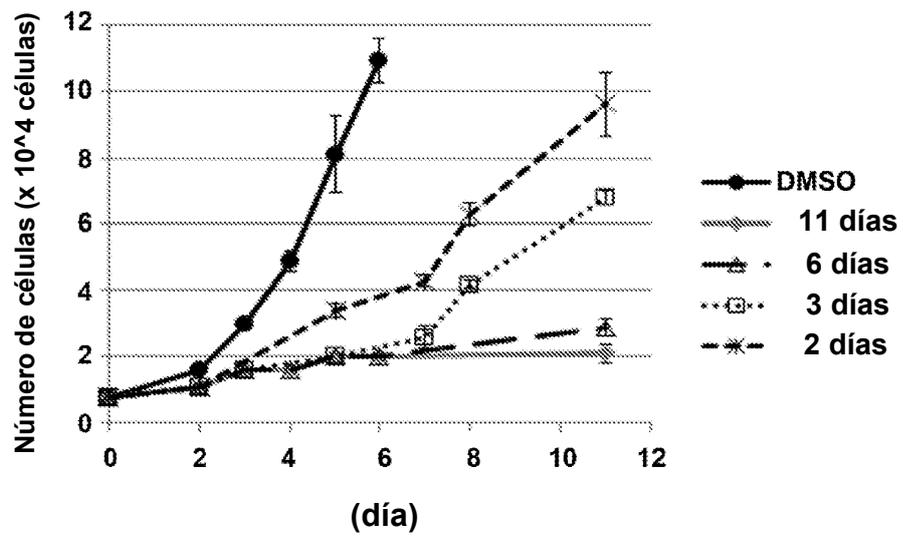


FIG. 10

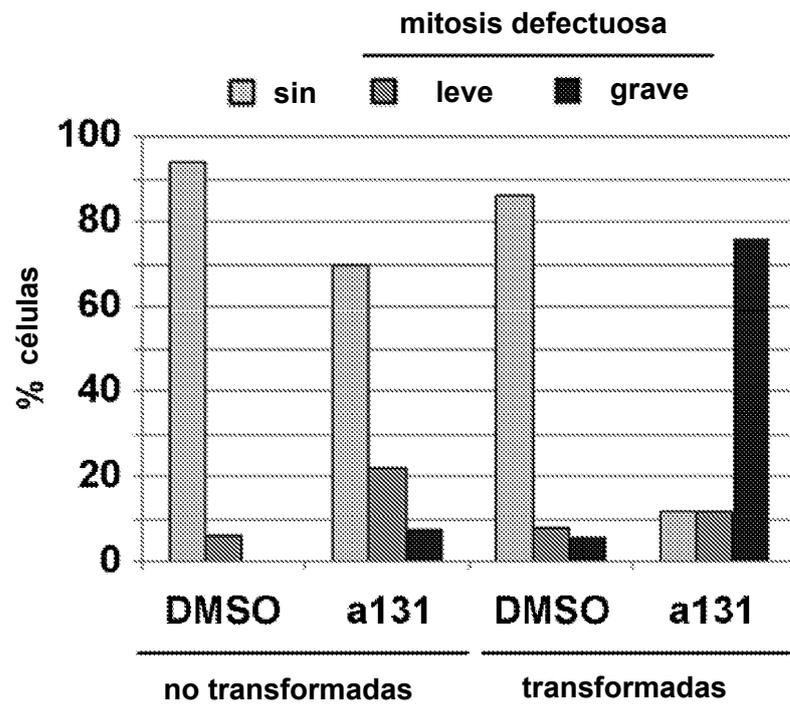


FIG. 11A

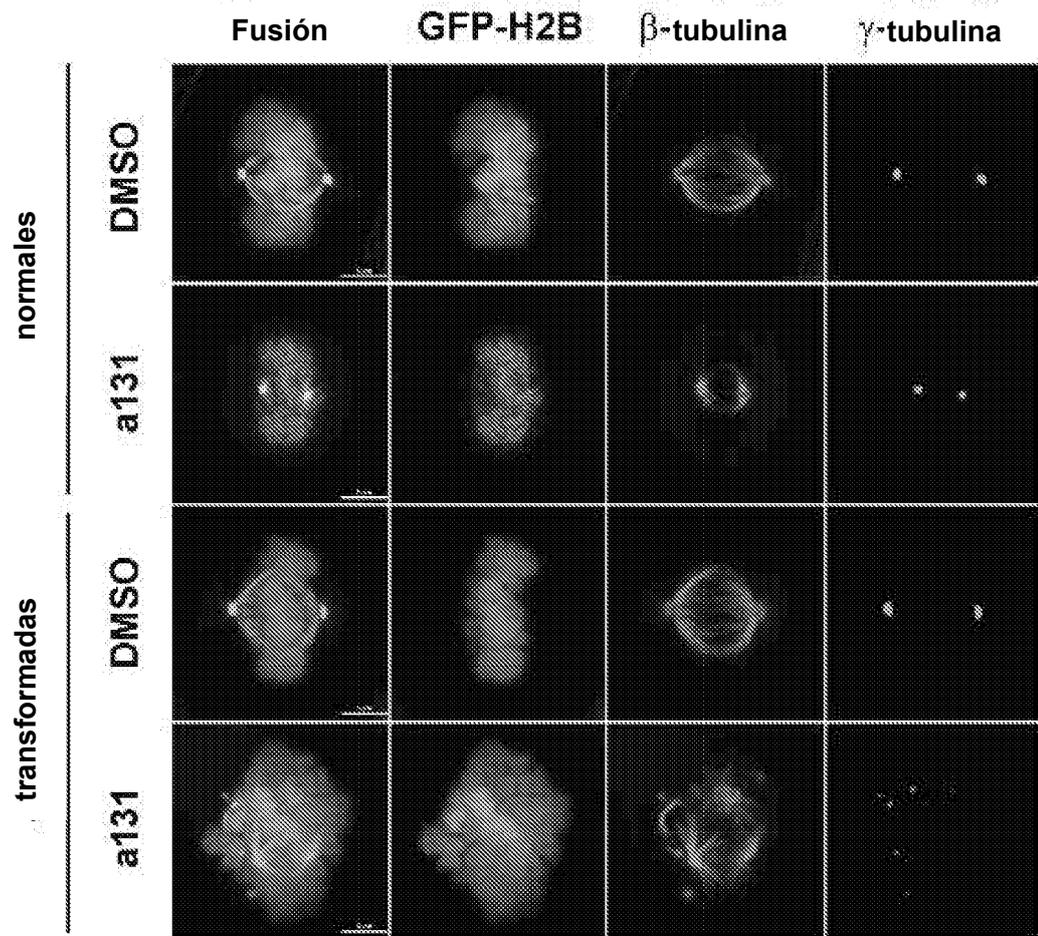


FIG. 11B

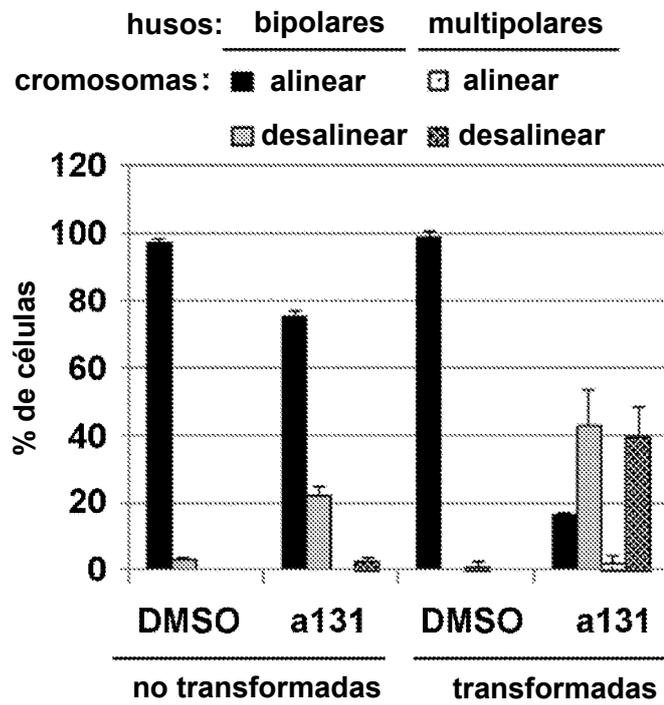


FIG. 11C

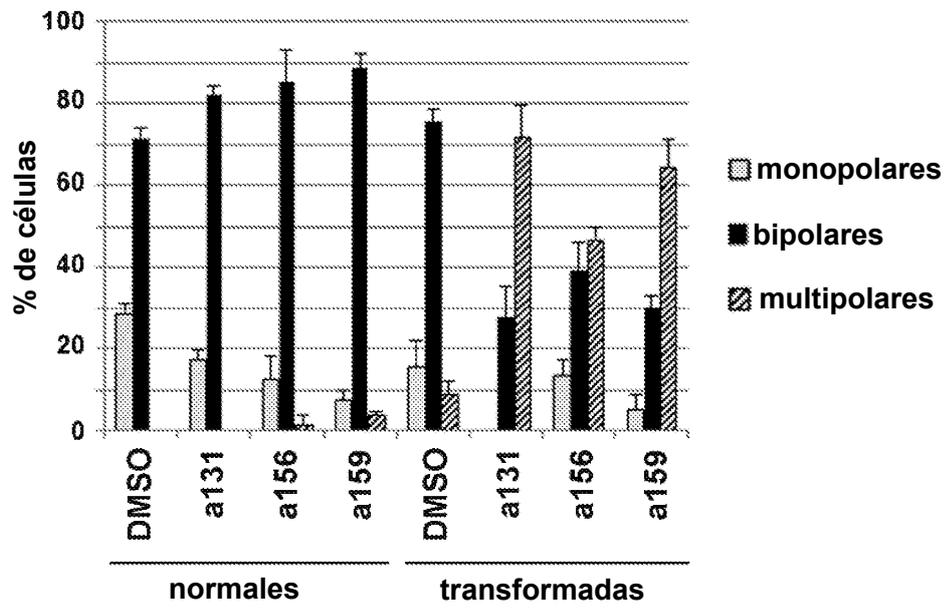


FIG. 11D

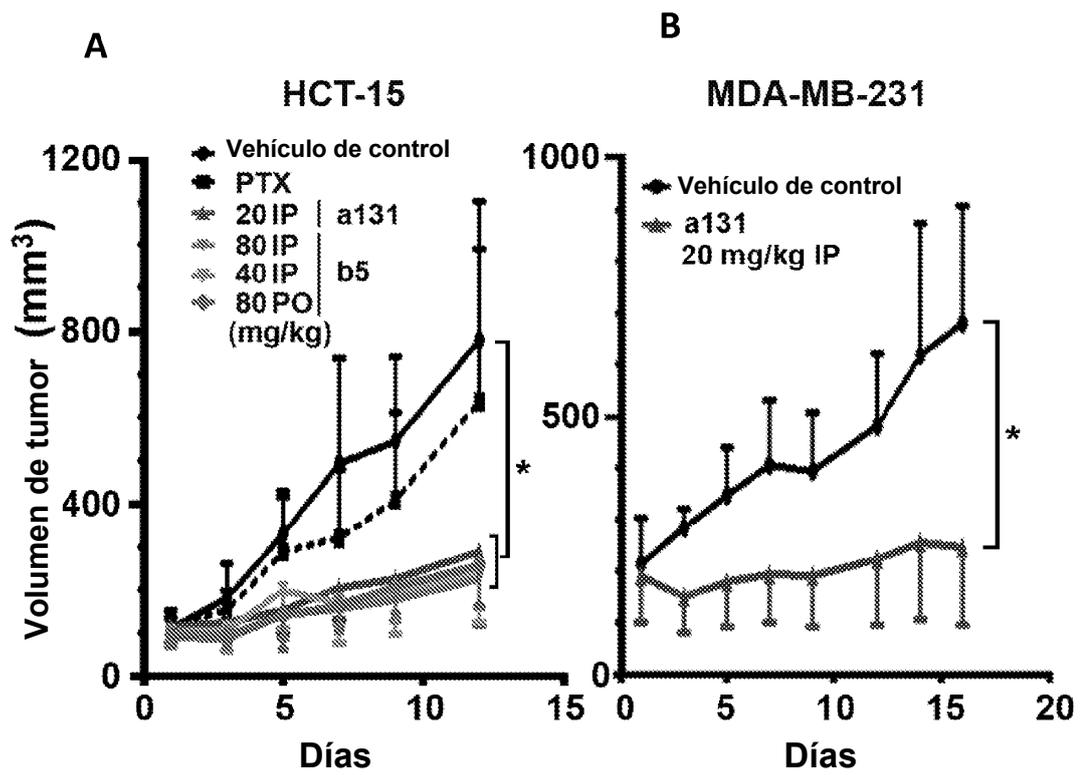


FIG. 12

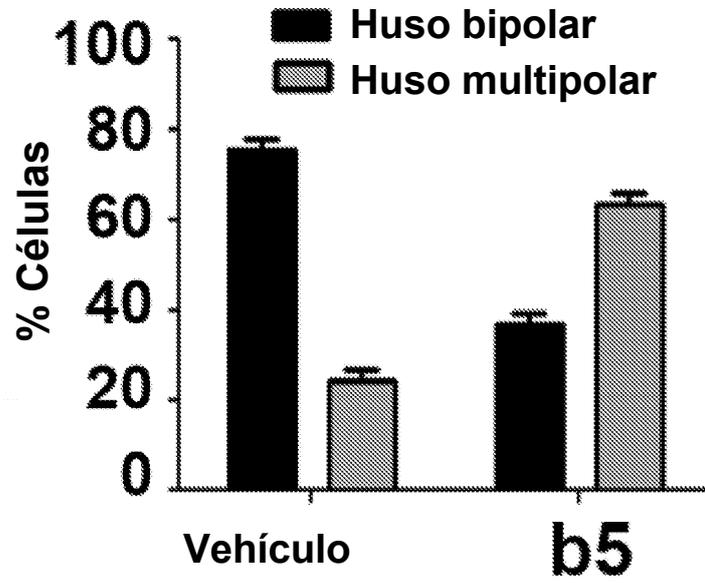


FIG. 12C

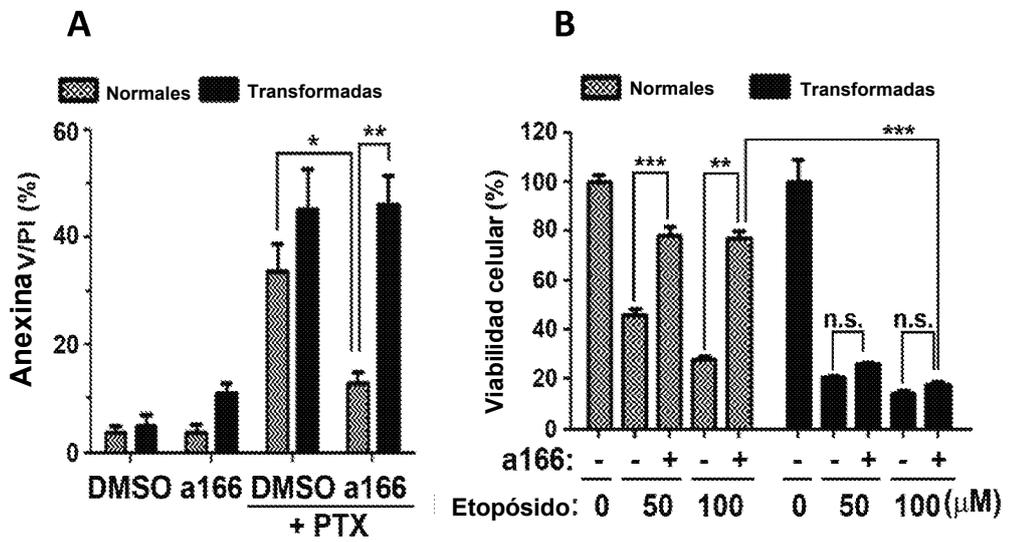


FIG. 13

Modelo

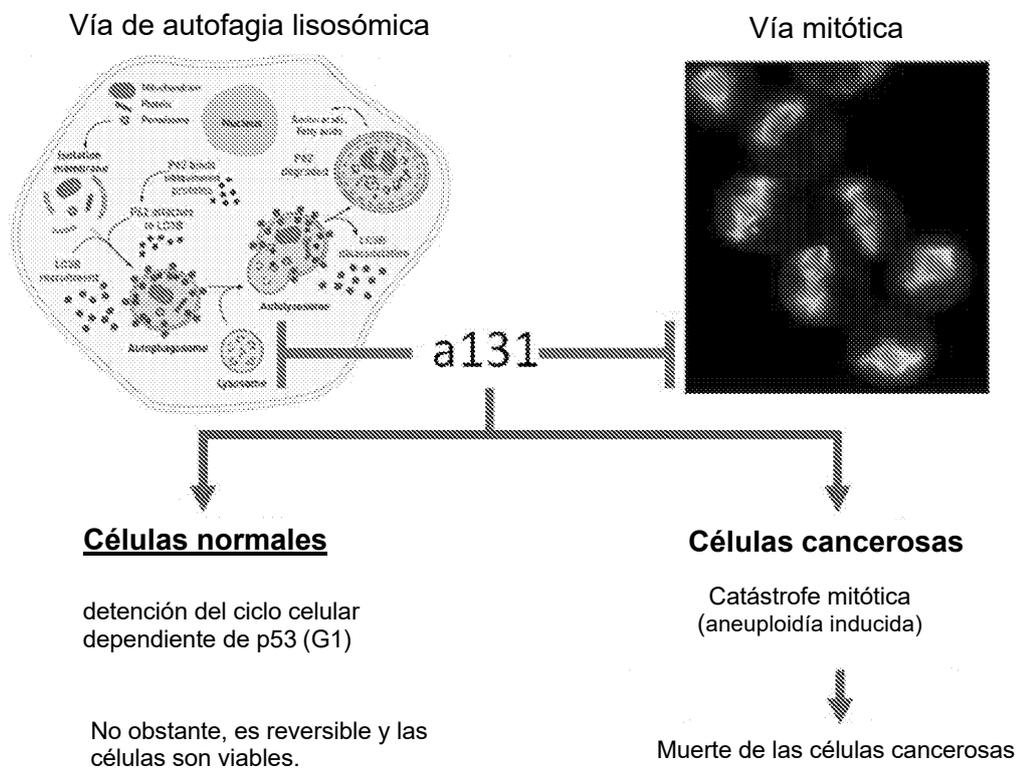


FIG. 14

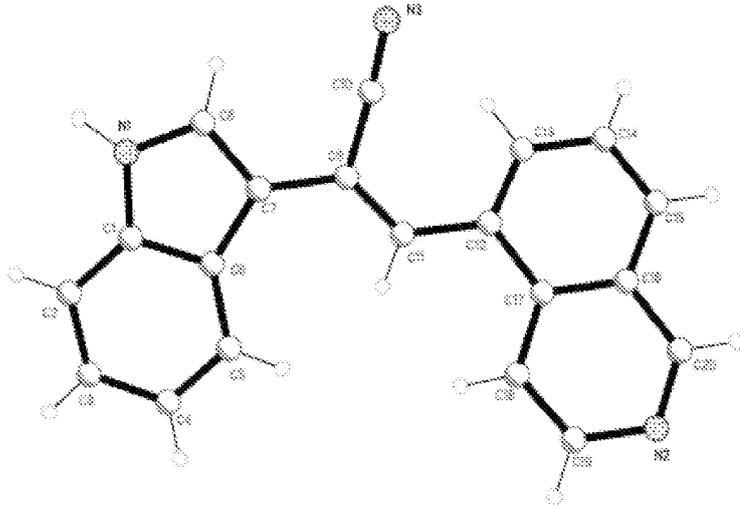


FIG. 15