(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 815 374**

(51) Int. CI.:

A61K 31/4184 (2006.01) ***C07D 277/24*** (2006.01)
A61K 31/426 (2006.01) ***A61P 35/00*** (2006.01)
A61K 31/437 (2006.01)
C07D 231/54 (2006.01)
C07D 235/04 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
C07D 235/18 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
C07D 417/12 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.05.2015 PCT/US2015/029270**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.11.2015 WO15171628**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.05.2015 E 15789494 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2020 EP 3139919**

(54) Título: **Compuestos para el tratamiento del cáncer**

(30) Prioridad:

06.05.2014 US 201461989294 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2021

(73) Titular/es:

ONCTERNAL THERAPEUTICS, INC (50.0%)
12230 El Camino Real, Suite 300
San Diego, CA 92130, US y
UNIVERSITY OF TENNESSEE RESEARCH FOUNDATION (50.0%)

(72) Inventor/es:

LU, YAN;
DALTON, JAMES T.;
LI, WEI y
MILLER, DUANE D.

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

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

DESCRIPCIÓN

Compuestos para el tratamiento del cáncer

Campo de la invención

La presente invención se refiere a compuestos del sitio de unión de la colchicina que tienen actividad anticancerosa, a composiciones que comprenden los mismos, y a su uso para tratar diversas formas de cáncer.

Antecedentes de la invención

El cáncer es la segunda causa de muerte más común en los Estados Unidos, superado solo por la enfermedad cardiaca. En los Estados Unidos, el cáncer representa 1 de cada 4 muertes. La tasa de supervivencia relativa a los 5 años para todos los pacientes con cáncer diagnosticados en 1996-2003 es del 66 %, por encima del 50 % en 1975-1977 (*Cancer Facts & Figures* American Cancer Society: Atlanta, GA (2008)). Esta mejoría en la supervivencia refleja el progreso en el diagnóstico en un estadio más temprano y las mejorías en el tratamiento. El descubrimiento de agentes anticancerosos altamente efectivos con baja toxicidad es un objetivo primario de la investigación sobre el cáncer.

El cáncer de próstata es uno de los cánceres no cutáneos diagnosticados más frecuentemente entre los hombres en los EE. UU. y es la segunda causa más común de muertes por cáncer con más de 180.000 nuevos casos y casi 29.000 muertes esperadas este año. Los pacientes con cáncer de próstata avanzado se someten a terapia de deprivación de andrógenos (ADT), típicamente bien con agonistas de la hormona liberadora de hormona luteinizante (LHRH) o con orquiectomía bilateral. La terapia de deprivación de andrógenos no solo reduce la testosterona, sino que los niveles de estrógenos también son menores ya que el estrógeno deriva de la aromatización de la testosterona, cuyos niveles se deplecionan por ADT. La deficiencia de estrógenos inducida por la terapia de deprivación de andrógenos causa efectos secundarios significativos que incluyen eritema con calor, ginecomastia y mastalgia, pérdida de hueso, disminuciones en la calidad y resistencia de los huesos, osteoporosis y fracturas potencialmente mortales, cambios lipídicos adversos y mayor enfermedad cardiovascular e infarto de miocardio, y depresión y otros cambios de humor.

El melanoma maligno es la forma de cáncer de piel más peligrosa, que representa aproximadamente el 75 % de las muertes por cáncer de piel. La incidencia del melanoma se está elevando continuamente en las poblaciones occidentales. El número de casos se ha duplicado en los últimos 20 años. Alrededor de 160.000 nuevos casos de melanoma se diagnostican en todo el mundo cada año, y es más frecuente en hombres y caucásicos. Según un informe de la OMS, en el mundo se producen aproximadamente 48.000 muertes relacionadas con melanoma cada año.

Actualmente, no hay una manera efectiva para tratar el melanoma metastásico. Es altamente resistente a la quimioterapia, radioterapia, e inmunoterapia actual. El melanoma metastásico tiene un pronóstico muy malo, con una tasa de supervivencia mediana de 6 meses y una tasa de supervivencia a los 5 años de menos del 5 %. En los últimos 30 años, la dacarbazina (DTIC) es el único fármaco aprobado por la FDA para el melanoma metastásico. Sin embargo, proporciona solo menos del 5 % de remisión completa en los pacientes. En los últimos años, se han intentado grandes esfuerzos para luchar contra el melanoma metastásico. Ni las combinaciones de DTIC con otros fármacos quimioterapéuticos (p. ej., cisplatino, vinblastina, y carmustina) ni la adición de interferón-α2b a DTIC han mostrado una ventaja en la supervivencia sobre el tratamiento con DTIC solo. Más recientemente, los ensayos clínicos con anticuerpos y vacunas para tratar el melanoma metastásico también fracasaron en demostrar una eficacia satisfactoria. El ipilimumab (Yervoy) es uno de dichos fármacos que usa su sistema inmune para luchar contra el melanoma. El ipilimumab se usa para tratar el melanoma avanzado que se ha diseminado más allá de su localización original. La terapia dirigida usa medicaciones diseñadas para tomar como diana vulnerabilidades específicas de las células cancerosas. El vemurafenib (Zelboraf) es una terapia dirigida aprobada para tratar el melanoma avanzado que no puede tratarse con cirugía o el melanoma que se ha diseminado a lo largo del cuerpo. El vemurafenib solo trata el melanoma que tiene una determinada mutación genética.

Lu *et al*. (*Pharmaceutical Research*, vol. 29, no. 11, páginas 2943 - 2971, 2012) proporcionan una visión global de inhibidores de tubulina que interaccionan con el sitio de unión de colchicina.

US 2009/0326020 describe compuestos de amida del ácido 2-aril-tiazolidina-4-carboxílico de Fórmula general (I) en la misma y su uso en el tratamiento del cáncer.

US 2013/0197049 describe compuestos de unión a colchicina de Fórmula general (XXIII) en la misma y su uso en el tratamiento del cáncer.

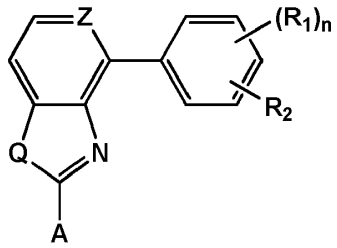
Los fármacos que interaccionan con la tubulina/microtúbulos se usan con éxito para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres humanos. Se clasifican comúnmente en dos categorías principales: fármacos estabilizadores de microtúbulos (p. ej., taxanos, epotilones) y desestabilizadores de microtúbulos (p. ej., alcaloides de vinca, colchicina). Se han identificado tres sitios de unión principales en las subunidades α,β de la tubulina como sitios de unión de taxanos, alcaloides de vinca y colchicina. Mientras que los agentes antimitóticos que interaccionan con los sitos de unión de los taxanos o alcaloides de vinca en la tubulina son tremendamente exitosos en la oncología clínica, no hay fármacos del sitio de unión de la colchicina aprobados por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA)

disponibles actualmente para el tratamiento del cáncer. La mayor parte de los agentes de unión a colchicina tienen una alta potencia, estructuras químicas relativamente simples para la optimización, toxicidad selectiva frente a la vasculatura tumoral, y muestran una capacidad prometedora para superar la resistencia a múltiples fármacos medida por la bomba de eflujo de la glicoproteína P (P-gp).

Varios agentes destacados para dicha estrategia se listan en la **Figura 1**. La combretastatina A-4 (CA-4) es el miembro más activo de la familia de las combretastatinas, aislado del árbol africano Combretum caffrum. La CA-4 presenta una fuerte actividad antitubulina por unión al sitio de la colchicina y se ha sometido a estudios clínicos de Fase II y Fase III. El reemplazo del puente olefínico de CA-4 con un grupo carbonilo rinde fenstatina, que tiene una potencia y unos mecanismos de acción similares a la CA-4. El BPR0L075 y Oxi-6196 son análogos 2-aroilindol y dihidronaftaleno de CA-4, que muestran una fuerte inhibición de la polimerización de la tubulina. La chalcona metilada SD400, que tiene un valor de CI_{50} de 0,21 nM frente a las células de leucemia humana K562, es un inhibidor potente de la tubulina. La podofilotoxina es una toxina lignina no alcaloide, y también posee una propiedad anticancerosa que puede atribuirse a la inhibición de la polimerización de la tubulina a través de la unión al sitio de unión de la colchicina. Por consiguiente, los compuestos del sitio de unión de la colchicina han atraído un gran interés por parte de los químicos médicos en los últimos años.

Resumen de la invención

En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto representado por la fórmula **II**:



(II)

en donde

Q es S, NH, u O;

Z es CH o N;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O-(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_j$N-ftalamida o una combinación de los mismos;

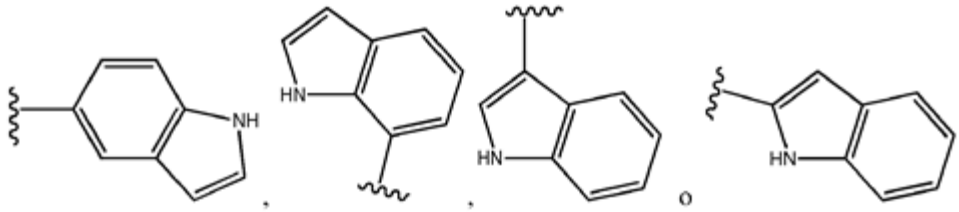
R_2 es O-alquilo, O-haloalquilo, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_kOCH_3$, $-O(CH_2)_kOH$, $-O(CH_2)_kNHCH_3$, $-O(CH_2)_kNH_2$, $-O-(CH_2)_kN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_k$N-ftalamida;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

n es un número entero entre 1 y 4;

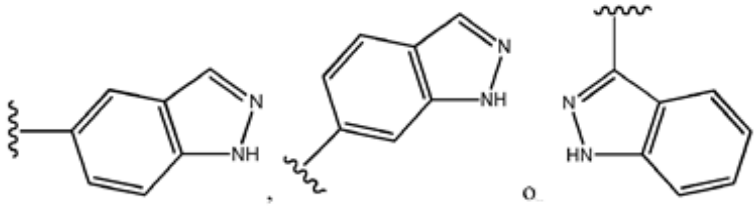
o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

En una realización, el grupo indolilo se selecciona de:



en donde dicho indolilo está sustituido o no sustituido.

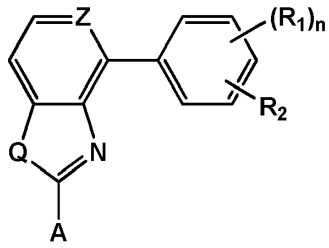
En una realización, el grupo indazolilo se selecciona de:



en donde dicho grupo indazolilo está sustituido o no sustituido.

En una realización, Q es NH y Z es N.

En otra realización, esta invención está dirigida a un compuesto representado por la fórmula **II**:



(II)

en donde

Q es S, NH, u O;

Z es CH o N;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es OCH_3;

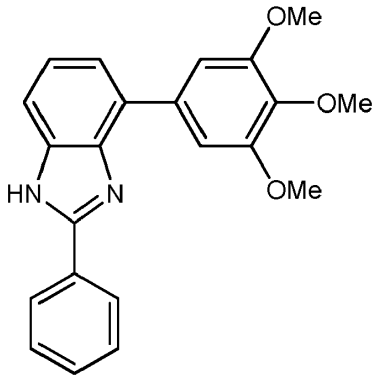
R_2 es hidrógeno;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5; y

n es 3;

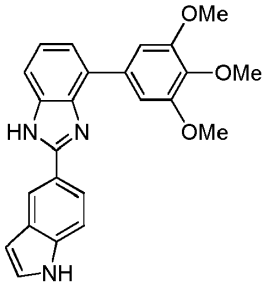
o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

La presente invención también proporciona el compuesto **3** o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el compuesto **3** está representado por la estructura:

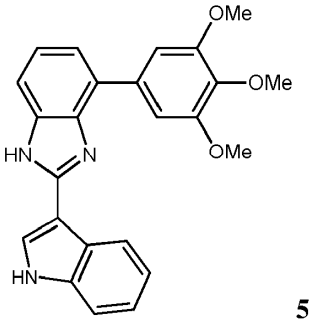


3.

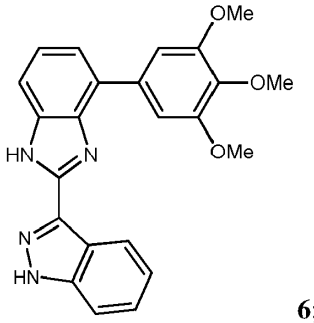
La presente invención también proporciona los compuestos **4, 5, 6** y **7,** o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde los compuestos **4, 5, 6** y **7** están representados por las estructuras:



4;

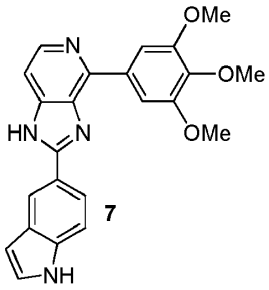


5;



6;

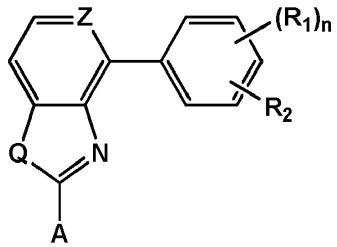
o



7.

La invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula II de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. En una realización, la composición farmacéutica comprende además al menos un compuesto farmacéuticamente activo útil en el tratamiento del cáncer.

La invención también proporciona un compuesto representado por la fórmula **II**:



(II)

en donde

Q es S, NH, u O;

Z es CH o N;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O-(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_j$N-ftalamida o una combinación de los mismos;

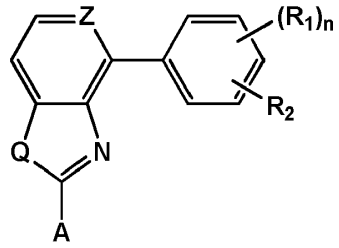
R_2 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_kOCH_3$, $-O(CH_2)_kOH$, $-O(CH_2)_kNHCH_3$, $-O(CH_2)_kNH_2$, $-O-(CH_2)_kN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_k$N-ftalamida;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

n es un número entero entre 1 y 4;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos, para uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto, en donde el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a fármacos, cáncer de mama, cáncer de mama resistente a fármacos, cáncer de ovario, cáncer de ovario resistente a fármacos, cáncer de piel, melanoma, melanoma resistente a fármacos, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma, leucemia, linfoma, cáncer renal, cáncer del SNC, cáncer uterino, cáncer uterino resistente a fármacos, y combinaciones de los mismos. En una realización, el cáncer que se va a tratar es melanoma, melanoma metastásico, cáncer de próstata, o cáncer de próstata resistente a fármacos. En una realización, el compuesto se administra en combinación con otra terapia anticancerosa.

La invención también proporciona un compuesto representado por la fórmula **II**:



(II)

en donde

Q es S, NH, u O;

Z es CH o N;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O-(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_j$N-ftalamida o una combinación de los mismos;

R_2 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_kOCH_3$, $-O(CH_2)_kOH$, $-O(CH_2)_kNHCH_3$, $-O(CH_2)_kNH_2$, $-O-(CH_2)_kN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_k$N-ftalamida;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

n es un número entero entre 1 y 4;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos, para uso en el tratamiento de un tumor o tumores resistentes a fármacos en un sujeto. En una realización, el tumor resistente a fármacos es tumor de cáncer de próstata, tumor de cáncer de próstata resistente a fármacos, tumor de

cáncer de mama, tumor de cáncer de mama resistente a fármacos, tumor de glioma, tumor de cáncer de ovario, tumor de cáncer de ovario resistente a fármacos, tumor de cáncer de piel, tumor de melanoma, tumor de melanoma resistente a fármacos, tumor de cáncer de pulmón, tumor de cáncer de colon, tumor de leucemia, tumor de linfoma, tumor de cáncer renal, tumor de cáncer del SNC, tumor de cáncer uterino, tumor de cáncer uterino resistente a fármacos, o una combinación de los mismos. En una realización, el compuesto se administra en combinación con otra terapia anticancerosa.

Otras características y ventajas de la presente invención serán evidentes a partir de la descripción detallada siguiente, ejemplos, y figuras. Debe entenderse, sin embargo, que la descripción detallada y los ejemplos específicos solo indican realizaciones preferidas de la invención.

Descripción breve de los dibujos

La **Figura 1** representa estructuras de inhibidores de tubulina representativos que se unen al sitio de unión de la colchicina.

La **Figura 2** representa un esquema sintético para la preparación de compuestos de esta invención. Reactivos y condiciones: a) TsOH, EtOH, reflujo; b) ácido (3,4,5-trimetoxifenil)borónico, K_2CO_3, $Pd(PPh_3)_4$.

La **Figura 3** representa un esquema sintético para la preparación de análogos metoxibenzoil-aril-tiazol sustituidos en 4 (SMART) centrados en modificaciones en la posición *para* del anillo benzoilo. Reactivos y condiciones: (a) MeOH/pH=6,4 tampón fosfato, RT; (b) EDCI, HOBt, NMM, $CH_3OCH_3NH{\cdot}HCl$; (c) $CBrCl_3$, DBU; (d) 5-Bromo-1,2,3-trimetoxibenceno/BuLi, THF, -78 °C; (e) $AlCl_3$, CH_2Cl_2; (f) $ClCH_2COCl$, CH_2Cl_2, NEt_3 (**12**) o $(CF_3CO)_2O$, CH_2Cl_2, DMAP (**13**); (g) $PhCH_2Br$, K_2CO_3, DMF (**14**); MOMCl, base de Hunig, CH_2Cl_2 (**15**); $BrCH_2CH_2NHBoc$, DMF, Cs_2CO_3 (**16**) o 2-(2-bromoetil)isoindolina-1,3-diona, K_2CO_3, DMF 120 °C (**17**); (h) HCl 4M en dioxano.

La **Figura 4** representa un esquema sintético para la preparación de análogos fenil-amino-tiazol/imidazol. Reactivos y condiciones: (a) BrCN, Et_2O/hexano; (b) CH_3SO_3H, EtOH, reflujo, 24h; (c) (1) HCl 6M, (2) NaOH al 25 % conc.; (d) $PhSO_2Cl$, Et_3N; (e) -78 °C, *t*-BuLi, cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo; (f) Boc_2O, NaOH; (**g) (**clorometanotriil)tribenceno, Et_3N, CH_2Cl_2; (h) HCl; (i) H_2, Pd-C, 5 %, EtOH, 40 psi; (j) PhCOSCN, Me_2CO; (k) MeOH, NaOH 1N; (l) EtOH, 65 °C; (m) NaOH, MeOH; (n) HBTU, NMM, $HNCH_3OCH_3{\cdot}HCl$, CH_2Cl_2; (o) bromuro de 3,4,5-trimetoxifenilo, *n*-BuLi, THF.

La **Figura 5** representa agentes de unión irreversible a tubulina y la hipótesis de las interacciones entre Cys-241 y la posición *para* en el anillo benzoilo de los compuestos de fórmula **XI-XV**.

La **Figura 6** representa posiciones de unión potenciales para el compuesto **4** (modelo de tubo, puntuación de acoplamiento Glide -8,58) y **7** (modelo de tubo, puntuación de acoplamiento Glide -8,10) en el dímero α,β de la tubulina (código PDB: 1SA0). El ligando nativo, DAMA-colchicina (puntuación de acoplamiento Glide de -9,26) se muestra en modelo de alambre fino.

La **Figura 7** representa posiciones de unión potenciales para el compuesto **33 (**modelo de tubo, puntuación de acoplamiento Glide de -8,70) y el ligando nativo DAMA-colchicina (modelo de alambre fino, puntuación de acoplamiento Glide de -9,26) en el dímero α,β de la tubulina (código PDB: 1SA0).

La **Figura 8** presenta los metabolitos y la ruta metabólica propuestos del compuesto **15**.

La **Figura 9** presenta los metabolitos y la ruta metabólica propuestos del compuesto **18**.

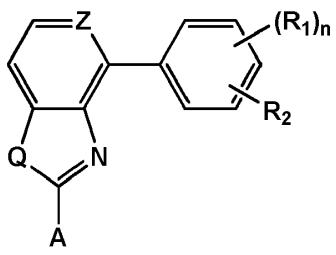
La **Figura 10** presenta los metabolitos y la ruta metabólica propuestos del compuesto **4**.

La **Figura 11** presenta los metabolitos y la ruta metabólica propuestos del compuesto **7**.

La **Figura 12** los compuestos **4** y **7** inhiben la polimerización de la tubulina *in vitro.*

Descripción detallada de la invención

En la presente memoria se describen compuestos de fórmula (**I**)



(I)

en donde

Q es S, NH, u O;

Z es CH o N;

A es arilo con un anillo único, anillos fusionados o múltiples o sistemas de anillos (hetero)cíclicos sustituidos o no sustituidos, incluyendo N-heterociclos saturados e insaturados, S-heterociclos saturados e insaturados, y O-heterociclos saturados e insaturados, hidrocarburos cíclicos saturados o insaturados, heterociclos mixtos saturados o insaturados, hidrocarburos C_1 a C_{30} alifáticos de cadena lineal o ramificada;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, haloalquilo, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O-(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O(CH_2)_j$N-ftalamida o una combinación de los mismos;

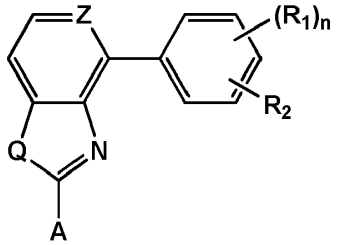
R_2 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_kOCH_3$, $-O(CH_2)_kOH$, $-O(CH_2)_kNHCH_3$, $-O(CH_2)_kNH_2$, $-O-(CH_2)_kN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_k$N-ftalamida;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

n es un número entero entre 1 y 4;

o un metabolito, hidrato, isómero, *N*-óxido, profármaco, producto farmacéutico, sal farmacéuticamente aceptable, tautómero, polimorfo o una combinación de los mismos.

La presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (II)



(II)

en donde

Q es S, NH, u O;

Z es CH o N;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O-(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_j$N-ftalamida o una combinación de los mismos;

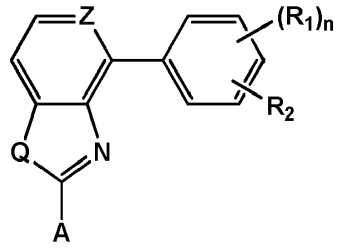
R_2 es O-alquilo, O-haloalquilo, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_kOCH_3$, $-O(CH_2)_kOH$, $-O(CH_2)_kNHCH_3$, $-O(CH_2)_kNH_2$, $-O-(CH_2)_kN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_k$N-ftalamida;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

n es un número entero entre 1 y 4;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

En otra realización, la presente invención está dirigida a un compuesto de fórmula (II)



(II)

en donde

Q es S, NH, u O;

Z es CH o N;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es OCH_3;

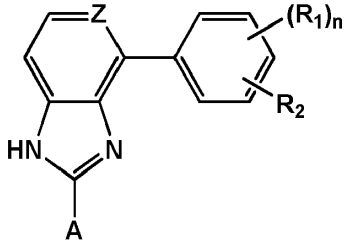
R_2 es hidrógeno;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5; y

n es 3;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto de fórmula (III)



(III)

en donde

Z es CH o N;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_j$N-ftalamida o una combinación de los mismos;

R_2 es O-alquilo, O-haloalquilo, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_kOCH_3$, $-O(CH_2)_kOH$, $-O(CH_2)_kNHCH_3$, $-O(CH_2)_kNH_2$, $-O(CH_2)_kN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, -

OCH_2Ph, o

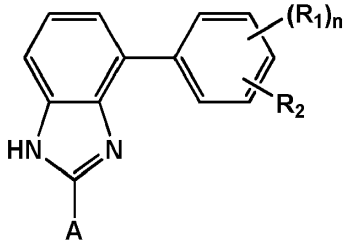
$-O(CH_2)_kN$-ftalamida;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

n es un número entero entre 1 y 4;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto de fórmula (IV)



(IV)

en donde

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_jN$-ftalamida o una combinación de los mismos;

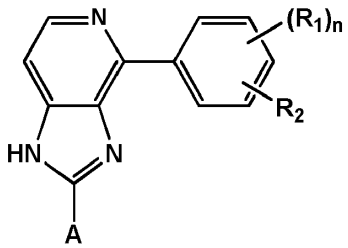
R_2 es O-alquilo, O-haloalquilo, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_kOCH_3$, $-O(CH_2)_kOH$, $-O(CH_2)_kNHCH_3$, $-O(CH_2)_kNH_2$, $-O(CH_2)_kN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_kN$-ftalamida;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

n es un número entero entre 1 y 4;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto de fórmula (V)



(V)

en donde

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_j$N-ftalamida o una combinación de los mismos;

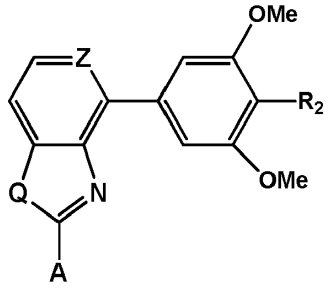
R_2 es O-alquilo, O-haloalquilo, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_kOCH_3$, $-O(CH_2)_kOH$, $-O(CH_2)_kNHCH_3$, $-O(CH_2)_kNH_2$, $-O(CH_2)_kN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_k$N-ftalamida;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0-5;

n es un número entero entre 1 y 4;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto de fórmula (VI)



(VI)

en donde

Q es NH, S u O;

Z es CH o N;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

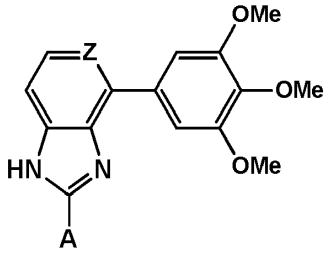
en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_2 es O-alquilo, O-haloalquilo, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_kOCH_3$, $-O(CH_2)_kOH$, $-O(CH_2)_kNHCH_3$, $-O(CH_2)_kNH_2$, $-O(CH_2)_kN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_k$N-ftalamida;

i y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto de fórmula (VII)



(VII)

en donde

Z es CH o N;

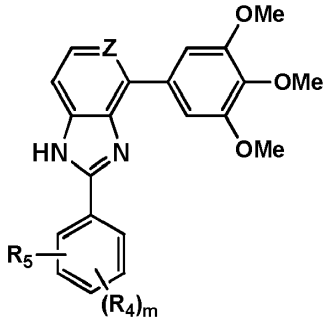
A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

i es un número entero entre 0 y 5;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto de fórmula (VIII)



(VIII)

en donde

Z es CH o N;

R_4 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_qNHCH_3$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

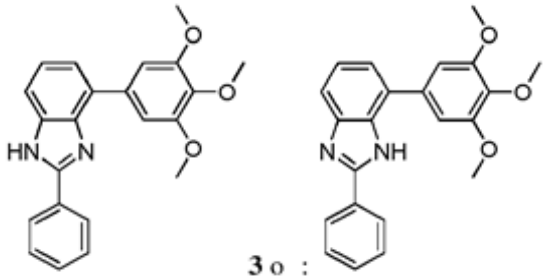
R_5 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_tNHCH_3$,
$-(CH_2)_tNH_2$, $-(CH_2)_tN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, o $-C(O)NH_2$;

m es un número entero entre 1 y 4;

t y **q** son independientemente números enteros entre 0 y 5;

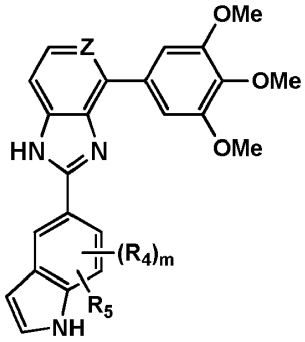
o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

En una realización, un compuesto de fórmula VIII es:



3 o :

En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto de fórmula (IX)



(IX)

en donde

Z es CH o N;

R_4 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_qNHCH_3$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

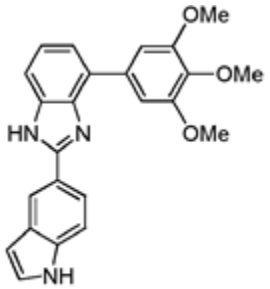
R_5 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_tNHCH_3$, $-(CH_2)_tNH_2$, $-(CH_2)_tN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, o $-C(O)NH_2$;

m es un número entero entre 1 y 4;

t y **q** son independientemente números enteros entre 0 y 5;

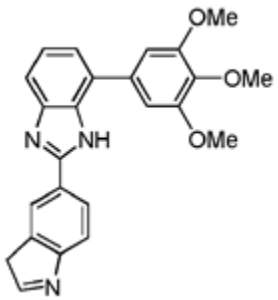
o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

En una realización, un compuesto de fórmula IX es:

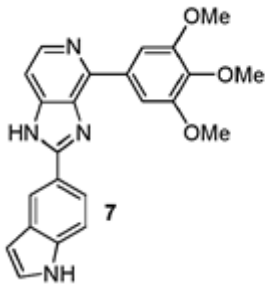


4

o

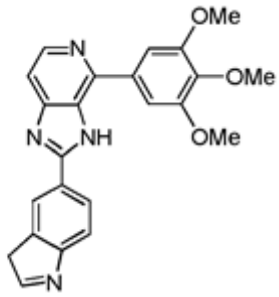


; o

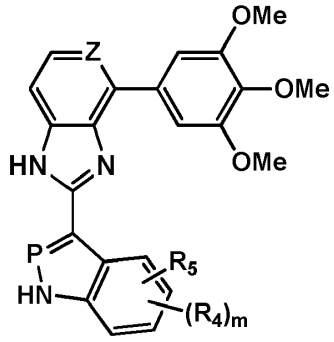


7

o



En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto de fórmula (X)



(X)

en donde

Z es CH o N;

P es CH o N;

R_4 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_qNHCH_3$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

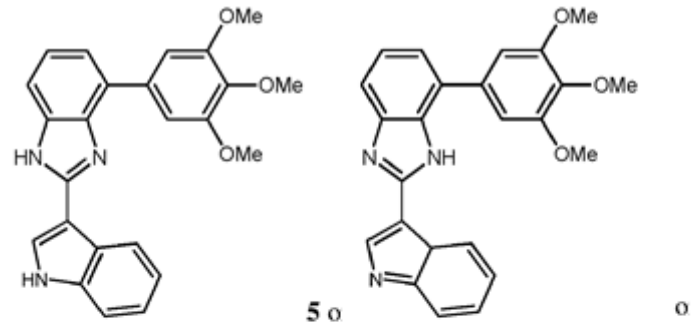
R_5 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_tNHCH_3$,
$-(CH_2)_tNH_2$, $-(CH_2)_tN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, o $-C(O)NH_2$;

m es un número entero entre 1 y 4;

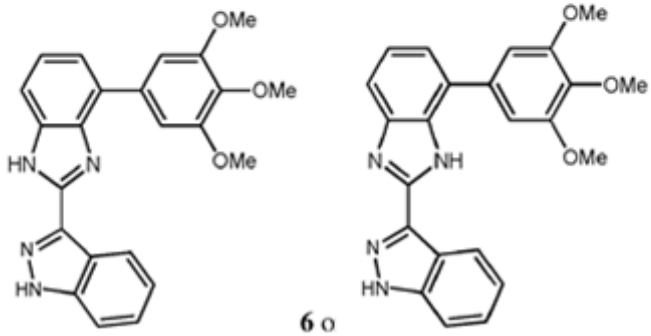
t y **q** son independientemente números enteros entre 0 y 5;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

En una realización, un compuesto de fórmula X es:

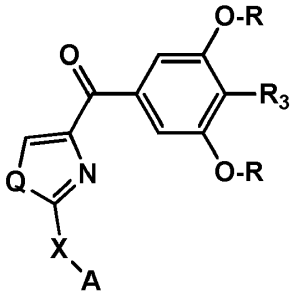


5 o o



6 o

En la presente memoria también se describen compuestos de fórmula (XI)



(XI)

en donde

Q es S, NH u O;

X es un enlace o NH;

A es arilo con un anillo único, anillos fusionados o múltiples o sistemas de anillos (hetero)cíclicos sustituidos o no sustituidos, incluyendo N-heterociclos saturados e insaturados, S-heterociclos saturados e insaturados, y O-heterociclos saturados e insaturados, hidrocarburos cíclicos saturados o insaturados, heterociclos mixtos saturados o insaturados, hidrocarburos C_1 a C_{30} alifáticos de cadena lineal o ramificada;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

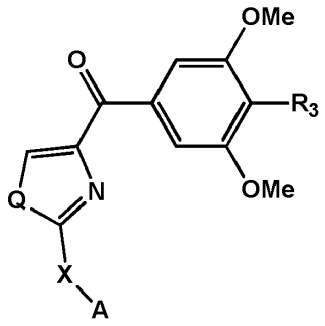
R es hidrógeno, alquilo C_1 a C_5 lineal o ramificado; alquenilo C_1 a C_5 lineal o ramificado, $(CH_2)_lPh$, arilo, $(CH_2)_lNHCH_3$, $-(CH_2)_lNH_2$, $-(CH_2)_lN(CH_3)_2$, C(O)alquilo, $C(O)CF_3$, $-(CH_2)_lOMe$, $-(CH_2)_lOH$ haloalquilo;

R_3 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH2, hidroxilo, $-O(CH_2)_oNHCH_3$, $-O(CH_2)_oNH_2$, $-O(CH_2)_oN(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_oOMe$, $-O(CH_2)_oOH$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, o $-C(O)NH_2$;

i, l, y **o** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

o un metabolito, isómero, *N*-óxido, profármaco, hidrato, producto farmacéutico, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, tautómero, o una combinación de los mismos.

En la presente memoria se describen además compuestos de fórmula (XII)



(XII)

en donde

Q es S, NH u O;

X es un enlace o NH;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o

una combinación de los mismos;

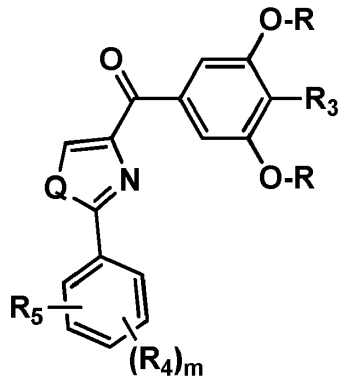
R_3 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH2, hidroxilo, $-O(CH_2)_oNHCH_3$, $-O(CH_2)_oNH_2$, $-O(CH_2)_oN(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_oOMe$, $-O(CH_2)_oOH$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H o $-C(O)NH_2$;

i y **o** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

o un metabolito, hidrato, isómero, *N*-óxido, profármaco, producto farmacéutico, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, tautómero, o una combinación de los mismos.

En una realización, de fórmula **XII,** R_3 es diferente de OMe.

En la presente memoria se describen además compuestos de fórmula (XIII)



(XIII)

en donde

Q es S, NH u O;

R es hidrógeno, alquilo C_1 a C_5 lineal o ramificado; alquenilo C_1 a C_5 lineal o ramificado, $(CH_2)_iPh$, arilo, $(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, C(O)alquilo, $C(O)CF_3$, $-(CH_2)_iOMe$, $-(CH_2)_iOH$ o haloalquilo;

R_3 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH2, hidroxilo, $-O(CH_2)_oNHCH_3$, $-O(CH_2)_oNH_2$, $-O(CH_2)_oN(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_oOMe$, $-O(CH_2)_oOH$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, o $-C(O)NH_2$;

R_4 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_qNHCH_3$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

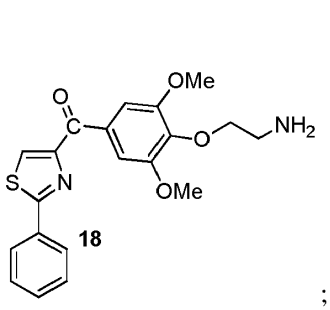
R_5 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_tNHCH_3$,
$-(CH_2)_tNH_2$, $-(CH_2)_tN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, haloalquilo, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, o $-C(O)NH_2$;

m es un número entero entre 1 y 4;

l, o, t y **q** son independientemente números enteros entre 0 y 5;

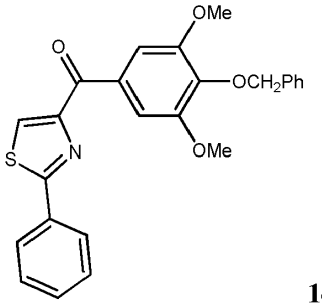
o un metabolito, hidrato, isómero, *N*-óxido, profármaco, producto farmacéutico, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, tautómero, o una combinación de los mismos.

En una realización, un compuesto de fórmula XIII es:

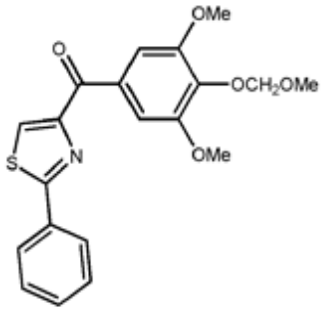


18

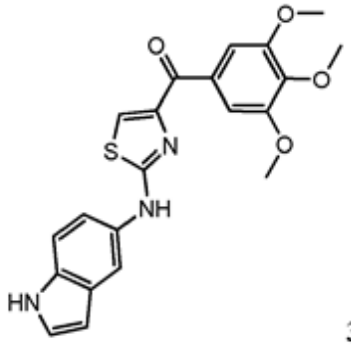
;



14;

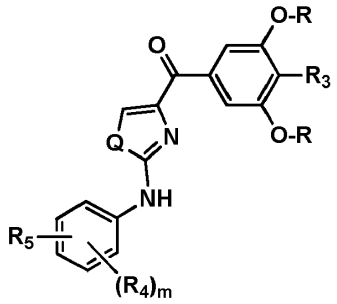


15; o



33.

En la presente memoria se describen además compuestos de fórmula (XIV)



(XIV)

en donde

Q es S, NH u O;

R es hidrógeno, alquilo C_1 a C_5 lineal o ramificado, alquenilo C_1 a C_5 lineal o ramificado, $(CH_2)_lPh$, arilo, $(CH_2)_lNHCH_3$, $-(CH_2)_lNH_2$, $-(CH_2)_lN(CH_3)_2$, C(O)alquilo, $C(O)CF_3$, $-(CH_2)_lOMe$, $-(CH_2)_lOH$, o haloalquilo;

R_3 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH2, hidroxilo, $-O(CH_2)_oNHCH_3$, $-O(CH_2)_oNH_2$, $-O(CH_2)_oN(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_oOMe$, $-O(CH_2)_oOH$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, o $-C(O)NH_2$;

R_4 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_qNHCH_3$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_5 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_tNHCH_3$, $-(CH_2)_tNH_2$, $-(CH_2)_tN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, o $-C(O)NH_2$;

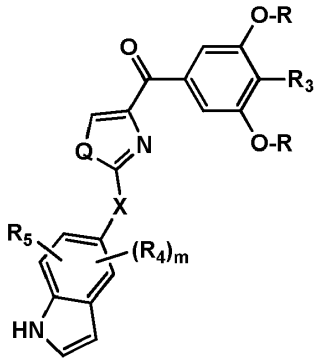
m es un número entero entre 1 y 4;

l, o, t y **q** son independientemente números enteros entre 0 y 5;

o un metabolito, hidrato, producto farmacéutico, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, tautómero, o una

combinación de los mismos.

En la presente memoria también se describen compuestos de fórmula (XV)



(XV)

en donde

Q es S, NH u O;

X es un enlace o NH;

R es hidrógeno, alquilo C_1 a C_5 lineal o ramificado, alquenilo C_1 a C_5 lineal o ramificado, $(CH_2)_lPh$, arilo, $(CH_2)_lNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_lN(CH_3)_2$, C(O)alquilo, $C(O)CF_3$, $-(CH_2)_lOMe$, $-(CH_2)_lOH$, o haloalquilo;

R_3 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH2, hidroxilo, $-O(CH_2)_oNHCH_3$, $-O(CH_2)_oNH_2$, $-O(CH_2)_oN(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_oOMe$, $-O(CH_2)_oOH$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, o $-C(O)NH_2$;

R_4 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_qNHCH_3$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$, o una combinación de los mismos;

R_5 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_tNHCH_3$,
$-(CH_2)_tNH_2$, $-(CH_2)_tN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H o $-C(O)NH_2$;

m es un número entero entre 1 y 4;

l, o, t y **q** son independientemente números enteros entre 0 y 5;

o un metabolito, hidrato, isómero, *N*-óxido, profármaco, producto farmacéutico, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, tautómero, o una combinación de los mismos.

En una realización de fórmula **XI, XIII, XIV** y **XV,** O-R es diferente de R_3.

En una realización, los compuestos de fórmula **XI-XV** poseen el grupo **R_3** en la posición *para* del anillo benzoilo. Se encontró que la introducción de diferentes grupos funcionales en la posición *para* del anillo benzoilo formará probablemente interacciones más fuertes con Cys-241 en la subunidad β de la tubulina (Figura 5), y así se incrementa la potencia de la inhibición de la polimerización de la tubulina. Además, la modificación del anillo benzoilo dio lugar a una mejor comprensión del mecanismo de desmetilación metabólico potencial. Se introdujeron tanto grupos hidrófobos (OBn **14,** OMOM **15**) como hidrófilos ($OCH_2CH_2NH_2$, **18**) como se muestra en la Figura 3.

Otra estrategia proviene de la hipótesis de que, si se introducía un grupo alquilante en la posición *para* del anillo benzoilo, este puede formar un enlace covalente irreversible con el grupo mercapto de Cys-241 en el dominio de unión de la colchicina e inducir bloqueos mitóticos irreversibles. Un mecanismo bien descrito para inhibir el ensamblaje de los microtúbulos es la unión de fármacos que son moléculas pequeñas a la tubulina a través de interacción covalente con un residuo amino de la tubulina. Bai *et al.* [Bai, R.; Covell, D. G.; Pei, X. F.; Ewell, J. B.; Nguyen, N. Y.; Brossi, A.; Hamel, E., Mapping the binding site of colchicinoids on beta-tubulin. 2-Chloroacetyl-2-demethylthiocolchicine covalently reacts predominantly with cysteine 239 and secondarily with cysteine 354. *J Biol Chem* **2000**, *275(51)*, 40443-52.] reportaron que los análogos 2- y 3-cloroacetilo de la dimetiltiocolchicina se unen irreversiblemente al sitio de unión de la colchicina principalmente con Cys-241 y previenen que los agentes de unión de colchicina se unan al mismo sitio. La interacción covalente del tiocianato de 2,4-diclorobencilo (Figura 5) con la tubulina ocurre en múltiples

residuos de cisteína, especialmente Cys-241 de β-tubulina [Bai, R. L.; Lin, C. M.; Nguyen, N. Y.; Liu, T. Y.; Hamel, E., Identification of the cysteine residue of beta-tubulin alkylated by the antimitotic agent 2,4-dichlorobenzyl thiocianate, facilitated by separation of the protein subunits of tubulin by hydrophobic column chromatography. *Biochemistry* **1989**, *28(13)*, 5606-12]. La formación del enlace covalente entre la tubulina y el resto 2,4-diclorobencil mercaptano pareció ser reversible. El 2-fluoro-1-metoxi-4-(pentafluorofenil-sulfonamido)benceno (T138067, Figura 5) se une irreversiblemente a la β-tubulina por el grupo tiol de la Cys-241 que desplaza el átomo F en *para*. Reclutó dímeros de tubulina no modificados en grandes agregados amorfos, y así deplecionó rápidamente el conjunto de tubulina disponibles para la formación de microtúbulos [Shan, B.; Medina, J. C.; Santha, E.; Frankmoelle, W. P.; Chou, T. C.; Learned, R. M.; Narbut, M. R.; Stott, D.; Wu, P.; Jaen, J. C.; Rosen, T.; Timmermans, P. B.; Beckmann, H., Selective, covalent modification of beta-tubulin residue Cys-239 by T138067, an antitumor agent with in vivo efficacy against multidrug-resistant tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **1999**, *96(10)*, 5686-91].

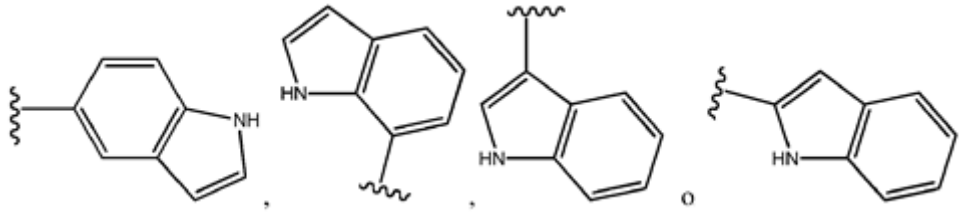
En una realización, los compuestos descritos introducen un grupo funcional alquilante para formar un enlace covalente o aumentar la interacción entre Cys-241 y el anillo benzoilo de los compuestos de esta invención. Así, también se sintetizaron y ensayaron el análogo cloroacético (**12**) y trifluoroacetato (**13**) en la Figura 3.

En una realización, **A** de fórmula **I** y **XI** es un arilo con un anillo único, anillos fusionados o múltiples o sistemas de anillos (hetero)cíclicos sustituidos o no sustituidos, incluyendo N-heterociclos saturados e insaturados, S-heterociclos saturados e insaturados, y O-heterociclos saturados e insaturados, hidrocarburos cíclicos saturados o insaturados, heterociclos mixtos saturados o insaturados, hidrocarburos C_1 a C_{30} alifáticos de cadena lineal o ramificada.

En una realización, el grupo **A** es furanilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, indolilo, indazolilo, piridinilo, fenilo, bifenilo, trifenilo, difenilmetano, adamantan-ilo, fluoren-ilo sustituido o no sustituido, u otros análogos heterocíclicos tales como, p. ej., pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, pirrolizinilo, indolilo, isoquinolinilo, quinolinilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolizinilo, cinolinilo, quinalolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, furanilo, pirilio, benzodioxolilo, tiranilo, tietanilo, tetrahidrotiofen-ilo, ditiolanilo, tetrahidrotiopiranilo, tiofen-ilo, tiepinilo, tianaftenilo, oxatiolanilo, morfolinilo, tioxanilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, y oxadiaziolilo.

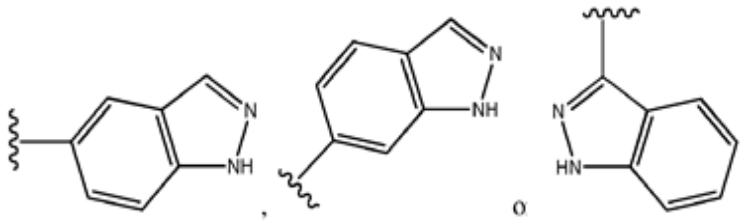
Tal y como se usa en la presente memoria, "hidrocarburos cíclicos saturados o insaturados" pueden ser cualquiera de dichos hidrocarburos cíclicos, incluyendo, pero no limitado a, fenilo, bifenilo, trifenilo, naftilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, ciclodienilo, fluoreno, adamantano, etc.; "N-heterociclos saturados o insaturados" pueden ser cualquiera de dichos heterociclos que contienen N, incluyendo, pero no limitado a, aza- y diaza-cicloalquilos, tales como aziridinilo, azetidinilo, diazatidinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, y azocanilo, pirrolilo, pirazolilo, imidazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazinilo, tetrazinilo, pirrolizinilo, indolilo, indazolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, indazolilo, quinolizinilo, cinolinilo, quinalolinilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, etc.; "O-heterociclos saturados o insaturados" pueden ser cualquiera de dichos heterociclos que contienen O incluyendo, pero no limitado a, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dioxanilo, furanilo, pirilio, benzofuranilo, benzodioxolilo, etc.; "S-heterociclos saturados o insaturados" pueden ser cualquiera de dichos heterociclos que contienen S, incluyendo, pero no limitado a, tiranilo, tietanilo, tetrahidrotiofen-ilo, ditiolanilo, tetrahidrotiopiranilo, tiofen-ilo, tiepinilo, tianaftenilo, etc.; "heterociclos mixtos saturados o insaturados" pueden ser cualquier heterociclo que contiene dos o más heteroátomos S, N, u O, incluyendo, pero no limitado a, oxatiolanilo, morfolinilo, tioxanilo, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiaziolilo, etc.

En una realización, **A** de fórmula **II-VII** y **XII** es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido. En otra realización, **A** de fórmula **I, II-VII, XI** y **XII** es fenilo sustituido o no sustituido. En otra realización, **A** de fórmula **I, II-VII, XI** y **XII** es indolilo sustituido o no sustituido. En otra realización, el indolilo es 3-indolilo, 4-indolilo o 5-indolilo sustituido o no sustituido. En otra realización, el grupo **A** es 3-indolilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo **A** es 3-indolilo no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo **A** es 5-indolilo no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo **A** es 5-indolilo sustituido. En otra realización, el indolilo está sustituido o no sustituido seleccionado de las siguientes estructuras:



En otra realización, **A** de fórmula **I, II-VII, XI** y **XII** es indazolilo sustituido o no sustituido. En otra realización, el indazolilo es 3-indazolilo, 4-indazolilo o 5-indazolilo sustituido o no sustituido. En otra realización, el grupo **A** es 3-indazolilo sustituido o no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo **A** es 3-indazolilo no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo **A** es 5-indazolilo no sustituido. En determinadas realizaciones, el grupo **A** es 5-indazolilo

sustituido. En otra realización, el indazolilo está sustituido o no sustituido seleccionado de las siguientes estructuras:



En una realización, los sustituyentes opcionales de **A** de fórmula **I, II-VII, XI** y **XII** incluyen no sustituido, o uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes. En otra realización, los sustituyentes son iguales. En otra realización, los sustituyentes son diferentes. Los sustituyentes únicos pueden estar presentes en las posiciones *orto, meta,* o *para*. En algunas realizaciones, cuando están presentes dos o más sustituyentes, uno de ellos está en la posición *para*.

En otras realizaciones, los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$, NO_2 o una combinación de los mismos. En otra realización, **A** no está sustituido. En otra realización, **A** está sustituido con O-alquilo. En otra realización, **A** está sustituido con O-haloalquilo. En otra realización, **A** está sustituido con halógeno. En otra realización, **A** está sustituido con NO_2. En otra realización, **A** está sustituido con haloalquilo. En otra realización, **A** está sustituido con CF_3. En otra realización, **A** está sustituido con CN. En otra realización, **A** está sustituido con $-CH_2CN$. En otra realización, **A** está sustituido con NH_2. En otra realización, **A** está sustituido con hidroxilo. En otra realización, **A** está sustituido con $-(CH_2)_iNHCH_3$. En otra realización, **A** está sustituido con $-(CH_2)_iNH_2$. En otra realización, **A** está sustituido con $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$. En otra realización, **A** está sustituido con $-OC(O)CF_3$. En otra realización, **A** está sustituido con $-SO_2$-arilo. En otra realización, **A** está sustituido con alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado. En otra realización, **A** está sustituido con alquilamino. En otra realización, **A** está sustituido con aminoalquilo. En otra realización, **A** está sustituido con $-OCH_2Ph$. En otra realización, **A** está sustituido con -NHCO-alquilo. En otra realización, **A** está sustituido con COOH. En otra realización, **A** está sustituido con -C(O)Ph. En otra realización, **A** está sustituido con C(O)O-alquilo. En otra realización, **A** está sustituido con C(O)H. En otra realización, **A** está sustituido con $-C(O)NH_2$.

En una realización, **i** es un número entero entre 0 y 5. En otra realización, **i** es 0. En otra realización, **i** es 1. En otra realización, **i** es 2. En otra realización, **i** es 3. En otra realización, **i** es 4. En otra realización, **i** es 5.

En una realización, **Z** de fórmula **I-III** y **VI-X** es CH o N. En otra realización, **Z** es CH. En otra realización, **Z** es N.

En una realización, **P** de fórmula **X** es CH o N. En otra realización, **P** es CH. En otra realización, **P** es N.

En una realización, **Q** de fórmula **I, II, VI, XI, XII** y **XIII** es S, O o NH. En otra realización, **Q** es S. En otra realización, **Q** es O. En otra realización, **Q** es NH.

En una realización, **X** de fórmula **XI** y **XV** es un enlace o NH. En otra realización, **X** es un enlace. En otra realización, **X** es NH.

En una realización, $\mathbf{R_1}$ de fórmula **I-V** es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O-(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_j$N-ftalamida. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es hidrógeno. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es O-alquilo. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es O-haloalquilo. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es halógeno. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es haloalquilo. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es CF_3. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es CN. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es NO_2. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es $-CH_2CN$. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es NH_2. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es hidroxilo. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es COOH. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es C(O)H. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es NHCO-alquilo. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es $-O(CH_2)_jOCH_3$. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es $-O(CH_2)_jOH$. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es $-O(CH_2)_jNHCH_3$. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es $-O(CH_2)_jNH_2$. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es $-O-(CH_2)_jN(CH_3)_2$. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es $-OC(O)CF_3$. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es $-OC(O)CH_2Cl$. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es $-OCH_2Ph$. En otra realización, $\mathbf{R_1}$ es o $-O(CH_2)_j$N-ftalamida.

En una realización, **j** es un número entero entre 0 y 5. En otra realización, **j** es 0. En otra realización, **j** es 1. En otra realización, **j** es 2. En otra realización, **j** es 3. En otra realización, **j** es 4. En otra realización, **j** es 5.

En una realización, **n** es un número entero entre 1 y 4. En otra realización, **n** es 1. En otra realización, **n** es 2, en otra realización, **n** es 3. En otra realización, **n** es 4.

En una realización, $\mathbf{R_2}$ de fórmula **I-VI** es O-alquilo, O-haloalquilo, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O-(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_j$N-ftalamida. En las realizaciones de uso médico de la invención, $\mathbf{R_2}$

también puede ser hidrógeno o F. En otra realización, **R_2** es O-alquilo. En otra realización, **R_2** es O-haloalquilo. En otra realización, **R_2** es halógeno. En otra realización, **R_2** es haloalquilo. En otra realización, **R_2** es CF_3. En otra realización, **R_2** es CN. En otra realización, **R_2** es NO_2. En otra realización, **R_2** es $-CH_2CN$. En otra realización, **R_2** es NH_2. En otra realización, **R_2** es hidroxilo. En otra realización, **R_1** es COOH. En otra realización, **R_2** es C(O)H. En otra realización, **R_2** es NHCO-alquilo. En otra realización, **R_2** es $-O(CH_2)_kOCH_3$. En otra realización, **R_2** es $-O(CH_2)_kOH$. En otra realización, **R_2** es $-O(CH_2)_kNHCH_3$. En otra realización, **R_2** es $-O(CH_2)_kNH_2$. En otra realización, **R_2** es $-O-(CH_2)_kN(CH_3)_2$. En otra realización, **R_2** es $-OC(O)CF_3$. En otra realización, **R_2** es $-OC(O)CH_2Cl$. En otra realización, **R_2** es $-OCH_2Ph$. En otra realización, **R_2** es o $-O(CH_2)_kN$-ftalamida.

En una realización, al menos uno de **R_1** y **R_2** de fórmula **I-V** no es hidrógeno.

En una realización, **k** es un número entero entre 0 y 5. En otra realización, **k** es 0. En otra realización, **k** es 1. En otra realización, **k** es 2. En otra realización, **k** es 3. En otra realización, **k** es 4. En otra realización, **k** es 5.

En una realización, **R_3** de fórmula **XI-XV** es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-O(CH_2)_oNHCH_3$, $-O(CH_2)_oNH_2$, $-O(CH_2)_oN(CH_3)_2$, $-O(CH_2)_oOMe$, $-O(CH_2)_oOH$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, haloalquilo, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, o $-C(O)NH_2$. En otra realización, **R_3** es hidrógeno. En otra realización, **R_3** es O-alquilo. En otra realización, **R_3** es O-haloalquilo. En otra realización, **R_3** es halógeno. En otra realización, **R_3** es NO_2. En otra realización, **R_3** es haloalquilo. En otra realización, **R_3** es CF_3. En otra realización, **R_3** es CN. En otra realización, **R_3** es $-CH_2CN$. En otra realización, **R_3** es NH_2. En otra realización, **R_3** es hidroxilo. En otra realización, **R_3** es $-O(CH_2)_oNHCH_3$. En otra realización, **R_3** es $-O(CH_2)_oNH_2$. En otra realización, **R_3** es $-O(CH_2)_oN(CH_3)_2$. En otra realización, **R_3** es $-O(CH_2)_oOMe$. En otra realización, **R_3** es $-O(CH_2)_oOH$. En otra realización, **R_3** es $-OC(O)CF_3$. En otra realización, **R_3** es
$-SO_2$-arilo. En otra realización, **R_3** es alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado. En otra realización, **R_3** es haloalquilo. En otra realización, **R_3** es alquilamino. En otra realización, **R_3** es aminoalquilo. En otra realización, **R_3** es $-OCH_2Ph$. En otra realización, **R_3** es -NHCO-alquilo. En otra realización, **R_3** es COOH. En otra realización, **R_3** es -C(O)Ph. En otra realización, **R_3** es C(O)O-alquilo. En otra realización, **R_3** es C(O)H. En otra realización, **R_3** es $-C(O)NH_2$.

En una realización, **o** es un número entero entre 0 y 5. En otra realización, **o** es 0. En otra realización, **o** es 1. En otra realización, **o** es 2. En otra realización, **o** es 3. En otra realización, **o** es 4. En otra realización, **o** es 5. En una realización, **R_4** de fórmula **VIII-X** y **XIII-XV** es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_qNHCH_3$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos. En otra realización, **R_4** es hidrógeno. En otra realización, **R_4** es O-alquilo. En otra realización, **R_4** es O-haloalquilo. En otra realización, **R_4** es halógeno. En otra realización, **R_4** es NO_2. En otra realización, **R_4** es haloalquilo. En otra realización, **R_4** es CF_3. En otra realización, **R_4** es CN. En otra realización, **R_4** es $-CH_2CN$. En otra realización, **R_4** es NH_2. En otra realización, **R_4** es hidroxilo. En otra realización, **R_4** es $-(CH_2)_qNHCH_3$. En otra realización, **R_4** es $-(CH_2)_qNH_2$. En otra realización, **R_4** es $-(CH_2)_qN(CH_3)_2$. En otra realización, **R_4** es $-OC(O)CF_3$. En otra realización, **R_4** es $-SO_2$-arilo. En otra realización, **R_4** es alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado. En otra realización, **R_4** es alquilamino. En otra realización, **R_4** es aminoalquilo. En otra realización, **R_4** es $-OCH_2Ph$. En otra realización, **R_4** es -NHCO-alquilo. En otra realización, **R_4** es COOH. En otra realización, **R_4** es -C(O)Ph. En otra realización, **R_4** es C(O)O-alquilo. En otra realización, **R_4** es C(O)H. En otra realización, **R_4** es $-C(O)NH_2$.

En una realización, **q** es un número entero entre 0 y 5. En otra realización, **q** es 0. En otra realización, **q** es 1. En otra realización, **q** es 2. En otra realización, **q** es 3. En otra realización, **q** es 4. En otra realización, **q** es 5. En una realización, **m** es un número entero entre 1 y 4. En otra realización, **m** es 1. En otra realización, **m** es 2. En otra realización, **m** es 3. En otra realización, **m** es 4.

En una realización, **R_5** de fórmula **VIII-X** y **XIII-XV** es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_qNHCH_3$, $-(CH_2)_qNH_2$, $-(CH_2)_qN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, o $-C(O)NH_2$. En otra realización, **R_5** es hidrógeno. En otra realización, **R_5** es O-alquilo. En otra realización, **R_5** es O-haloalquilo. En otra realización, **R_5** es halógeno. En otra realización, **R_5** es NO_2. En otra realización, **R_5** es haloalquilo. En otra realización, **R_5** es CF_3. En otra realización, **R_5** es CN. En otra realización, **R_5** es $-CH_2CN$. En otra realización, **R_5** es NH_2. En otra realización, **R_5** es hidroxilo. En otra realización, **R_5** es $-(CH_2)_tNHCH_3$. En otra realización, **R_5** es $-(CH_2)_tNH_2$. En otra realización, **R_5** es $-(CH_2)_tN(CH_3)_2$. En otra realización, **R_5** es $-OC(O)CF_3$. En otra realización, **R_5** es $-SO_2$-arilo. En otra realización, **R_5** es alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado. En otra realización, **R_5** es alquilamino. En otra realización, **R_5** es aminoalquilo. En otra realización, **R_5** es $-OCH_2Ph$. En otra realización, **R_5** es -NHCO-alquilo. En otra realización, **R_5** es COOH. En otra realización, **R_5** es -C(O)Ph. En otra realización, **R_5** es C(O)O-alquilo. En otra realización, **R_5** es C(O)H. En otra realización, **R_5** es $-C(O)NH_2$.

En una realización, **t** es un número entero entre 0 y 5. En otra realización, **t** es 0. En otra realización, **t** es 1. En otra realización, **t** es 2. En otra realización, **t** es 3. En otra realización, **t** es 4. En otra realización, **t** es 5.

En una realización, **R** de fórmula **XI**, **XIII-XV** es **R** es hidrógeno, alquilo C_1 a C_5 lineal o ramificado; alquenilo C_1 a C_5

lineal o ramificado, $(CH_2)_lPh$, arilo, $(CH_2)_lNHCH_3$, $-(CH_2)_lNH_2$, $-(CH_2)_1N(CH_3)_2$, C(O)alquilo, $C(O)CF_3$, $-(CH_2)_lOMe$, $-(CH_2)_lOH$, o haloalquilo. En otra realización, **R** es hidrógeno. En otra realización, **R** es alquilo C_1 a C_5 lineal o ramificado. En otra realización, **R** es alquenilo C_1 a C_5 lineal o ramificado. En otra realización, **R** es $(CH_2)_lPhe$. En otra realización, **R** es arilo. En otra realización, **R** es $(CH_2)_lNHCH_3$. En otra realización, **R** es $-(CH_2)_lNH_2$. En otra realización, **R** es $-(CH_2)_lN(CH_3)_2$. En otra realización, **R** es C(O)alquilo. En otra realización, **R** es $C(O)CF_3$. En otra realización, **R** es $-(CH_2)_lOMe$. En otra realización, **R** es $-(CH_2)_lOH$. En otra realización, **R** es haloalquilo.

En una realización, **l** es un número entero entre 0 y 5. En otra realización, **l** es 0. En otra realización, **l** es 1. En otra realización, **l** es 2. En otra realización, **l** es 3. En otra realización, **l** es 4. En otra realización, **l** es 5.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "alquilo" puede ser cualquier grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contiene hasta aproximadamente 30 carbonos a menos que se especifique otra cosa. En otra realización, el alquilo es un alquilo C_1-C_5. En otra realización, el alquilo es un alquilo C_2-C_5. En otra realización, el alquilo es un alquilo C_1-C_7. El grupo alquilo puede ser un único sustituyente o puede ser un componente de un sustituyente mayor, tal como en un alcoxi, haloalquilo, arilalquilo, alquilamino, dialquilamino, alquilamido, alquilurea, etc. Los grupos alquilo preferidos son metilo, etilo, y propilo, y así halometilo, dihalometilo, trihalometilo, haloetilo, dihaloetilo, trihaloetilo, halopropilo, dihalopropilo, trihalopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, arilmetilo, ariletilo, arilpropilo, metilamino, etilamino, propilamino, dimetilamino, dietilamino, metilamido, acetamido, propilamido, halometilamido, haloetilamido, halopropilamido, metil-urea, etil-urea, propil-urea, etc.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "arilo" se refiere a cualquier sustituyente de anillo aromático que está unido directamente al miembro o miembros R^1 o R^2 del anillo. El grupo arilo puede ser un único sustituyente, o el grupo arilo puede ser un componente de un sustituyente mayor, tal como en un arilalquilo, arilamino, arilamido, etc. Los grupos arilo ejemplares incluyen, sin limitación, fenilo, tolilo, xililo, furanilo, naftilo, piridinilo, pirimidinilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, tiazolilo, oxazolilo, isooxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, tiofen-ilo, pirrolilo, fenilmetilo, feniletilo, fenilamino, fenilamido, etc.

Tal y como se usa en la presente memoria, el término "aminoalquilo" se refiere a un grupo amina sustituido con un grupo alquilo como se ha definido anteriormente. Aminoalquilo se refiere a monoalquilamina, dialquilamina o trialquilamina. Los ejemplos no limitativos de grupos aminoalquilo son $-N(Me)_2$, -NHMe, $-NH_3$.

Un grupo "haloalquilo" se refiere, en otra realización, a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente, que está sustituido con uno o más átomos de halógeno, p. ej., con F, Cl, Br o I. Los ejemplos no limitativos de grupos haloalquilo son CF_3, CF_2CF_3, CH_2CF_3.

En una realización, esta invención proporciona un compuesto de esta invención o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o combinaciones de los mismos. En otra realización, esta invención proporciona una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto de esta invención. En otra realización, esta invención proporciona un hidrato del compuesto de esta invención. En otra realización, esta invención proporciona un isómero óptico del compuesto de esta invención. En otra realización, esta invención proporciona un *N*-óxido del compuesto de esta invención. En otra realización, esta invención proporciona un polimorfo del compuesto de esta invención. En otra realización, esta invención proporciona una composición que comprende un compuesto de esta invención, como se describe en la presente memoria, o, en otra realización, una combinación de una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, o polimorfo del compuesto de esta invención.

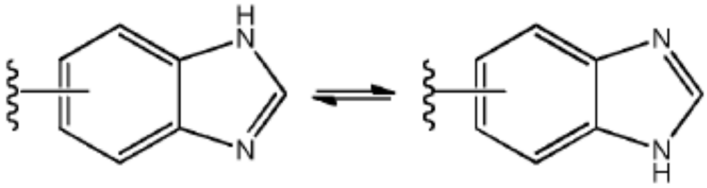
Los compuestos de la presente invención también pueden estar en la forma de un hidrato, lo que significa que el compuesto incluye además una cantidad estequiométrica o no estequiométrica de agua unida por fuerzas intermoleculares no covalentes.

Los compuestos de la presente invención pueden existir en la forma de uno o más de los posibles tautómeros y dependiendo de las condiciones particulares puede ser posible separar algunos o todos los tautómeros en entidades individuales y distintas. Debe entenderse que todos los posibles tautómeros, incluyendo todos los tautómeros adicionales enol y ceto y/o los isómeros ópticos están abarcados por el presente documento. Por ejemplo, se incluyen los siguientes tautómeros, pero no están limitados a estos.

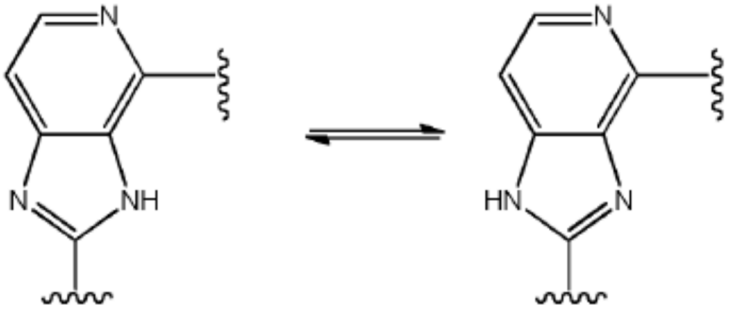
Tautomerización del anillo imidazol

Tautómeros del anillo indazol

Tautómeros del anillo bencimidazol



Tautómeros del anillo piridino-imidazol



Los tautómeros son tautómeros que se interconvierten libremente, no mezclas no resueltas. Los imidazoles, tiazol y otros sistemas de anillos de esta invención son tautomerizables.

La invención incluye "sales farmacéuticamente aceptables" de los compuestos de esta invención, que pueden producirse, por reacción de un compuesto de esta invención con un ácido o base. Determinados compuestos, particularmente aquellos que poseen grupos ácidos o básicos, también pueden estar en la forma de una sal, preferiblemente una sal farmacéuticamente aceptable. El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o de otra forma. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y semejantes, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxílico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, ácido salicílico, *N*-acetilcisteína y semejantes. Otras sales son conocidas para los expertos en la técnica y pueden adaptarse fácilmente para su uso según la presente invención.

Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de aminas de los compuestos de esta invención pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o a partir de un ácido orgánico. En una realización, los ejemplos de sales inorgánicas de aminas son bisulfatos, boratos, bromuros, cloruros, hemisulfatos, hidrobromatos, hidrocloratos, 2-hidroxietilsulfonatos (hidroxietanosulfonatos), yodatos, yoduros, isotionatos, nitratos, persulfatos, fosfato, sulfatos, sulfamatos, sulfanilatos, ácidos sulfónicos (alquilsulfonatos, arilsulfonatos, alquilsulfonatos sustituidos con halógeno, arilsulfonatos sustituidos con halógeno), sulfonatos y tiocianatos.

En una realización, los ejemplos de sales orgánicas de aminas pueden seleccionarse de las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclicos, carboxílicos y sulfónicos de ácidos orgánicos, ejemplos de los cuales son acetatos, argininas, aspartatos, ascorbatos, adipatos, antranilatos, algenatos, carboxilatos de alcano, carboxilatos de alcano sustituidos, alginatos, bencenosulfonatos, benzoatos, bisulfatos, butiratos, bicarbonatos, bitartratos, citratos, camforatos, camforsulfonatos, ciclohexilsulfamatos, ciclopentanopropionatos, edetatos de calcio, camsilatos, carbonatos, clavulanatos, cinamatos, dicarboxilatos, digluconatos, dodecilsulfonatos, dihidrocloruros, decanoatos, enantuatos, etanosulfonatos, edetatos, edisilatos, estolatos, esilatos, fumaratos, formatos, fluoruros, galacturonatos gluconatos, glutamatos, glicolatos, glucorato, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, gluceptatos, glicolilarsanilatos, glutaratos, glutamato, heptanoatos, hexanoatos, hidroximaleatos, ácidos hidroxicarboxílicos, hexilresorcinatos, hidroxibenzoatos, hidroxinaftoatos, hidrofluoratos, lactatos, lactobionatos, lauratos, malatos, maleatos, metilenbis(beta-oxinaftoato), malonatos, mandelatos, mesilatos, metano sulfonatos, metilbromuros, metilnitratos, metilsulfonatos, maleatos de monopotasio, mucatos, monocarboxilatos, naftalensulfonatos, 2-

naftalensulfonatos, nicotinatos, nitratos, napsilatos, *N*-metilglucaminas, oxalatos, octanoatos, oleatos, pamoatos, fenilacetatos, picratos, fenilbenzoatos, pivalatos, propionatos, ftalatos, fenilacetato, pectinatos, fenilpropionatos, palmitatos, pantotenatos, poligalacturatos, piruvatos, quinatos, salicilatos, succinatos, estearatos, sulfanilato, subacetatos, tartratos, teofilinacetatos, *p*-toluensulfonatos (tosilatos), trifluoroacetatos, tereftalatos, tanatos, teoclatos, trihaloacetatos, trietiyoduro, tricarboxilatos, undecanoatos y valeratos.

En una realización, los ejemplos de sales inorgánicas de ácidos carboxílicos o hidroxilos pueden seleccionarse de amoniaco, sales de metales alcalinos que incluyen litio, sodio, potasio, cesio; metales alcalinotérreos que incluyen calcio, magnesio, aluminio; cinc, bario, colinas, amonios cuaternarios.

En otra realización, los ejemplos de sales orgánicas de ácidos carboxílicos o hidroxilo pueden seleccionarse de arginina, aminas orgánicas que incluyen aminas orgánicas alifáticas, aminas orgánicas alicíclicas, aminas orgánicas aromáticas, benzatinas, *t*-butilaminas, benetaminas (*N*-bencilfenetilamina), diciclohexilaminas, dimetilaminas, dietanolaminas, etanolaminas, etilendiaminas, hidrabaminas, imidazoles, lisinas, metilaminas, meglaminas, *N*-metil-*D*-glucaminas, *N,N'*-dibenciletilendiaminas, nicotinamidas, aminas orgánicas, ornitinas, piridinas, picolinas, piperazinas, procaína, tris(hidroximetil)metilaminas, trietilaminas, trietanolaminas, trimetilaminas, trometaminas y ureas.

El término "isómero" puede incluir isómeros ópticos y análogos, isómeros estructurales y análogos, isómeros conformacionales y análogos, y semejantes. En esta invención, el término "isómero" se refiere a isómeros ópticos.

En una realización, los compuestos de esta invención son los isómeros (*E*) puros. En otra realización, los compuestos de esta invención son los isómeros (*Z*) puros. En otra realización, los compuestos de esta invención son una mezcla de los isómeros (*E*) y (*Z*). En una realización, los compuestos de esta invención son los isómeros (*R*) puros. En otra realización, los compuestos de esta invención son los isómeros (*S*) puros. En otra realización, los compuestos de esta invención son una mezcla de los isómeros (*R*) y (*S*).

Los compuestos de la presente invención también pueden estar presentes en la forma de una mezcla racémica, que contiene cantidades sustancialmente equivalentes de estereoisómeros. En otra realización, los compuestos de la presente invención pueden prepararse o aislarse de otra manera, usando procedimientos conocidos, para obtener un estereoisómero que carece sustancialmente de su estereoisómero correspondiente (es decir, sustancialmente puro). Por sustancialmente puro, se pretende que un estereoisómero es al menos aproximadamente un 95 % puro, más preferiblemente al menos aproximadamente un 98 % puro, lo más preferiblemente al menos aproximadamente un 99 % puro.

En una realización, las sales pueden formarse por medios convencionales, tal como haciendo reaccionar la forma de base libre o de ácido libre del producto con uno o más equivalentes del ácido o base apropiado en un disolvente o medio en el que la sal es insoluble o en un disolvente tal como agua, que se elimina *in vacuo* o por liofilización o por intercambio de los iones de una sal existente por otro ion o resina de intercambio iónico adecuada.

En una realización, la invención proporciona un compuesto de esta invención o un *N*-óxido del mismo.

Se describe que los compuestos también pueden administrarse como metabolitos. En una realización, el término "metabolito" se refiere a cualquier sustancia producida a partir de otra sustancia por metabolismo o un proceso metabólico. En otra realización, los metabolitos de esta descripción incluyen M1 a M14 como se describe en el Ejemplo 6 y en las Figuras 8-11.

Así, se describe que determinados derivados que pueden tener poca o ninguna actividad farmacológica en sí mismos pueden, cuando se administran en o sobre el cuerpo, convertirse en compuestos de la presente invención que tienen la actividad deseada, por ejemplo, por escisión hidrolítica. Puede encontrarse información adicional sobre el uso de profármacos en *Prodrugs as Novel Delivery Systems*, Vol. 14, ACS Symposium Series (Higuchi y Stella); y *Bioreversible Carriers in Drug Design*, Pergamon Press (ed. E B Roche, American Pharmaceutical Association) (1987).

Los profármacos pueden producirse, por ejemplo, reemplazando funcionalidades apropiadas presentes en los compuestos descritos por determinados restos conocidos para los expertos en la técnica como pro-restos. Los ejemplos de dichos profármacos incluyen, sin limitación, el reemplazo de hidrógeno en una funcionalidad alcohol (-OH) con un alquilo C_1 a C_6 para formar un éter; y (ii) el reemplazo de hidrógeno en una funcionalidad amina secundaria con un alcanoilo C_1 a C_{10} para formar una amida.

Composición farmacéutica

Otro aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que incluye un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto según los aspectos de la presente invención. La composición farmacéutica puede contener uno o más de los compuestos de la presente invención identificados anteriormente. Típicamente, la composición farmacéutica de la presente invención incluirá un compuesto de la presente invención o su sal farmacéuticamente aceptable, así como un vehículo farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a cualquier adyuvante, vehículo, excipiente, o estabilizante adecuado, y puede estar en forma sólida o líquida tales como, comprimidos, cápsulas, polvos, disoluciones, suspensiones, o emulsiones.

Típicamente, la composición contendrá de aproximadamente el 0,01 al 99 por ciento, preferiblemente de aproximadamente el 20 al 75 por ciento de compuesto(s) activo(s), junto con los adyuvantes, vehículos y/o excipientes. Aunque las necesidades individuales pueden variar, la determinación de los rangos óptimos de las cantidades efectivas de cada componente está dentro de la experiencia en la técnica. Las dosificaciones típicas comprenden aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Las dosificaciones preferidas comprenden aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. Las dosificaciones más preferidas comprenden aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal. El régimen de tratamiento para la administración de los compuestos de la presente invención también pueden determinarlo fácilmente los expertos en la técnica. Esto es, la frecuencia de la administración y el contenido de la dosis pueden establecerse por optimización rutinaria, preferiblemente mientras se minimiza cualquier efecto secundario.

Las formas de dosificación unitaria sólidas pueden ser del tipo convencional. la forma sólida puede ser una cápsula y semejantes, tales como un tipo de gelatina habitual que contiene los compuestos de la presente invención y un vehículo, por ejemplo, lubricantes y rellenos inertes tales como, lactosa, sacarosa, o almidón de maíz. En otra realización, estos compuestos se comprimen con bases de comprimidos convencionales tales como lactosa, sacarosa, o almidón de maíz en combinación con aglutinantes como goma arábiga, almidón de maíz, o gelatina, agentes disgregantes, tales como almidón de maíz, almidón de patata, o ácido algínico, y un lubricante, como ácido esteárico o estearato de magnesio.

Los comprimidos, cápsulas, y semejantes también pueden contener un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz, o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa, o sacarina. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener, además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido tal como un aceite graso.

Pueden estar presentes diversos materiales adicionales como recubrimientos o para modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos pueden estar recubiertos con laca, azúcar, o ambos. Un jarabe puede contener, además del ingrediente activo, sacarosa como un agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un tinte, y saporífero tal como sabor a cereza o naranja.

Para la administración terapéutica oral, estos compuestos activos pueden incorporarse con excipientes y usarse en la forma de comprimidos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, y semejantes. Dichas composiciones y preparaciones deben contener al menos un 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje del compuesto en estas composiciones puede variarse, por supuesto, y puede ser convenientemente entre aproximadamente un 2 % a aproximadamente un 60 % del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en dichas composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones preferidas según la presente invención se preparan de manera que una unidad de dosificación oral contiene entre aproximadamente 1 mg y 800 mg del compuesto activo.

Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte, o con un vehículo comestible asimilable, o pueden incluirse en cápsulas de cubierta dura o blanda, o pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente con el alimento de la dieta.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones o dispersiones acuosas estériles y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el grado en el que exista una jeringabilidad fácil. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (p. ej., glicerol, propilen glicol, y polietilen glicol líquido), mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales.

Los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden administrarse en dosificaciones inyectables por disolución o suspensión de estos materiales en un diluyente fisiológicamente aceptable con un adyuvante, vehículo, o excipiente farmacéutico. Dichos adyuvantes, vehículos y/o excipientes incluyen, pero no están limitados a, líquidos estériles, tales como agua y aceites, con o sin la adición de un tensioactivo y otros componentes farmacéuticamente y fisiológicamente aceptables. Los aceites ilustrativos son aquellos con origen en el petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, o aceite mineral. En general, los vehículos líquidos preferidos son agua, disolución salina, dextrosa acuosa y disolución de azúcar relacionada, y glicoles, tales como propilen glicol o polietilen glicol, particularmente para disoluciones inyectables.

Estos compuestos activos también pueden administrarse parenteralmente. Las disoluciones o suspensiones de estos compuestos activos pueden prepararse en agua mezclados adecuadamente con un tensioactivo tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también pueden prepararse en glicerol, polietilen glicoles líquidos, y mezclas de los mismos en aceites. Los aceites ilustrativos son aquellos con origen en el petróleo, animal, vegetal, o sintético, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de soja, o aceite mineral. En general, los vehículos líquidos preferidos son agua, disolución salina, dextrosa acuosa y disolución de azúcar relacionada, y glicoles, tales como propilen glicol o polietilen glicol, particularmente para disoluciones inyectables. Bajo las condiciones habituales de almacenamiento y

uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

Para uso como aerosoles, los compuestos de la presente invención en disolución o suspensión pueden envasarse en un contenedor de aerosol presurizado junto con propelentes adecuados, por ejemplo, propelentes de hidrocarburos como propano, butano, o isobutano con adyuvantes convencionales. Los materiales de la presente invención también pueden administrarse en una forma no presurizada tal como en un nebulizador o atomizador.

En una realización, los compuestos de esta invención se administran en combinación con un agente anticanceroso. En una realización, el agente anticanceroso es un anticuerpo monoclonal. En algunas realizaciones, los anticuerpos monoclonales se usan para el diagnóstico, monitorización, o tratamiento del cáncer. En una realización, los anticuerpos monoclonales reaccionan frente a antígenos específicos en las células cancerosas. En una realización, el anticuerpo monoclonal actúa como un antagonista del receptor de la célula cancerosa. En una realización, los anticuerpos monoclonales aumentan la respuesta inmune del paciente. En una realización, los anticuerpos monoclonales actúan frente a factores de crecimiento celular, bloqueando así el crecimiento de las células cancerosas. En una realización, los anticuerpos monoclonales anticancerosos se conjugan o unen con fármacos anticancerosos, radioisótopos, otros modificadores de la respuesta biológica, otras toxinas, o una combinación de los mismos. En una realización, los anticuerpos monoclonales anticancerosos se conjugan o unen a un compuesto de esta invención como se describe en la presente memoria anteriormente.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en el tratamiento del cáncer.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran, pueden administrarse sistémicamente o, alternativamente, pueden administrarse directamente en un sitio específico donde están presentes las células cancerosas o las células precancerosas. Así, la administración puede conseguirse de una manera efectiva para administrar los compuestos o las composiciones farmacéuticas a las células cancerosas o células precancerosas. Los modos ejemplares de administración incluyen, sin limitación, administrar los compuestos o composiciones oralmente, tópicamente, transdérmicamente, parenteralmente, subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, intraocularmente, intraarterialmente, intralesionalmente, o por aplicación en membranas mucosas, tales como, las de la nariz, garganta, y tubos bronquiales.

Actividad biológica

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de varias formas de cáncer, particularmente cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de mama resistente a fármacos, ovario, cáncer de piel (p. ej., melanoma), melanoma resistente a fármacos, cáncer de pulmón, cáncer de colon, leucemia, cáncer renal, cáncer del SNC (p. ej., glioma, glioblastoma). El tratamiento de estos cánceres diferentes está apoyado por los Ejemplos en la presente memoria. Además, sobre la base de su modo de acción como inhibidores de tubulina, se podrán tratar o prevenir asimismo otras formas de cáncer después de la administración de los compuestos o composiciones de la presente invención a un paciente. Los compuestos de la presente invención preferidos disrumpen selectivamente las células cancerosas, causando la supresión de las células cancerosas, pero preferiblemente no de las células normales. Significativamente, el daño a las células normales se minimiza porque las células cancerosas son susceptibles a la disrupción en concentraciones mucho menores de los compuestos de la presente invención.

Así, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un método para destruir una célula cancerosa que incluye: proporcionar un compuesto de la presente invención y después poner en contacto una célula cancerosa con el compuesto en condiciones efectivas para destruir la célula cancerosa contactada *ex vivo* (es decir, en cultivo).

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para uso en la destrucción de una célula cancerosa *in vivo.*

Un aspecto adicional más de la presente invención se refiere a un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento o prevención de una afección cancerosa en un paciente.

Según una realización, el paciente que se va a tratar se caracteriza por la presencia de una afección precancerosa, y la administración del compuesto es efectiva para prevenir el desarrollo de la afección precancerosa en la afección cancerosa. Esto puede ocurrir mediante la destrucción de la célula precancerosa antes de o concurrente con su desarrollo adicional en un estado canceroso.

Según otra realización, el paciente que se va a tratar se caracteriza por la presencia de una afección cancerosa, y la administración del compuesto es efectiva bien para causar la regresión de la afección cancerosa o para inhibir el crecimiento de la afección cancerosa, es decir, parar su crecimiento del todo o reducir su tasa de crecimiento. Esto ocurre preferiblemente mediante la destrucción de las células cancerosas, independientemente de su localización en el cuerpo del paciente. Esto es, ya estén las células cancerosas localizadas en un sitio de tumor primario o ya hayan metastatizado las células cancerosas y hayan creado tumores secundarios en el cuerpo del paciente.

Cuando los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención son para uso en el tratamiento o

prevención de una afección cancerosa, la composición farmacéutica también puede contener, o puede administrarse conjuntamente con, otros agentes terapéuticos o régimen de tratamiento conocido actualmente o desarrollado posteriormente para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos o régimen de tratamiento incluyen, sin limitación, terapia de radiación, inmunoterapia, quimioterapia, intervención quirúrgica, y combinaciones de los mismos.

En una realización, la invención proporciona compuestos y composiciones, incluyendo cualquier realización descrita en la presente memoria, para uso en cualquiera de los tratamientos de esta invención. En una realización, el uso de un compuesto de esta invención o una composición que comprende el mismo, tendrá utilidad en la inhibición, supresión, aumento o estimulación de una respuesta deseada en un sujeto, como entenderá un experto en la técnica. En otra realización, las composiciones pueden comprender además ingredientes activos adicionales, cuya actividad es útil para la aplicación particular para la que se está administrando el compuesto de esta invención.

En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto de esta invención para uso en el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo de desarrollar o inhibición de un cáncer.

La resistencia a fármacos es la causa principal del fracaso de la quimioterapia en el cáncer. Un contribuyente importante para la resistencia a múltiples fármacos es la sobreexpresión de la glicoproteína P (P-gp). Esta proteína es una proteína transportadora clínicamente importante que pertenece a la familia del casete de unión a ATP de los transportadores de la membrana celular. Puede bombear sustratos incluyendo fármacos anticancerosos fuera de las células tumorales a través de un mecanismo dependiente de ATP.

En una realización, esta invención proporciona compuestos de esta invención para uso en: a) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición de un cáncer; b) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer de próstata; c) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer de próstata resistente a fármacos; d) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer de mama; e) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer de mama resistente a fármacos; f) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer de ovario; g) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer de ovario resistente a fármacos; h) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer de piel; i) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del melanoma; j) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del melanoma metastásico; k) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del melanoma resistente a fármacos; 1) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer de pulmón; m) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer de colon; n) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del glioma; o) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición de la leucemia; p) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del linfoma; q) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer renal; r) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer del SNC; s) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer uterino; t) el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer uterino resistente a fármacos; u) el tratamiento de un tumor o tumores resistentes a fármacos en donde dicho tumor se selecciona del grupo que consiste en tumor de cáncer de próstata, tumor de cáncer de próstata resistente a fármacos, tumor de cáncer de mama, tumor de cáncer de mama resistente a fármacos, tumor de glioma, tumor de cáncer de ovario, tumor de cáncer de ovario resistente a fármacos, tumor de cáncer de piel, tumor de melanoma, tumor de melanoma resistente a fármacos, tumor de cáncer de pulmón, tumor de cáncer de colon, tumor de leucemia, tumor de linfoma, tumor de cáncer renal, tumor de cáncer del SNC, tumor de cáncer uterino, tumor de cáncer uterino resistente a fármacos, y combinaciones de los mismos; que comprende administrar un compuesto de esta invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, o polimorfo de dicho compuesto, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización, el sujeto ha sido tratado previamente con quimioterapia, radioterapia, o terapia biológica.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición del cáncer, cáncer metastásico, tumores resistentes a fármacos, cáncer resistente a fármacos y diversas formas de cáncer. En una realización preferida, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a fármacos, cáncer de mama, cáncer de mama resistente a fármacos, cáncer de ovario, cáncer de ovario resistente a fármacos, cáncer uterino, cáncer uterino resistente a fármacos, cáncer de piel (p. ej., melanoma), melanoma resistente a fármacos, cáncer de pulmón, cáncer de colon, leucemia, linfoma, cabeza y cuello, pancreático, esofágico, cáncer renal o cáncer del SNC (p. ej., glioma, glioblastoma). El tratamiento de estos cánceres diferentes está apoyado por los Ejemplos en la presente memoria. Además, sobre la base de su modo de acción como inhibidores de tubulina, se podrán tratar o prevenir asimismo otras formas de cáncer después de la administración de los compuestos o composiciones de la presente invención a un paciente. Los compuestos de la presente invención preferidos disrumpen selectivamente las células cancerosas causando la supresión de las células cancerosas, pero preferiblemente no de las células normales. Significativamente, el daño a las células normales se minimiza porque las células cancerosas son susceptibles a la disrupción en concentraciones mucho menores de los compuestos de la presente invención.

En algunas realizaciones, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, o cualquier combinación de los mismos, para uso en el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición de un cáncer en un sujeto. En otra realización, el cáncer es carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de vejiga, tumor de cerebro, tumor del tronco cerebral, cáncer de mama, cáncer de mama resistente a fármacos, glioma, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral, ependimoma, meduloblastoma, neuroectodérmico supratentorial primitivo, tumores pineales, glioma hipotalámico, tumor carcinoide, carcinoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer del sistema nervioso central (SNC), cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer del conducto biliar extrahepático, familia de tumores de Ewing (Pnet), tumor de células germinales extracraneal, cáncer de ojo, melanoma intraocular, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor de células germinales, extragonadal, tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hipofaríngeo, carcinoma de células de islotes, cáncer laríngeo, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, cáncer de la cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, de células pequeñas, linfoma, linfoma relacionado con SIDA, sistema nervioso central (primario), linfoma, de células T cutáneo, linfoma, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin, mesotelioma maligno, melanoma, melanoma resistente a fármacos, carcinoma de células de Merkel, carcinoma escamoso metastásico, mieloma múltiple, neoplasma de células plasmáticas, micosis fungoides, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de ovario epitelial, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario con bajo potencial maligno, cáncer de ovario resistente a fármacos, cáncer pancreático, exocrino, cáncer pancreático, carcinoma de células de islotes, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer feocromocitoma, cáncer de pituitaria, neoplasma de células plasmáticas, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a fármacos, rabdomiosarcoma, cáncer rectal, cáncer renal, cáncer de células renales, cáncer de glándula salivar, síndrome de Sezary, cáncer de piel, linfoma de células T cutáneo, cáncer de piel, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel, melanoma, melanoma resistente a fármacos, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejido blando, sarcoma de tejido blando, cáncer testicular, timoma, maligno, cáncer de tiroides, cáncer uretral, cáncer uterino, cáncer uterino resistente a fármacos, sarcoma, cáncer de la infancia no habitual, cáncer vaginal, cáncer vulvar, tumor de Wilms, o cualquier combinación de los mismos. En otra realización, el sujeto ha sido tratado previamente con quimioterapia, radioterapia o terapia biológica.

En algunas realizaciones, esta invención proporciona un compuesto de la invención, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, o cualquier combinación de los mismos, para uso en el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición de un cáncer metastásico en un sujeto. En otra realización, el cáncer es carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de vejiga, tumor de cerebro, tumor del tronco cerebral, cáncer de mama, cáncer de mama resistente a fármacos, glioma, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral, ependimoma, meduloblastoma, neuroectodérmico supratentorial primitivo, tumores pineales, hipotalámico, tumor carcinoide, carcinoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer del sistema nervioso central (SNC), cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer del conducto biliar extrahepático, familia de tumores de Ewing (Pnet), tumor de células germinales extracraneal, cáncer de ojo, melanoma intraocular, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor de células germinales, extragonadal, tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hipofaríngeo, carcinoma de células de islotes, cáncer laríngeo, leucemia, linfoblástica aguda, leucemia, cáncer de la cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, de células pequeñas, linfoma, linfoma relacionado con SIDA, sistema nervioso central (primario), linfoma, de células T cutáneas, linfoma, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin, mesotelioma maligno, melanoma, melanoma resistente a fármacos, carcinoma de células de Merkel, carcinoma escamoso metastásico, mieloma múltiple, neoplasma de células plasmáticas, micosis fungoides, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de ovario epitelial, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario con bajo potencial maligno, cáncer de ovario resistente a fármacos, cáncer pancreático, exocrino, cáncer pancreático, carcinoma de células de islotes, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer feocromocitoma, cáncer de pituitaria, neoplasma de células plasmáticas, cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a fármacos, rabdomiosarcoma, cáncer rectal, cáncer renal, cáncer de células renales, cáncer de glándula salivar, síndrome de Sezary, cáncer de piel, linfoma de células T cutáneo, cáncer de piel, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel, melanoma, melanoma resistente a fármacos, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejido blando, sarcoma de tejido blando, cáncer testicular, timoma, maligno, cáncer de tiroides, cáncer uretral, cáncer uterino, cáncer uterino resistente a fármacos, sarcoma, cáncer de la infancia no habitual, cáncer vaginal, cáncer vulvar, tumor de Wilms, o cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, o cualquier combinación de los mismos, para uso en el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición de un cáncer resistente a fármacos o cáncer resistente en un sujeto. En otra realización, el cáncer es carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de vejiga, tumor de cerebro, tumor del tronco cerebral, cáncer de mama, cáncer de mama resistente a fármacos, glioma, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral, ependimoma, meduloblastoma, neuroectodérmico supratentorial primitivo, tumores pineales, glioma hipotalámico, tumor carcinoide, carcinoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer del sistema nervioso central (SNC), cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer del conducto biliar extrahepático, familia de tumores de Ewing (Pnet), tumor de células germinales extracraneal, cáncer de ojo, melanoma intraocular, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor de células germinales, extragonadal, tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hipofaríngeo, carcinoma de células de islotes, cáncer laríngeo,

leucemia, linfoblástica aguda, leucemia, cáncer de la cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, de células pequeñas, linfoma, linfoma relacionado con SIDA, sistema nervioso central (primario), linfoma, de células T cutáneas, linfoma, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin, mesotelioma maligno, melanoma, melanoma resistente a fármacos, carcinoma de células de Merkel, carcinoma escamoso metastásico, mieloma múltiple, neoplasma de células plasmáticas, micosis fungoides, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de ovario epitelial, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario con bajo potencial maligno, cáncer pancreático, exocrino, cáncer pancreático, carcinoma de células de islotes, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer feocromocitoma, cáncer de pituitaria, neoplasma de células plasmáticas, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer rectal, cáncer renal, cáncer de células renales, cáncer de glándula salivar, síndrome de Sezary, cáncer de piel, linfoma de células T cutáneo, cáncer de piel, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel, melanoma, melanoma resistente a fármacos, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejido blando, sarcoma de tejido blando, cáncer testicular, timoma, maligno, cáncer de tiroides, cáncer uretral, cáncer uterino, sarcoma, cáncer de la infancia no habitual, cáncer vaginal, cáncer vulvar, tumor de Wilms, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización, "cáncer metastásico" se refiere a un cáncer que se disemina (metastatiza) desde su sitio original a otra área del cuerpo. Prácticamente todos los cánceres tienen el potencial de diseminarse. Si se desarrollan metástasis depende de la interacción compleja de muchos factores de las células tumorales, incluyendo el tipo de cáncer, el grado de madurez (diferenciación) de las células tumorales, la localización y cuánto tiempo ha estado presente el cáncer, así como otros factores no entendidos completamente. Las metástasis se diseminan de tres formas - por extensión local desde el tumor a los tejidos circundantes, a través de la corriente sanguínea a sitios distantes o a través del sistema linfático a nódulos linfáticos cercanos o distantes. Cada clase de cáncer puede tener una ruta típica de diseminación. El tumor se denomina por el sitio primario (ej. el cáncer de mama que se ha diseminado al cerebro se denomina cáncer de mama metastásico en el cerebro).

En una realización, "cáncer resistente a fármacos" se refiere a células cancerosas que adquieren resistencia a quimioterapia. Las células cancerosas pueden adquirir resistencia a quimioterapia mediante un rango de mecanismos, incluyendo la mutación o sobreexpresión de la diana del fármaco, inactivación del fármaco, o eliminación del fármaco de la célula. Los tumores que recurren después de una respuesta inicial a quimioterapia pueden ser resistentes a múltiples fármacos (son resistentes a múltiples fármacos). En la vista convencional de la resistencia a fármacos, una o varias células en la población del tumor adquieren cambios genéticos que confieren resistencia al fármaco. Por consiguiente, las razones para la resistencia a fármacos son, *inter alia*: a) algunas de las células que no mueren por la quimioterapia mutan (cambian) y se vuelven resistentes al fármaco. Una vez se multiplican, puede haber más células resistentes que células que son sensibles a la quimioterapia; b) Amplificación génica. Una célula cancerosa puede producir cientos de copias de un gen particular. Este gen desencadena una sobreproducción de proteína que hace que el fármaco anticanceroso sea inefectivo; c) las células cancerosas pueden bombear el fármaco fuera de las célula tan rápido como este está entrando usando una molécula denominada glicoproteína p; d) las células cancerosas pueden parar de captar los fármacos porque la proteína que transporta el fármaco a través de la pared celular para de funcionar; e) las células cancerosas pueden aprender cómo reparar las roturas de ADN causadas por algunos fármacos anticancerosos; f) las células cancerosas pueden desarrollar un mecanismo que inactiva el fármaco. Un contribuyente importante para la resistencia a múltiples fármacos es la sobreexpresión de la glicoproteína P (P-gp). Esta proteína es una proteína transportadora clínicamente importante que pertenece a la familia del casete de unión a ATP de los transportadores de la membrana celular. Puede bombear sustratos incluyendo fármacos anticancerosos fuera de las células tumorales a través de un mecanismo dependiente de ATP. Así, la resistencia a los agentes anticancerosos usados en quimioterapia es la causa principal del fracaso del tratamiento en los trastornos malignos, provocando que los tumores se vuelvan resistentes. La resistencia a fármacos es la causa principal del fracaso de la quimioterapia del cáncer.

En una realización, "cáncer resistente" se refiere a cáncer resistente a fármacos como se describe en la presente memoria anteriormente. En otra realización, "cáncer resistente" se refiere a células cancerosas que adquieren resistencia a cualquier tratamiento tal como quimioterapia, radioterapia o terapia biológica.

En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto de la invención para uso en el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición de un cáncer en un sujeto, en donde el sujeto ha sido tratado previamente con quimioterapia, radioterapia o terapia biológica.

En una realización, "quimioterapia" se refiere al tratamiento químico para el cáncer tal como fármacos que matan a las células cancerosas directamente. Dichos fármacos se refieren como fármacos "anticancerosos" o "antineoplásicos". La terapia actual usa más de 100 fármacos para tratar el cáncer. Para curar un cáncer específico. La quimioterapia se usa para controlar el crecimiento tumoral cuando la cura no es posible; para encoger tumores antes de la cirugía o terapia de radiación; para aliviar los síntomas (tales como dolor); y para destruir las células cancerosas microscópicas que pueden estar presentes después de que el tumor conocido se elimine por cirugía (denominada terapia adyuvante). La terapia adyuvante se proporciona para prevenir una posible recurrencia del cáncer.

En una realización, "radioterapia" se refiere a rayos x de alta energía y rayos similares (tal como electrones) para tratar

una enfermedad. Muchas personas con cáncer recibirán radioterapia como parte de su tratamiento. Esta puede proporcionarse bien como radioterapia externa desde fuera del cuerpo usando rayos x o desde dentro del cuerpo como radioterapia interna. La radioterapia funciona destruyendo las células cancerosas en el área tratada. Aunque las células normales también pueden resultar dañadas por la radioterapia, habitualmente pueden repararse a sí mismas. El tratamiento con radioterapia puede curar algunos cánceres y también puede reducir la posibilidad de que el cáncer vuelva después de la cirugía. Puede usarse para reducir los síntomas del cáncer.

En una realización, "terapia biológica" se refiere a sustancias que están presentes naturalmente en el cuerpo para destruir a las células cancerosas. Hay varios tipos de tratamiento, incluyendo: anticuerpos monoclonales, inhibidores del crecimiento del cáncer, vacunas y terapia génica. La terapia biológica también se conoce como inmunoterapia.

En una realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, o una composición que comprende el mismo para uso en el tratamiento de un sujeto que padece cáncer de próstata, cáncer de próstata metastásico, cáncer de próstata resistente o cáncer de próstata resistente a fármacos en un sujeto. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En una realización, esta invención proporciona un compuesto de esta invención y/o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos o una composición que comprende el mismo para uso para suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el cáncer de próstata, cáncer de próstata metastásico, cáncer de próstata resistente o cáncer de próstata resistente a fármacos en un sujeto. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En una realización, esta invención proporciona un compuesto de esta invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, o una composición que comprende el mismo para uso en el tratamiento de un sujeto que padece cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama resistente o cáncer de mama resistente a fármacos. En otra realización, el sujeto es masculino o femenino. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En una realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, o una composición que comprende el mismo para uso para suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el cáncer de mama, cáncer de mama metastásico, cáncer de mama resistente o cáncer de mama resistente a fármacos en un sujeto. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el cáncer de ovario, cáncer de ovario metastásico, cáncer de ovario resistente o cáncer de ovario resistente a fármacos en un sujeto. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En una realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, o una composición que comprende el mismo para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo o inhibir el melanoma, melanoma metastásico, melanoma resistente o melanoma resistente a fármacos en un sujeto. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el cáncer de pulmón, cáncer de pulmón metastásico, cáncer de pulmón resistente o cáncer de pulmón resistente a fármacos. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas metastásico, cáncer de pulmón de células pequeñas resistente o cáncer de pulmón de células pequeñas resistente a fármacos. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto 5. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el cáncer de colon, cáncer de colon metastásico, cáncer de colon resistente o cáncer de colon resistente a fármacos. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir la leucemia, leucemia metastásica, leucemia resistente o leucemia resistente a fármacos. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el glioma, glioma metastásico, glioma resistente o glioma resistente a fármacos. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el linfoma, linfoma metastásico, linfoma resistente o linfoma resistente a fármacos. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto 6. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, cualquier combinación de los mismos, para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cabeza y cuello metastásico, cáncer de cabeza y cuello resistente o cáncer de cabeza y cuello resistente a fármacos. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, cualquier combinación de los mismos, para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el cáncer pancreático, cáncer pancreático metastásico, cáncer pancreático resistente o cáncer pancreático resistente a fármacos. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el cáncer esofágico, cáncer esofágico metastásico, cáncer esofágico resistente o cáncer esofágico resistente a fármacos. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el cáncer renal, cáncer renal metastásico, cáncer renal resistente o cáncer renal resistente a fármacos. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, polimorfo, o cualquier combinación de los mismos, para uso para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, retrasar la progresión, o inhibir el cáncer del SNC, cáncer del SNC metastásico, cáncer del SNC resistente o cáncer del SNC resistente a fármacos. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En algunas realizaciones, esta invención proporciona un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, o cualquier combinación de los mismos, para uso en el tratamiento, supresión, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición de un tumor o tumores cancerosos resistentes a fármacos en un sujeto. En otra realización, el cáncer es carcinoma adrenocortical, cáncer anal, cáncer de vejiga, tumor de cerebro, tumor del tronco cerebral, cáncer de mama, cáncer de mama resistente a fármacos, glioma, astrocitoma cerebelar, astrocitoma cerebral, ependimoma, meduloblastoma, neuroectodérmico supratentorial primitivo, tumores pineales, glioma hipotalámico, tumor carcinoide, carcinoma, cáncer de cuello uterino, cáncer de colon, cáncer del sistema nervioso central (SNC), cáncer endometrial, cáncer esofágico, cáncer del conducto biliar extrahepático, familia de tumores de Ewing (Pnet), tumor de células germinales extracraneal, cáncer de ojo, melanoma intraocular, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor de células germinales, extragonadal, tumor trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hipofaríngeo, carcinoma de células de islotes, cáncer laríngeo, leucemia, leucemia linfoblástica aguda, cáncer de la cavidad oral, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, de células pequeñas, linfoma, linfoma relacionado con SIDA, sistema nervioso central (primario), linfoma, de células T cutáneas, linfoma, enfermedad de Hodgkin, enfermedad no de Hodgkin, mesotelioma maligno, melanoma, melanoma resistente a fármacos, carcinoma de células de Merkel, carcinoma escamoso metastásico, mieloma múltiple, neoplasma de células plasmáticas, micosis fungoides, síndrome mielodisplásico, trastornos mieloproliferativos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer orofaríngeo, osteosarcoma, cáncer de ovario, cáncer de ovario epitelial, tumor de células germinales de ovario, tumor de ovario con bajo potencial maligno, cáncer pancreático, exocrino, cáncer pancreático, carcinoma de células de islotes, cáncer del seno paranasal y de la cavidad nasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer feocromocitoma, cáncer de pituitaria, neoplasma de células plasmáticas, cáncer de próstata, rabdomiosarcoma, cáncer rectal, cáncer renal, cáncer de células renales, cáncer de glándula salivar, síndrome de Sezary, cáncer de piel, linfoma de células T cutáneo, cáncer de piel, sarcoma de Kaposi, cáncer de piel, melanoma, melanoma resistente a fármacos, cáncer del intestino delgado, sarcoma de tejido blando, sarcoma de tejido blando, cáncer testicular, timoma, maligno, cáncer de tiroides, cáncer uretral, cáncer uterino, sarcoma, cáncer de la infancia no habitual, cáncer vaginal, cáncer vulvar, tumor de Wilms, o cualquier combinación de los mismos. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, el tumor es tumor de cáncer de próstata. En otra realización, el tumor es un tumor de cáncer de próstata resistente a múltiples fármacos (MDR). En otra realización, el tumor es tumor de cáncer de ovario. En otra realización más, el tumor es un tumor de cáncer de ovario resistente a múltiples fármacos (MDR). En otra realización, el tumor es tumor de cáncer uterino. En otra realización más, el tumor es un tumor de cáncer uterino resistente a múltiples fármacos (MDR). En otra realización, el tumor es un tumor de melanoma. En otra realización, el tumor es un tumor de melanoma resistente a fármacos. En otra realización, el tumor es un tumor de melanoma resistente a múltiples fármacos (MDR). En otra realización, el tumor es un tumor de cáncer de pulmón. En otra realización más, el tumor es un tumor de cáncer de colon. En otra realización, el tumor es un tumor de cáncer de mama. En otra realización, el tumor es un tumor de cáncer de mama resistente a fármacos. En otra realización, el tumor es un tumor de glioma. En otra realización, el tumor es un tumor de leucemia.

En una realización, esta invención está dirigida a un método para destruir una célula cancerosa que comprende: proporcionar un compuesto de esta invención y poner en contacto la célula cancerosa con el compuesto bajo condiciones efectivas para destruir la célula cancerosa contactada *ex vivo* (es decir, en cultivo). En otra realización, esta invención está dirigida a un compuesto de esta invención para uso en la destrucción de una célula cancerosa *in vivo*. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**. En otra realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a fármacos, cáncer de mama, cáncer de mama resistente a fármacos, cáncer de ovario, cáncer de ovario resistente a fármacos, cáncer de piel, melanoma, melanoma resistente a fármacos, cáncer de pulmón, cáncer de colon, leucemia, glioma, cáncer renal, cáncer del SNC, cáncer uterino, cáncer uterino resistente a fármacos, y combinaciones de los mismos.

En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, o cualquier combinación de los mismos, para uso en la inhibición, prevención, o ralentización del progreso de la vascularización de un tumor en un sujeto que tiene cáncer. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En una realización, esta invención está dirigida a un compuesto de la invención, o su sal farmacéuticamente aceptable,

polimorfo, hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, o cualquier combinación de los mismos, para uso en la inhibición, prevención, o ralentización del progreso de la vascularización de un tumor metastásico en un sujeto que tiene cáncer. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En otra realización, el tumor se selecciona del grupo que consiste en tumor de cáncer de próstata, tumor de cáncer de próstata resistente a fármacos, tumor de cáncer de mama, tumor de cáncer de mama resistente a fármacos, tumor de glioma, tumor de cáncer de ovario, tumor de cáncer de ovario resistente a fármacos, tumor de cáncer de piel, tumor de melanoma, tumor de melanoma resistente a fármacos, tumor de cáncer de pulmón, tumor de cáncer de colon, tumor de linfoma, tumor de cáncer renal, tumor de cáncer del SNC, tumor de cáncer uterino, tumor de cáncer uterino resistente a fármacos, y combinaciones de los mismos.

Un aspecto más adicional de la presente invención se refiere a un compuesto de la invención para uso en el tratamiento o prevención de una afección cancerosa en un paciente.

Según una realización, el paciente que se va a tratar se caracteriza por la presencia de una afección precancerosa, y la administración del compuesto es efectiva para prevenir el desarrollo de la afección precancerosa en la afección cancerosa. Esto puede ocurrir mediante la destrucción de la célula precancerosa antes de o concurrente con su desarrollo adicional en un estado canceroso.

Según otra realización, el paciente que se va a tratar se caracteriza por la presencia de una afección cancerosa, y la administración del compuesto es efectiva bien para causar la regresión de la afección cancerosa o para inhibir el crecimiento de la afección cancerosa, es decir, parar su crecimiento del todo o reducir su tasa de crecimiento. Esto ocurre preferiblemente mediante la destrucción de las células cancerosas, independientemente de su localización en el cuerpo del paciente. Esto es, ya estén las células cancerosas localizadas en un sitio de tumor primario o ya hayan metastatizado las células cancerosas y hayan creado tumores secundarios en el cuerpo del paciente,

Tal y como se usa en la presente memoria, sujeto o paciente se refiere a cualquier paciente mamífero, incluyendo, sin limitación, seres humanos y otros primates, perros, gatos, caballos, vacas, ovejas, cerdos, ratas, ratones, y otros roedores. En una realización, el sujeto es un ser humano. En una realización, el sujeto es masculino. En otra realización, el sujeto es femenino. En algunas realizaciones, los métodos como se describen en la presente memoria pueden ser útiles para tratar bien machos o hembras.

Cuando los compuestos de la presente invención se administran, pueden administrarse sistémicamente o, alternativamente, pueden administrarse directamente en un sitio específico donde están presentes las células cancerosas o las células precancerosas. Así, la administración puede conseguirse de cualquier manera efectiva para administrar los compuestos o las composiciones farmacéuticas a las células cancerosas o células precancerosas. Los modos ejemplares de administración incluyen, sin limitación, administrar los compuestos o composiciones oralmente, tópicamente, transdérmicamente, parenteralmente, subcutáneamente, intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente, por instilación intranasal, por instilación intracavitaria o intravesical, intraocularmente, intraarterialmente, intralesionalmente, o por aplicación en membranas mucosas, tales como, las de la nariz, garganta, y tubos bronquiales.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento o prevención de diversas formas de cáncer, particularmente cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a fármacos, cáncer de mama, cáncer de mama resistente a fármacos, cáncer de ovario, cáncer de ovario resistente a fármacos, cáncer de piel (p. ej., melanoma), melanoma resistente a fármacos, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma, leucemia, linfoma, cáncer renal, cáncer uterino, cáncer uterino resistente a fármacos, y cáncer del SNC (p. ej., glioma, glioblastoma).. Además, sobre la base de su modo de acción como inhibidores de tubulina, se podrán tratar o prevenir asimismo otras formas de cáncer después de la administración de los compuestos o composiciones de la presente invención a un paciente. Los compuestos de la presente invención preferidos disrumpen selectivamente las células cancerosas, causando la supresión de las células cancerosas, pero preferiblemente no de las células normales. Significativamente, el daño a las células normales se minimiza porque las células cancerosas son susceptibles a la disrupción en concentraciones mucho menores de los compuestos de la presente invención.

Los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento, reducción de la gravedad, reducción del riesgo, o inhibición de un cáncer, cáncer metastásico, cáncer resistente o cáncer resistente a fármacos. En otra realización, el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de mama resistente a fármacos, cáncer de ovario, cáncer de piel (p. ej., melanoma), melanoma resistente a fármacos, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma, leucemia, linfoma, cabeza y cuello, pancreático, esofágico, cáncer renal, cáncer uterino o cáncer del SNC, o combinaciones de los mismos. El tratamiento de estos diferentes cánceres está apoyado por los Ejemplos en la presente memoria. Además, sobre la base de su modo de acción como inhibidores de tubulina, se podrán tratar o prevenir asimismo otras formas de cáncer después de la administración de los compuestos o composiciones de la presente invención a un paciente. Los compuestos de la presente invención preferidos disrumpen selectivamente las células cancerosas, causando la supresión de las células cancerosas, pero preferiblemente no de las células normales. Significativamente, el daño a las células normales se minimiza porque las células cancerosas son susceptibles a la disrupción en

concentraciones mucho menores de los compuestos de la presente invención. En una realización, el compuesto es un compuesto de fórmula **II-X**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **4**. En una realización, el compuesto es el compuesto **5**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **6**. En otra realización, el compuesto es el compuesto **7**.

En una realización, el compuesto se administra en combinación con un agente anticanceroso mediante la administración de los compuestos como se describen en la presente memoria, solos o en combinación con otros agentes. En una realización, el compuesto se administra en combinación con otra terapia anticancerosa (tal como radioterapia, quimioterapia, terapia biológica).

Cuando los compuestos o composiciones farmacéuticas de la presente invención se administran para tratar, suprimir, reducir la gravedad, reducir el riesgo, o inhibir una afección cancerosa, la composición farmacéutica también puede contener, o puede administrarse conjuntamente con, otros agentes terapéuticos o régimen de tratamiento conocido actualmente o desarrollado posteriormente para el tratamiento de diversos tipos de cáncer. Los ejemplos de otros agentes terapéuticos o régimen de tratamiento incluyen, sin limitación, terapia de radiación, inmunoterapia, quimioterapia, intervención quirúrgica, y combinaciones de los mismos.

Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar más completamente las realizaciones de la invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

Síntesis de los compuestos de fórmula I (Figura 2)

Materiales. Todos los reactivos se adquirieron en Sigma-Aldrich Chemical Co., Fisher Scientific (Pittsburgh, PA), AK Scientific (Mountain View, CA), Oakwood Products (West Columbia, SC), etc. y se usaron sin más purificación. Las reacciones sensibles a la humedad se llevaron a cabo bajo una atmósfera de argón. Se realizó cromatografía en capa fina (TLC) rutinaria en Uniplates con fondo de aluminio. (Analtech, Newark, DE). Los puntos de fusión se midieron con un aparato de punto de fusión Fisher-Johns (no corregido). Los espectros de RMN se obtuvieron en un espectrómetro Bruker AX 300 (Billerica, MA) o espectrómetro Varian Inova-500. Los desplazamientos químicos se reportan como partes por millón (ppm) respecto al TMS en $CDCl_3$. Los datos espectrales de masa se recogieron en un instrumento de electropulverización/trampa de iones Bruker ESQUIRE en modos iónicos positivos y negativos. Los análisis experimentales fueron realizados por Atlantic Microlab Inc., (Norcross, GA). A no ser que se especifique, todos los compuestos ensayados presentan una pureza > 95 % establecida mediante análisis de combustión.

Procedimiento general para la preparación de los compuestos **3-7** (Figura 2): Diferentes aldehídos, 3-bromobenceno-12-diamina (3 mmoles), ácido *p*-toluensulfónico (0,3 mmoles), y 15 mL de EtOH se pusieron a reflujo durante 24 h bajo una atmósfera de argón. El disolvente se eliminó, se añadieron 25 mL de agua, y la mezcla se extrajo con EtOAc (3 x 50 mL). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre $MgSO_4$, se filtraron y se concentraron *in vacuo.* El residuo se purificó por cromatografía flash para proporcionar el 4-bromo-2-sustutido-1*H*-benzo[*d*]imidazol deseado.

Los bromuros correspondientes obtenidos en la última etapa (1 eq), ácido 3,4,5-trimetoxifenilborónico (1 eq), THF (3 ml) / agua (0,3 ml) disolución de carbonato de sodio (2 eq), y tetraquistrifenil fosfinapaladio (0,1 eq) se pusieron a reflujo toda la noche. Después de añadir agua a una mezcla de reacción, se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se concentró *in vacuo.* El residuo se purificó por cromatografía flash para proporcionar los compuestos benzoimidazol con anillo "D" fusionado deseados **3-6** o el compuesto imidazo[4,5-c]piridina **7** (Figura 2).

2-Fenil-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**3**). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,78, 3,93 (s, s, 6H), 3,91, 3,98 (s, s, 3H), 6,10, 6,82 (s, s, 2H), 7,29-8,08 (m, 8H), 9,70, 9,84 (s, br, 1H). MS (ESI) *m*/*z* 359,1 $[M-H]^-$, 361,4 $[M+H]^+$. Anal. ($C_{22}H_{20}N_2O_3$) C, H, N.

2-(1*H*-Indol-3-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1H-benzo[*d*]imidazol (**4**). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 3,76, 3,97 (s, s, 3H), 3,90, 3,97 (s, s, 6H), 6,96-7,62 (m, H), 7,62, 7,72 (s, s, 2H), 8,16, 8,42 (s, br, 1H), 8,58, 8,66 (d, d, 1H), 11,57, 11,64 (s, s, 1H), 12,16, 12,60 (s, s, 1H). MS (ESI) *m*/*z* 398,1 $[M-H]^-$, 400,3 $[M+H]^+$. Anal. ($C_{24}H_{21}N_3O_3$) C, H, N.

2-(1*H*-Indol-5-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol (**5**). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 3,73, 3,87 (s, s, 6H), 3,75, 3,92 (s, s, 3H), 5,70, 5,75 (s,s, 2H), 6,32, 6,49 (s, s, 1H), 6,54, 6,85 (d, d, 1H), 7,22-7,65 (m, 4H), 8,01, 8,42 (br, s, 2H), 11,09, 11,37 (s, s, 1H), 12,36, 12,84 (s, s, 1H). MS (ESI) *m*/*z* 398,1 $[M-H]^-$, 400,1 $[M+H]^+$. Anal. ($C_{24}H_{21}N_3O_3$) C, H, N.

3-(4-(3,4,5-Trimetoxifenil)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1*H*-indazol (**6**). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 3,76 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 6,65 (s, 1H), 6,93 (t, 1H), 7,34-7,34 (m, 2H), 7,45-7,57 (m, 4H), 7,63 (s, 2H), 7,70 (d, 1H), 8,75 (d, 1H), 12,96 (s, 1H), 13,77 (s, 1H). MS (ESI) *m*/*z* 399,1 $[M-H]^-$, 401,3 $[M+H]^+$. Anal. ($C_{23}H_{20}N_4O_3$) C, H, N.

2-(1*H*-Indol-5-il)-4-(3,4,5-trimetoxifenil)-1*H*-imidazo[4,5-*c*]piridina (**7**). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 3,77 (s, 3H), 3,96 (s, 6H), 6,61 (s, 1H), 7,46-7,48 (m, 2H), 7,59 (d, 1H), 8,08 (dd, 1H), 8,36 (d, 1H), 8,41 (s, 2H), 8,49 (s, 1H), 11,44(s, 1H), 13,26 (s, 1H). MS (ESI) *m*/*z* 399,0 $[M-H]^-$, 401,3 $[M+H]^+$. Anal. ($C_{23}H_{20}N_4O_3$) C, H, N.

Ejemplo 2

Síntesis de los compuestos de fórmula XI (Figura 3)

(4-Hidroxi-3,5-dimetoxifenil)(2-feniltiazol-4-il)metanona (**11**). Los intermedios **8-10** se prepararon a partir de benzonitrilo y cisteína siguiendo el mismo procedimiento que el descrito en Lu, Y.; Li, C. M.; Wang, Z.; Ross, C. R., 2nd; Chen, J.; Dalton, J. T.; Li, W.; Miller, D. D. Discovery of 4-substituted methoxybenzoyl-aryl-thiazole as novel anticancer agents: synthesis, biological evaluation, and structure-activity relationships. *J Med Chem* **2009**, *52(6)*, 1701-11. El compuesto **10**[[un compuesto molde "SMART" (metoxibenzoil-aril-tiazol sustituido en 4)] (500 mg, 1,4 mmoles) se disolvió en CH_2Cl_2 (50 mL) a RT bajo protección de argón. Se añadió $AlCl_3$ anhidro (374 mg, 2,8 mmoles), y la mezcla de reacción se agitó durante 12 h. La reacción se paró con H_2O (30 mL), la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 20 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Mg_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. El compuesto **11** (410 mg, 85,9 % de rendimiento) se obtuvo después de purificación en columna flash usando un sistema de hexanos-EtOAc. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 4,00 (s, 6H), 6,02 (s, 1H), 7,47-7,48 (m, 3H), 7,91 (s, 2H), 8,01-8,03 (m, 2H), 8,27 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* 339,9 $[M-H]^-$, 364,1 $[M+Na]^+$. Anal. ($C_{18}H_{15}NO_4S$) C, H, N.

2-Cloroacetato de 2,6-dimetoxi-4-(2-feniltiazol-4-carbonil)fenilo (**12**). A 0 °C, se añadió cloruro de 2-cloroacetilo (100 mg, 0,9 mmoles) a una disolución de **11** (100 mg, 0,29 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 mL). Después, se cargó trietilamina (44 mg, 0,44 mmoles) en la mezcla y se agitó hasta que desapareció el material de partida en TLC. La mezcla de reacción se paró con H_2O (10 mL), la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Mg_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. El compuesto **12** (99 mg, 81,7 % de rendimiento) se obtuvo después de purificación en columna flash usando un sistema de hexanos-EtOAc. P.F. 147-148 °C. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,92 (s, 6H), 4,42 (s, 2H), 7,47-7,49 (m, 3H), 7,82 (s, 2H), 8,00-8,02 (m, 2H), 8,32 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* 418,1 $[M-H]^-$. Anal. ($C_{20}H_{16}ClNO_5S$) C, H, N.

2,2,2-Trifluoroacetato de 2,6-dimetoxi-4-(2-feniltiazol-4-carbonil)fenilo (**13**). A 0 °C, se añadió anhídrido de trifluoroacetilo (189 mg, 0,9 mmoles) a una disolución de **11** (100 mg, 0,29 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 mL). Después, se cargó DMAP (54 mg, 0,44 mmoles) en la mezcla y se agitó a RT hasta que desapareció el material de partida en TLC. La mezcla de reacción se paró con H_2O (10 mL), la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Mg_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. El compuesto **13** (89 mg, 70,2 % de rendimiento) se obtuvo después de purificación en columna flash usando un sistema de hexanos-EtOAc. P. f. 151-153 °C. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,94 (s, 6H), 7,48-7,49 (m, 3H), 7,84 (s, 2H), 8,00-8,02 (m, 2H), 8,34 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* 438,1 $[M+H]^+$. Anal. ($C_{20}H_{164}F_3NO_5S$) C, H, N.

(4-(Benciloxi)-3,5-dimetoxifenil)(2-feniltiazol-4-il)metanona (**14**). Bajo una atmósfera de argón, se añadieron carbonato de potasio (49 mg, 0,352 mmoles) y bromuro de bencilo (33 mg, 0,194 mmoles) a una disolución de **11** (60 mg, 0,176 mmoles) en 10 mL de DMF seco. La mezcla se agitó durante 1 h a 100 °C y después se transfirió a agua (10 mL). El compuesto **14** se extrajo con EtOAc, se lavó con agua destilada, se secó sobre sulfato de magnesio, y se concentró en vacío usando un evaporador giratorio. El producto aceitoso crudo se purificó por columna flash y se obtuvo un sólido blanco **14** (51 mg). Rendimiento = 67,2 %. P. f. 119-120 °C. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,92 (s, 6H), 5,15 (s, 2H), 7,29-7,37 (m, 3H), 7,48-7,51 (m, 5H), 7,79 (s, 2H), 8,01-8,02 (m, 2H), 8,28 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* 432,1 $[M+H]^+$. Anal. ($C_{25}H_{21}NO_4S$) C, H, N.

(3,5-Dimetoxi-4-(metoximetoxi)fenil)(2-feniltiazol-4-il)metanona (**15**). A 0 °C, se añadió MOMCl (27 mg, 0,33 mmoles) a una disolución de **11** (75 mg, 0,22 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 mL). Después, se cargó base de Hunig (57 mg, 0,44 mmoles) en la mezcla y se agitó a RT hasta que desapareció el material de partida en TLC. La mezcla de reacción se paró con H_2O (10 mL), la fase orgánica se separó, y la fase acuosa se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 10 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Mg_2SO_4, se filtraron, y se concentraron a sequedad bajo presión reducida. El compuesto **15** (83 mg, 98,0 % de rendimiento) se obtuvo como cristales amarillos después de purificación en columna flash usando un sistema de hexanos-EtOAc. P. f. 103-104 °C. ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,62 (s, 3H), 3,95 (s, 6H), 5,26 (s, 2H), 7,47-7,49 (m, 3H), 7,80 (s, 2H), 8,01-8,03 (m, 2H), 8,28 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* 408,1 $[M+Na]^+$. Anal. ($C_{20}H_{19}NO_5S$) C, H, N.

2-(2-(2,6-Dimetoxi-4-(2-feniltiazol-4-carbonil)fenoxi)etil)isoindolina-1,3-diona (**17**). A una disolución de **11** (200 mg, 0,59 mmoles) y 2-(2-bromoetil)isoindolina-1,3-diona (223 mg, 0,88 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió K_2CO_3 (97 mg, 0,7 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó a 120 °C durante toda la noche. Después, la mezcla de reacción se paró en agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener 132 mg del producto deseado puro **17**. Rendimiento = 43,5 %. P. f. 148-150 °C. ^{1}H RMN ($CDCl_3$) 3,71 (s, 6H), 4,14 (t, 2H, *J*=5,5 Hz), 4,41 (t, 2H, *J*=5,5 Hz), 7,49-7,51 (m, 3H), 7,70 (s, 2H), 7,75 (q, 2H, *J*=3,0 Hz), 7,91 (q, 2H, *J*=3,0 Hz), 8,01-8,03 (m, 2H), 8,27 (s, 1H). MS (ESI) *m/z* 537,1 $[M+Na]^+$. Anal. ($C_{28}H_{22}N_2O_6S$) C, H, N.

(4-(2-Aminoetil)-3,5-dimetoxifenil)(2-feniltiazol-4-il)metanona (**18**). A una disolución de **11** (23 mg, 0,07 mmoles) y (2-bromoetil)carbamato de *terc*-butilo (23 mg, 0,1 mmoles) en DMF (2,5 ml) se añadió Cs_2CO_3 (46 mg, 0,2 mmoles) y la

mezcla de reacción se agitó durante 3 días a RT hasta que la TLC mostró que la reacción había finalizado. Después, la mezcla de reacción se paró en agua enfiada en hielo y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se concentró y se purificó adicionalmente por cromatografía en columna para obtener 22 mg del producto deseado puro (2-(2,6-dimetoxi-4-(2-feniltiazol-4-carbonil)fenoxi)etil)carbamato de *terc*-butilo **16**. Rendimiento = 65,1 %. MS (ESI) *m*/*z* 483,9 [M-H]$^-$, 485,1 [M+H]$^+$. El compuesto **16** protegido con Boc se añadió a una disolución de HCl en dioxano (4M) y se agitó durante toda la noche. El precipitado se recogió y se lavó con dietil éter para rendir las sales de HCl de **18**. ^{1}H RMN (Acetona-d_6): 3,09-3,13 (q, 2H, *J*=5,5 Hz), 3,79 (br, 2H), 3,90 (s, 6H), 4,17 (t, 2H, *J*=5,5 Hz), 7,55-7,58 (m, 3H), 7,66 (s, 2H), 8,02-8,04 (m, 2H), 8,68 (s, 1H). MS (ESI) *m*/*z* 385,1 [M+H]$^+$. Anal. ($C_{20}H_{20}N_2O_3S$) C, H, N.

Ejemplo 3

Síntesis de los compuestos fenil-amino-tiazol/imidazol (Figura 4)

N-Fenil-1*H*-imidazol-2-amina (**21**). A 0 °C, a una disolución del amino-acetaldehído dietil acetal (2,66 g, 20 mmoles) en una mezcla de dietil éter/hexano (20 mL, 1:1) se añadió BrCN (2,11 g, 20 mmoles) en pequeñas partes. La mezcla de reacción se agitó a RT toda la noche. El sólido se retiró por filtración y se lavó con éter. El filtrado combinado se concentró. La purificación por cromatografía en columna flash (gel de sílice, eluyendo con diclorometano a metanol al 5 % en diclorometano, gradiente) rindió *N*-(2,2-dietoxietil)carbodiimida **19**. ^{1}H RMN 500 MHz ($CDCl_3$): 1,23 (t, 6H, *J*=7,0 Hz), 3,16 (t, 2H, *J*=6,0 Hz), 3,56 (dt, 2H), 3,64 (br, s, 1H), 3,73 (dt, 2H), 4,58 (t, *J*=5,0 Hz, 1H). MS (ESI) *m*/*z* 156,8 [M-H]$^-$, 180,9 [M+Na]$^+$. Se disolvió anilina (1,66 g, 17,8 mmoles) en etanol (50 mL), y se añadió gota a gota una disolución de **19** (2,82 g, 17,8 mmoles) en 5 mL de dietil éter. Se añadió entonces ácido metanosulfónico (1,71 g, 17,8 mmoles), y la mezcla se puso a reflujo durante 24 h. La mezcla de reacción se vertió en NaOH (0,5 M) y se extrajo con CH_2Cl_2. El secado con $MgSO_4$ y la concentración *in vacuo* rindieron un producto que se sometió a cromatografía flash para proporcionar el intermedio guanidina **20** (3,3 g, 73,8 %). La guanidina (3g, 12 mmoles) se disolvió en HCl (5 mL, 6 M) a 0 °C y después se agitó durante 2 h. Después de haberse consumido el material de partida, se añadió NaOH (al 25 %) hasta que se formó un precipitado (pH 14). Esta mezcla se agitó durante 30 min. La reacción se vertió entonces en NaOH (0,5 M), se extrajo con CH_2Cl_2, se secó, y se concentró. La cromatografía flash rindió **21** (1,16 g, 61 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 6,68 (s, 2H), 6,75 (m, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,34 (m, 2H), 8,58 (s, 1H). MS (ESI) *m*/*z* 157,6 [M-H]$^-$, 160,0 [M + H]$^+$.

3,4,5-Trimetoxi-*N*-fenil-*N*-(1-(fenilsulfonil)-1*H*-imidazol-2-il)benzamida (**22**). A una disolución de *N*-fenil-1*H*-imidazol-2-amina **21** (40 mg, 0,25 mmoles) en CH_2Cl_2 (10 mL) se añadió cloruro de bencenosulfonilo (441 mg, 2,5 mmoles) y trietilamina (252 mg, 2,5 mmoles). La mezcla de reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se paró con NH_4Cl sat. y se extrajo con CH_2Cl_2. El secado con $MgSO_4$ y la concentración *in vacuo* rindieron un producto que se sometió a cromatografía flash para proporcionar el intermedio protegido bencenosulfonilo (79 mg, 72 %). Este intermedio se disolvió en THF y se enfrió hasta -78 °C, y después, se cargó *t*-BuLi (1,7M) bajo Ar_2. Después de agitar durante una hora, se añadió cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (47 mg, 0,26 mmoles) y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl (Sat.) y se extrajo con acetato de etilo. El secado con $MgSO_4$ y la concentración *in vacuo* rindieron un producto crudo que se purificó por cromatografía flash para proporcionar **22** (35 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,78 (s, 6H), 3,87 (s, 3H), 6,91 (s, 2H), 6,97 (s, 1H), 7,18 (m, 2H), 7,20 (d, 1H), 7,25 (m, 2H), 7,38 (m, 2H), 7,40 (d, 1H), 7,54 (br, 1H), 7,59 (t, 2H). MS (ESI) *m*/*z* 491,9 [M-H]$^-$, 516,1 [M + Na]$^+$.

N-(1*H*-imidazol-2-il)-3,4,5-trimetoxi-*N*-fenilbenzamida (**23**). A una disolución de *N*-fenil-1*H*-imidazol-2-amina **21** (900 mg, 5,66 mmoles) en dioxano y agua (30 mL, 3:1) se añadió Boc_2O (2,68 g, 12,3 mmoles) y NaOH (0,6 g, 15 mmoles) y se agitó durante 4 hs. La mezcla se concentró *in vacuo* y el residuo se purificó por cromatografía flash para obtener el intermedio protegido con Boc. Este intermedio (130 mg, 0,502 mmoles) se disolvió en THF y se enfrió hasta -78 °C, y después se cargó *t*-BuLi (0,65 mL, 1,7M, 1,1 mmoles) bajo Ar_2. Después de agitar durante una hora, se añadió cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoilo (116 mg, 0,502 mmoles) y se agitó toda la noche. La mezcla de reacción se vertió en NH_4Cl (Sat.) y se extrajo con acetato de etilo. El secado con $MgSO_4$ y la concentración *in vacuo* rindieron un producto que se purificó por cromatografía flash para proporcionar **23** (35 %). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,65 (s, 6H), 3,79 (s, 3H), 6,56 (s, 2H), 6,90 (m, 2H), 7,27-7,39 (m, 5H), 11,17 (br, 1H). MS (ESI) *m*/*z* 351,8 [M-H]$^-$, 376,3 [M + Na]$^+$.

N-Fenil-4-tritil-1*H*-imidazol-2-amina (**24**) y *N*-fenil-1-tritil-1*H*-imidazol-2-amina (**25**). A una disolución de *N*-fenil-1*H*-imidazol-2-amina **21** (159 mg, 10 mmoles) en trietilamina y CH_2Cl_2 agitando bajo una atmósfera inerte a 0 °C, se añadió (clorometanotriil)tribenceno (5 eq). La disolución se dejó calentar hasta RT y se agitó hasta la compleción por TLC. La mezcla de reacción se concentró entonces *in vacuo,* se paró con bicarbonato de sodio acuoso saturado y se extrajo con acetato de etilo. Después, se secó con sulfato de magnesio, y se concentró *in vacuo.* El residuo resultante se purificó por cromatografía flash para proporcionar dos productos protegidos diferentes. **24**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 6,0 (s, 1H), 6,75 (m, 1H), 7,29-7,62 (m, 19H), 8,65 (s, 1H), 10,62 (s, 1H). MS (ESI) *m*/*z* 399,9 [M-H]$^-$, 403,1 [M+H]$^+$. **25**: ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 6,08 (s, 1H), 6,41 (s, 1H), 6,85 (s, 1H), 7,13-7,52 (m, 20H), 8,65 (s, 1H), 10,62 (s, 1H). MS (ESI) *m*/*z* 399,8 [M-H]$^-$, 402,8 [M+H]$^+$.

(2-(Fenilamino)-1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (**26**). A una disolución de *N*-fenil-1-tritil-1*H*-imidazol-2-amina **25** (116 mg, 0,289 mmoles) en THF (10 mL) agitando bajo una atmósfera inerte a -78 °C, se añadió *t*-BuLi (0,34 mL, 1,7M, 0,58 mmoles) y cloruro de trimetoxibenzoilo (66,5 mg, 0,289 mmoles). La mezcla de reacción se hizo reaccionar durante toda la noche, después se paró con NH_4Cl (Sat.) y se extrajo con acetato de etilo. El secado

con $MgSO_4$ y la concentración *in vacuo* rindieron un producto crudo que se purificó por cromatografía flash para proporcionar **26** (75 mg, 43,7 %). ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 3,71, (s, 3H), 3,78 (s, 6H), 5,87 (s, 1H), 6,94 (s, 2H), 7,18-7,58 (m, 21H). MS (ESI) *m/z* 594,2 $[M-H]^-$, 596,3 $[M+H]^+$.

(2-(Fenilamino)-1H-imidazol-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (**27**). Se disolvió (2-(fenilamino)-1-tritil-1*H*-imidazol-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona en una disolución de HCl en dietil éter (2M) y se agitó toda la noche. Se añadió entonces disolución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla de reacción se extrajo tres veces con éter. Las capas orgánicas combinadas se secaron (sulfato de sodio), se filtraron y se concentraron *in vacuo.* El residuo se purificó por cromatografía flash para proporcionar **27** puro. ^{1}H RMN (DMSO-d_6): 3,73 (s, 3H), 3,82 (s, 6H), 6,62 (s, 2H), 7,02 (s, 2H), 7,33 (d, 2H), 7,43-7,51 (m, 3H), 7,54 (br, 1H). MS (ESI) *m/z* 352,1 $[M-H]^-$, 354,3 $[M+H]^+$. Anal. ($C_{19}H_{19}N_3O_4$) C, H, N.

N-((1*H*-Indol-5-il)carbamotioil)benzamida (**28**). Una mezcla de 5-nitro-1*H*-indol (11 g, 67,9 mmoles) y Pd/C (al 5 %; 1 g), disuelta en etanol (50 mL), se hidrogenó durante 3 h a 40 psi. La mezcla de reacción se filtró y el exceso de etanol se evaporó bajo presión reducida. El producto sólido se recristalizó de hexano para obtener el compuesto puro 5-aminoindol. Rendimiento: 92,5 %. ^{1}H RMN (500 MHz, $CDCl_3$): 3,50 (s, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 6,67 (dd, 1 H), 6,95 (s, 1 H), 7,13 (s, 1 H), 7,20 (d, 1 H), 7,96 (br, 1 H). MS (ESI) m/z 133,0 $(M+H)^+$. Una disolución de 5-aminoindol (8 g, 60,6 mmoles) en acetona (150 mL) se hizo reaccionar con benzoilisotiocianato (9,88 g, 60. mmoles) a RT durante aproximadamente 4 h hasta que la TLC mostró que la reacción había finalizado para rendir el compuesto **28**. ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$): 6,61 (br, 1 H), 7,26-7,28 (d, 1H), 7,38-7,45 (m, 2H), 7,54-7,59 (m, 2H), 7,65-7,70 (m, 1 H), 7,91-7,94 (m, 2 H), 7,98 (s, 1 H), 8,27 (s, br, 1 H), 9,12 (s, 1 H), 12,51 (s, 1 H). MS (ESI) *m/z* 318,1 $[M + Na]^+$.

2-(1*H*-Indol-5-ilamino)-*N*-metoxi-*N*-metiltiazol-4-carboxamida (**32**). El sólido resultante **28** se filtró y se trató con NaOH 2 N en THF (120 mL). La mezcla se puso a reflujo durante aproximadamente 6 h y se dejó calentar hasta RT. El disolvente se eliminó por evaporación en vacío. El residuo se diluyó con agua (20 mL) y se neutralizó hasta pH 7 con HCl 1N. El sólido resultante se filtró y se secó en vacío para rendir 5-indoliltiourea (**29**). El compuesto **29** (0,01 moles) y bromopiruvato de etilo (0,011 moles) se disolvieron en 3 mL de etanol y se mantuvieron a reflujo durante 2 h. La reacción se enfrió, el 2-(1*H*-indol-5-ilamino)tiazol-4-carboxilato de etilo cristalino (**30**) se recogió por filtración y se lavó con etanol. El reflujo de la mezcla de ésteres de etilo con la disolución de NaOH-etanol proporcionó ácido 2-(1*H*-indol-5-ilamino)tiazol-4-carboxílico (**31**) que se usó directamente en las siguientes etapas. A una mezcla del ácido crudo (2,5 mmoles), HBTU (2,6 mmoles) y NMM (5,3 mmoles) en CH_2Cl_2 (30 mL) se añadió la sal de HCl de $HNCH_3OCH_3$ (2,6 mmoles) y la agitación continuó a RT durante toda la noche. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 (20 mL) y se lavó secuencialmente con agua, $NaHCO_3$ satd., salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para rendir un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna para obtener la amida pura de Weinreb 2-(1*H*-indol-5-ilamino)-*N*-metoxi-*N*-metiltiazol-4-carboxamida (**32**) (45,6 % de rendimiento para las 5 etapas en total). ^{1}H RMN ($CDCl_3$): 3,42 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 6,54 (m, 1H), 7,26 (m, 1H), 7,29 (m, 2H), 7,40 (d, 2H), 7,61 (m, 1H), 8,30 (br, 1H). MS (ESI) *m/z* 303,0 $[M+H]^+$.

(2-((1*H*-Indol-5-il)amino)tiazol-4-il)(3,4,5-trimetoxifenil)metanona (**33**). A -78°C, en una disolución de 5-bromo-1,2,3-trimetoxibenceno (1,235 g, 5,0 mmoles) en 30 mL de THF se cargó *n*-BuLi en hexano (2,5N, 2,4 mL, 6 mmoles) bajo protección de Ar_2 y se agitó durante 10 min. Se añadió la amida de Weinreb **32** (1 mmol) en 10 mL de THF a reactivo de litio y se dejó con agitación a RT durante 2 h. La mezcla de reacción se paró con NH_4Cl satd., se extrajo con etil éter, se secó con $MgSO_4$. El disolvente se eliminó bajo presión reducida para rendir un producto crudo, que se purificó por cromatografía en columna para obtener **33** puro (51,7 % de rendimiento). ^{1}H RMN (300 MHz, $CDCl_3$) 3,89 (s, 6 H), 3,93 (s, 3 H), 6,55 (m, 1 H), 7,15-7,12 (m, 1 H), 7,28-7,26 (m, 1 H), 7,36 (s, 1 H), 7,39 (s, 1 H), 7,46 (s, 2 H), 7,68 (d, 1 H), 8,29 (br, 1 H). MS (ESI) m/z 432,1 $(M + Na)^+$, 408,0 (M - H). Anal. ($C_{23}H_{19}N_3O_4S$) C, H, N.

Ejemplo 4

Modelado molecular de los compuestos de esta invención

Modelado molecular. Los estudios de modelado molecular se realizaron con las estructuras de cristal publicadas del dímero α,β de tubulina en complejo con DAMA-colchicina (código de Protein Data Bank 1SA0). Se usó el paquete de programas de Modelado Molecular Schrodinger 2013 (Schrodinger Inc., Portland, OR) para los estudios de modelado con procedimientos similares a los descritos anteriormente Chen, J. et al. *Bioorg Med Chem* **2011**, *19(16)*, 4782-95; Slominski, A. T. et al. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* **2013**, *137*, 107-23; Xiao, M et al. *J Med Chem* **2013**, *56(8)*, 3318-29; Chen, J. et al. *J Med Chem* **2012**, *55(16)*, 7285-9. Brevemente, las estructuras de los complejos proteína-ligando se prepararon usando el módulo de Preparación de Proteínas, y los sitios de unión del ligando activo se definieron sobre la base del ligando nativo. Tanto el ligando nativo DAMA-colchicina como los inhibidores de tubulina diseñados descritos en este estudio se construyeron y se prepararon para acoplamiento usando el módulo Ligprep antes de que se acoplaran en 1SA0. La puntuación de acoplamiento Glide obtenida a partir de esta estrategia de modelado es una estimación de la energía de unión (kcal/mol) cuando un ligando se une al dímero de tubulina. Un número menor (más negativo) sugiere una interacción de unión más favorable entre un ligando y el receptor. Los análisis de los datos se realizaron usando la interfaz Maestro del software.

Los compuestos **4** y **7** se acoplaron en el sitio de unión de la colchicina en la tubulina (Figura 6, código PDB: 1SA0), y mostraron posiciones de unión muy similares que se superponían con el ligando nativo razonablemente bien. Como se anticipó, el resto trimetoxi en **4** o **7** ocupó el bolsillo del resto trimetoxi en el ligando nativo (DAMA-colchicina), pero

mostró algo de desplazamiento en su posición. Este ligero desplazamiento hizo que los átomos de oxígeno en dos grupos metoxi de **4** y **7** se posicionaran cerca de la Cys-241 de la subunidad β y permitió la formación de dos enlaces de hidrógeno (líneas punteadas). El NH del resto imidazol en **4** o **7** formó otro enlace de hidrógeno con Thr-179 en la subunidad α como se muestra en la Figura 6. De forma interesante, debido a la formación de la estructura plana en la porción media de **4** o **7**, el resto 5-indolilo cambió su orientación para dirigirse hacia el GTP en la subunidad α. Las puntuaciones de acoplamiento Glide para **4** (-8,58) y **7** (-8,10) fueron comparables con la del ligando nativo, DAMA-colchicina (-9,26) sobre la base de este cálculo de modelado, lo que sugiere que pueden tener efectos comparables en la unión a la tubulina.

Ejemplo 5

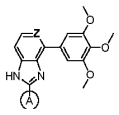
Actividad sobre el cáncer de próstata y melanoma de los compuestos de esta invención

Cultivo celular y ensayo de citotoxicidad en cáncer de próstata y melanoma. Todas las líneas celulares se obtuvieron de la ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA, EE. UU.), mientras los suministros para el cultivo celular se adquirieron en Cellgro Mediatech (Herndon, VA, EE. UU.). Examinamos la actividad antiproliferativa de nuestros compuestos antitubulina en cuatro líneas celulares de cáncer de próstata humano (LNCaP, DU 145, PC-3, y PPC-1) y tres líneas celulares de melanoma (A375, B16-F1 y WM-164). Todas las líneas celulares de cáncer de próstata se cultivaron en RPMI 1640, suplementado con suero fetal bovino (FBS) al 10 %. Las células de melanoma se cultivaron en DMEM, suplementado con FBS al 5 %, mezcla de antibióticos/antimicóticos al 1 % (Sigma-Aldrich, Inc., St. Louis, MO, EE. UU.) e insulina bovina (5 µg/ml; Sigma-Aldrich). El potencial citotóxico de los compuestos antitubulina se evaluó usando el ensayo de sulforodamina B (SRB) después de 96 h de tratamiento.

Resultados:

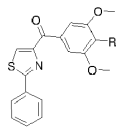
A partir de los datos de actividad proliferativa en comparación con el compuesto **10**, el compuesto no sustituido del molde SMART, la mayor parte de los benzo-imidazoles **3-6** mostraron solo una actividad moderada, excepto **4**, que tiene un 5-indolilo en la posición del anillo A, que mostró una potencia comparable frente a las líneas celulares de melanoma y cáncer de próstata ensayadas. (Véase la Tabla 1). Para una modificación adicional, el 5-indolilo se retuvo en el anillo A, se utilizó imidazol fusionado con piridina para reemplazar el benzo-imidazol, y rindió **7**. Este compuesto mostró una potencia incrementada en comparación con ambos **10** y **4**. Los valores de CI_{50} mejoraron al menos 5 veces frente a las células de melanoma A375 y las células de cáncer de próstata sensibles a andrógenos LNCaP. Además, estos nuevos moldes de anillo fusionados bloquearon las reacciones metabólicas potenciales de la fase I causadas por la reducción de cetona en **10** (Ejemplo 6).

Tabla 1. Actividades antiproliferativas de análogos con un molde de anillo D fusionado

	Z	Ⓐ	CI_{50} ± SEM (µM)				
			Melanoma	Células de cáncer de próstata			
			A375	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1
3	CH	Ph	ND	7,8±0,4	2,4±0,6	2,1±0,3	2,1±0,4
4	CH	5-indolilo	0,025±0,004	0,057±0,0	0,022±0,0	0,028±0,0	0,02±0,01
5	CH	3-indolilo	0,6±0,1	4,2±0,3	0,9±0,2	0,8±0,1	1,3±0,3
6	CH	3-	1,1±0,2	4,0±0,1	0,8±0,1	1,6±0,1	1,0±0,1
7	N	5-indolilo	0,005±0,001	ND	0,006±0,0	0,005±0,0	0,042±0,0
10	-	-	0,028±0,005	0,071±0,0	0,021±0,0	0,028±0,0	0,043±0,0

El compuesto **15** mostró una actividad mejorada en comparación con el compuesto trimetoxi benzoilo **10** (es decir, 20 nM (**15**) frente a 28 nM (**10**) frente a las células A375; Tabla 2). Este descubrimiento apoyó la hipótesis de que la posición *para* del anillo benzoilo es una localización tolerante para una modificación adicional. La extensión de dos átomos
(-OCH_2-) de **15** fue todavía potente. Sin embargo, la idea de la alquilación en la posición *p* no funcionó como se esperaba sobre la inhibición del crecimiento de las células cancerosas. A partir del resultado mostrado en la Tabla 2, la potencia del agente alquilante **12** cayó significativamente tanto frente a las células de melanoma como de cáncer de próstata. **13** y **14** mostraron tendencias similares en la actividad como **12**. **17** con un grupo de protección ftalamida mostró una potencia en el rango micromolar. La introducción de una etil amina (**18**) en la posición *p* dejó una actividad moderada con CI_{50} de cientos de nanomolar, pero todavía fue menos potente que el compuesto trimetoxi benzoilo **10**.

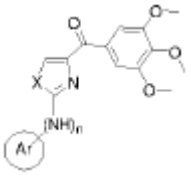
Tabla 2. Actividades antiproliferativas de análogos con la posición *para* del anillo benzoilo modificada

	**R**	CI_{50} ± SEM (μM)					
		Células de melanoma		Células de cáncer de próstata			
		B16-F1	A375	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1
12	$OCOCH_2$	3,2±1,2	10,8±4,4	>10	>10	>10	>10
13	$OCOCF_3$	8,9±2,8	22,2±8,5	>10	>10	>10	>10
14	OCH_2Ph	10,6±3,2	>10	>10	>10	>10	>10
15	OCH_2OC	0,019±0,0	0,020±0,005	0,112±0,	0,017±0,	0,031±0,	0,022±0,
17	OCH_2CH_2	1,3±0,3	3,1±0,5	0,6±0,2	>10	1,4±0,8	0,6±0,2
18	OCH_2CH_2	0,142±0,0	0,527±0,022	0,464±0,	0,158±0,	0,117±0,	0,184±0,
10	OCH_3	0,055±0,00	0,028±0,005	0,071±0,0	0,021±0,0	0,028±0,0	0,043±0,0

* "Ft" se refiere a ftalamida.

La Tabla 3 presenta resultados de compuestos análogos, en donde **27** no demostró ninguna actividad frente a todas las líneas celulares ensayadas. **33** mostró una excelente inhibición del crecimiento tanto para células de cáncer de próstata como de melanoma *in vitro*. Las CI_{50} se incrementaron 2-3 veces en las células de cáncer de próstata en comparación con **PAT**.

Tabla 3. Actividades antiproliferativas de compuestos con el anillo A modificado

	X	n =	Ar	CI_{50} ± SEM (μM)					
				Células de melanoma		Células de cáncer de próstata			
				B16-F1	A375	DU 145	PC-3	LNCaP	PPC-1
27	N	1	Ph	>30	>30	>30	>30	>30	>30
33	S	1	5-	0,084±0,01	0,025±0,0	0,024±0,0	0,012±0,0	0,013±0,0	0,015±0,0
PAT	S	1	Ph	0,065±0,01	0,028±0,0	0,071±0,0	0,021±0,0	0,028±0,0	0,043±0,0

Los estudios de modelado molecular con **33** (Figura 7) mostraron tres interacciones de enlace de hidrógeno entre este ligando y el dímero α,β de la tubulina, similares a las observadas entre **4** o **7** y tubulina. Sin embargo, el resto 5-indolilo en el compuesto **33** no pareció alcanzar el resto de GTP como en **4** o **7**, debido posiblemente al hecho de que el resto cetona no estaba forzado en un sistema de anillo como se observa en **4** o **7**. Así, **33** permanece principalmente en la subunidad □ del dímero de tubulina, y muestra una puntuación de acoplamiento Glide ligeramente mejor (-8,70).

Ejemplo 6

Estudios de estabilidad metabólica

Ensayo de estabilidad microsomal. Los estudios de estabilidad metabólica se realizaron incubando los compuestos de ensayo (0,5 μM) en un volumen de reacción total de 1,2 mL que contenía 1 mg/mL de proteína microsomal en el tampón de reacción [0,2 M de disolución de tampón fosfato (pH 7,4), $NADP^+$ 1,3 mM, glucosa-6-fosfato 3,3 mM, y 0,4 U/mL de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa] a 37 °C en un incubador con agitación. Se utilizaron microsomas hepáticos humanos combinados para examinar la estabilidad metabólica. El sistema de regeneración de NADPH (disolución A y B) se obtuvo de Xenotech, LLC (Lenexa, KS). Se muestrearon partes alícuotas (100 μL) de las mezclas de reacción para determinar la estabilidad metabólica a los 5, 10, 20, 30, 60, y 90 min. Se añadió acetonitrilo (200 μL) que contenía 200 nM del estándar interno para parar la reacción y para precipitar las proteínas. Las muestras se centrifugaron entonces a 10.000 rpm durante 15 min a RT, y el sobrenadante se analizó directamente por LC-MS/MS (AB Sciex

API4500). Para la identificación de metabolitos, la mezcla de reacción se incubó durante 2 h con una concentración del compuesto de ensayo de 50 µM bajo las condiciones descritas previamente. Los sobrenadantes se analizaron usando un espectrómetro de masa de alta resolución Water Xevo G2-S.

Estudios de estabilidad metabólica *in vitro*. Para determinar si el metabolismo del conector carbonilo lábil puede reducirse por la incorporación en una estructura cíclica, la estabilidad metabólica de midió en microsomas hepáticos para dos compuestos potentes (**4** y **7**). El conector carbonilo en **10** era susceptible a la reducción de cetona se reemplazó por un anillo. Esta modificación conservó la potencia mientras mejoraba la estabilidad metabólica aproximadamente 2-3 veces (17 min frente a 45 y 51 min en microsomas hepáticos humanos, **Tabla 4**) en comparación con **10**.

Table 4. Semividas de los compuestos ensayados en microsomas hepáticos de diferentes especies

Compuestos	$T_{1/2}$ (min)		
	Humanos	De ratón	De rata
4	50,7±1,2	53,5±2,4	72,3±4,6
7	45,3±2,0	19,7±0,7	30,4±1,9
15	7,8±0,3	4,0±0,3	9,7±0,4
18	110,0±5,5	123,0±7,7	225,0±12,6
10	17	<<5	31

Además, la potencia de los compuestos **4** y **7** se incrementó. Otro análogo activo **15** con una cola de MOM extendida en el anillo *para*-benzoilo no mejoró su estabilidad metabólica en ninguno de los microsomas hepáticos ensayados. Otro sustituyente, el aminoetilo de **18**, en la misma posición *para*-O bloqueó la liabilidad metabólica en el anillo benzoilo ($T_{1/2}$ es 110 ~ 225 min sobre los microsomas hepáticos de las especies ensayadas). Este resultado confirmó que la posición *para* del anillo benzoilo podría ser un lugar que podría modificarse para mejorar la estabilidad del compuesto.

Rutas metabólicas *in vitro* de los compuestos **4, 7, 15,** y **18**. Con el fin de entender la razón por la que estos nuevos análogos demuestran diferentes patrones metabólicos en los microsomas hepáticos, se realizaron experimentos adicionales usando una concentración más alta (50 µM) de los compuestos ensayados. Utilizamos un espectrómetro de masa de alta resolución para la identificación de los metabolitos con un error de masa de menos de 2 ppm generalmente. La información detallada respecto al espectro de masa y el cromatograma de cada uno de los metabolitos se presentan en los materiales suplementarios. Para **15** (Figura 8), la eliminación del grupo MOM para formar M1 (identificado por el espectro de masa 342,08 [M+1]) es la ruta metabólica principal, seguido de la *O*-desmetilación del grupo metoxi en 3' o 5' para generar M2 (identificado por el espectro de masa 328,06 [M+1]). Este resultado fue consistente con la semivida corta (<10 min) de este compuesto, ya que el grupo MOM parece ser inestable después de la exposición a microsomas hepáticos. M3 (identificado por el espectro de masa 372,09 [M+1]) también fue el producto de la *O*-desmetilación, sin embargo, el sitio exacto de esta desmetilación no se determinó debido a una información limitada disponible en este estadio. M4 (identificado por el espectro de masa 388,12 [M+1]) fue el producto que se produjo a partir de la reducción de cetona y se hidroxiló adicionalmente a M5 (identificado por el espectro de masa 404,12 [M+1]) en una posición que no se pudo identificar debido a una información limitada. Para **18** (Figura 9), M6 (desalquilación) (identificado por el espectro de masa 342,08 [M+1]) y M8 (reducción de cetona) (identificado por el espectro de masa 387,14 [M+1]) fueron los metabolitos principales. M7 (desaminación) (identificado por el espectro de masa 370,11 [M+1]) fue un producto menor. Para **4** (Figura 10), la *O*-desmetilación (M9) y la monohidroxilación (M10) fueron los productos principales. M9 (identificado por el espectro de masa 386,15 [M+1]) y M10 (identificado por el espectro de masa 416,16 [M+1]) tenían más de una estructura posible según se indica en los cromatogramas. Para **7** (Figura 11), se detectaron diversos metabolitos incluyendo *O*-desmetilación (M12) (identificado por el espectro de masa 387,15 [M+1]), monohidroxilación (M14) (identificado por el espectro de masa 417,16 [M+1]), *O*-desmetilación seguida de monohidroxilación (M11) (identificado por el espectro de masa 403,14 [M+1]), y dihidroxilación (M13) (identificado por el espectro de masa 433,15 [M+1]). Estos productos se formaron en partes muy iguales con una cantidad relativa similar y todos estos metabolitos tenían múltiples formas isoméricas como se indica en los cromatogramas.

Ejemplo 7

Inhibición de la polimerización de la tubulina

Ensayo *in vitro* de la polimerización de la tubulina. Se mezcló tubulina de cerebro bovino (0,4 mg, >97 % pura) (Cytoskeleton, Denver, CO) con 10 µM de los compuestos de ensayo y se incubó en 100 µl de tampón general de tubulina (PIPES 80 mM, $MgCl_2$ 2,0 mM, EGTA 0,5 mM, y GTP 1 mM) a pH 6,9. La absorbancia a una longitud de onda

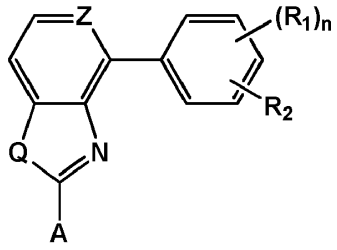
de 340 nm se monitorizó cada 1 min durante 20 min por el lector de Microplacas SYNERGY 4 (Bio-Tek Instruments, Winooski, VT). El espectrofotómetro se ajustó a 37 °C para la polimerización de la tubulina.

Los compuestos inhiben *in vitro* la polimerización de la tubulina. La inhibición de la polimerización de la tubulina de **4** y **7** seleccionados potentes con propiedades metabólicas mejoradas se estudió y se comparó con colchicina como control positivo y taxol como control negativo. Se usó DMSO como control de blanco. La tubulina de cerebro bovino (> 97 % pura) se incubó con los compuestos individuales (5 o 10 µM) para ensayar su efecto en la polimerización de la tubulina (Figura 12). Después de una incubación de 20 min, la polimerización de la tubulina fue inhibida hasta un grado del 30 % y 60 % por **4** a 5 y 10 µM, respectivamente (Figura 12A), en comparación con el vehículo. Mientras, se observó una inhibición de aproximadamente el 33 % y el 81 % inhibición para **7** a 5 y 10 µM, respectivamente (Figura 12B). Tanto **4** como **7** mostraron una inhibición más fuerte que la colchicina a las dos concentraciones ensayadas. Estos datos sugieren que estos compuestos presentan una fuerte actividad antipolimerización de la tubulina que se corresponde bien con su citotoxicidad.

Todas las características descritas en la presente memoria (incluyendo cualquier reivindicación, resumen y dibujos adjuntos), y/o todas las etapas de cualquier método o proceso así descrito, pueden combinarse con cualquiera de los aspectos anteriores en cualquier combinación, excepto las combinaciones en las que al menos algunas de dichas características y/o etapas sean mutuamente excluyentes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la fórmula **II**:



(II)

en donde

Q es S, NH, u O;

Z es CH o N;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O-(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_j$N-ftalamida o una combinación de los mismos;

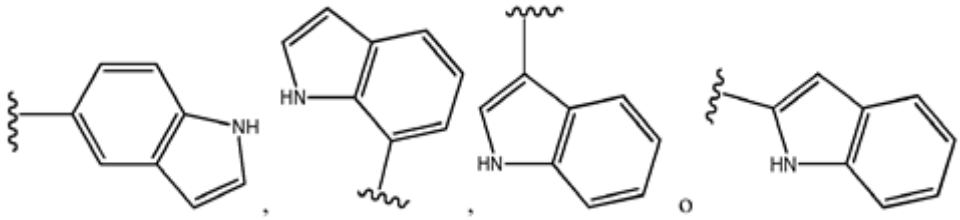
R_2 es O-alquilo, O-haloalquilo, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_kOCH_3$, $-O(CH_2)_kOH$, $-O(CH_2)_kNHCH_3$, $-O(CH_2)_kNH_2$, $-O-(CH_2)_kN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_k$N-ftalamida;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

n es un número entero entre 1 y 4;

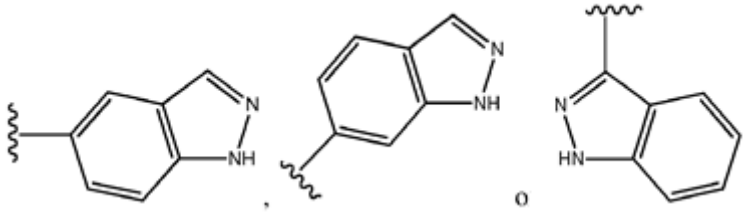
o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho grupo indolilo se selecciona de:



en donde dicho indolilo está sustituido o no sustituido.

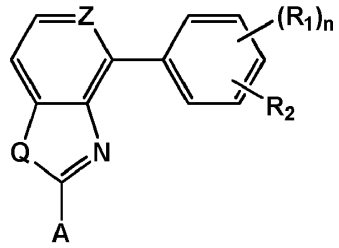
3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde dicho grupo indazolilo se selecciona de:



en donde dicho grupo indazolilo está sustituido o no sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde Q es NH y Z es N.

5. Un compuesto representado por la fórmula **II**:



(II)

en donde

Q es S, NH, u O;

Z es CH o N;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es OCH_3;

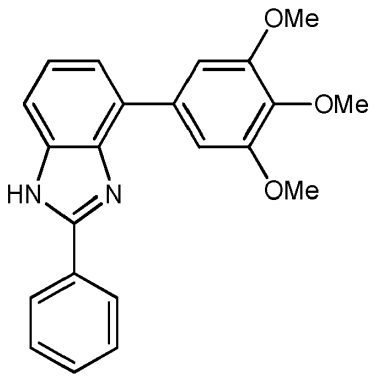
R_2 es hidrógeno;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5; y

n es 3;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos.

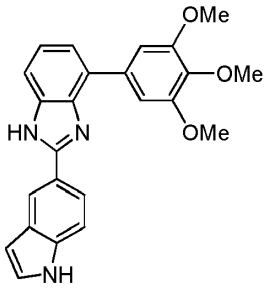
6. Compuesto **3** representado por la estructura:



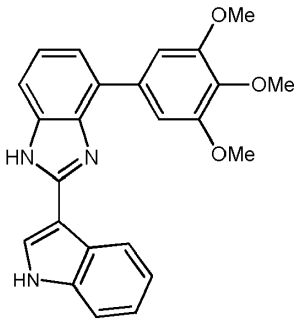
3,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

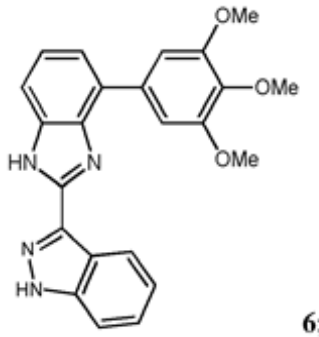
7. Compuestos **4, 5, 6** o **7,** representados por las siguientes estructuras:



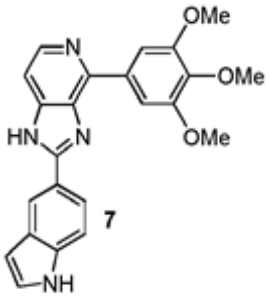
4 ;



5 ;



6;



7

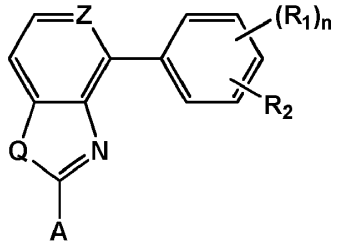
o

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

8. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1-7, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 8, que comprende además al menos un compuesto farmacéuticamente activo útil en el tratamiento del cáncer.

10. Un compuesto representado por la fórmula **II**:



(II)

en donde

Q es S, NH, u O;

Z es CH o N;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O-(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_j$N-ftalamida o una combinación de los mismos;

R_2 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_kOCH_3$, $-O(CH_2)_kOH$, $-O(CH_2)_kNHCH_3$, $-O(CH_2)_kNH_2$, $-O-(CH_2)_kN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_k$N-ftalamida;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

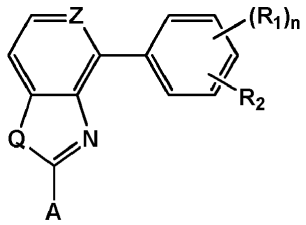
n es un número entero entre 1 y 4;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos, para uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto, en donde el cáncer es cáncer de próstata, cáncer de próstata resistente a fármacos, cáncer de mama, cáncer de mama resistente a fármacos, cáncer de ovario, cáncer de ovario resistente a fármacos, cáncer de piel, melanoma, melanoma resistente a fármacos, cáncer de pulmón, cáncer de colon, glioma, leucemia, linfoma, cáncer renal, cáncer del SNC, cáncer uterino, o cáncer uterino resistente a fármacos, o una combinación de los mismos.

11. El compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde dicho cáncer es melanoma, melanoma metastásico, cáncer de próstata, o cáncer de próstata resistente a fármacos.

12. El compuesto para uso según la reivindicación 10, en donde dicho compuesto se administra en combinación con otra terapia anticancerosa.

13. Un compuesto representado por la fórmula **II:**



(II)

en donde

Q es S, NH, u O;

Z es CH o N;

A es fenilo sustituido o no sustituido; indolilo sustituido o no sustituido; o indazolilo sustituido o no sustituido;

en donde los sustituyentes opcionales de **A** incluyen O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, NO_2, haloalquilo, CF_3, CN, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, $-(CH_2)_iNHCH_3$, $-(CH_2)_iNH_2$, $-(CH_2)_iN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-SO_2$-arilo, alquilo C_1-C_5 lineal o ramificado, alquilamino, aminoalquilo, $-OCH_2Ph$, -NHCO-alquilo, COOH, -C(O)Ph, C(O)O-alquilo, C(O)H, $-C(O)NH_2$ o una combinación de los mismos;

R_1 es independientemente hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_jOCH_3$, $-O(CH_2)_jOH$, $-O(CH_2)_jNHCH_3$, $-O(CH_2)_jNH_2$, $-O-(CH_2)_jN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, $-O(CH_2)_j$N-ftalamida o una combinación de los mismos;

R_2 es hidrógeno, O-alquilo, O-haloalquilo, F, Cl, Br, I, haloalquilo, CF_3, CN, NO_2, $-CH_2CN$, NH_2, hidroxilo, COOH, C(O)H, NHCO-alquilo, $-O(CH_2)_kOCH_3$, $-O(CH_2)_kOH$, $-O(CH_2)_kNHCH_3$, $-O(CH_2)_kNH_2$, $-O-(CH_2)_kN(CH_3)_2$, $-OC(O)CF_3$, $-OC(O)CH_2Cl$, $-OCH_2Ph$, o $-O(CH_2)_k$N-ftalamida;

i, j, y **k** son independientemente un número entero entre 0 y 5;

n es un número entero entre 1 y 4;

o un hidrato, isómero óptico, *N*-óxido, sal farmacéuticamente aceptable, polimorfo, o una combinación de los mismos, para uso en el tratamiento de un tumor o tumores resistentes a fármacos en un sujeto.

14. El compuesto para uso según la reivindicación 13, en donde dicho tumor es tumor de cáncer de próstata, tumor de cáncer de próstata resistente a fármacos, tumor de cáncer de mama, tumor de cáncer de mama resistente a fármacos, tumor de glioma, tumor de cáncer de ovario, tumor de cáncer de ovario resistente a fármacos, tumor de cáncer de piel, tumor de melanoma, tumor de melanoma resistente a fármacos, tumor de cáncer de pulmón, tumor de cáncer de colon, tumor de leucemia, tumor de linfoma, tumor de cáncer renal, tumor de cáncer del SNC, tumor de cáncer uterino, o tumor de cáncer uterino resistente a fármacos, o una combinación de los mismos.

15. El compuesto para uso según la reivindicación 13, en donde dicho compuesto se administra en combinación con otra terapia anticancerosa.

16. El compuesto para uso según cualquiera de las reivindicaciones 10-15, en donde dicho compuesto de fórmula **II** es como se define en cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7.

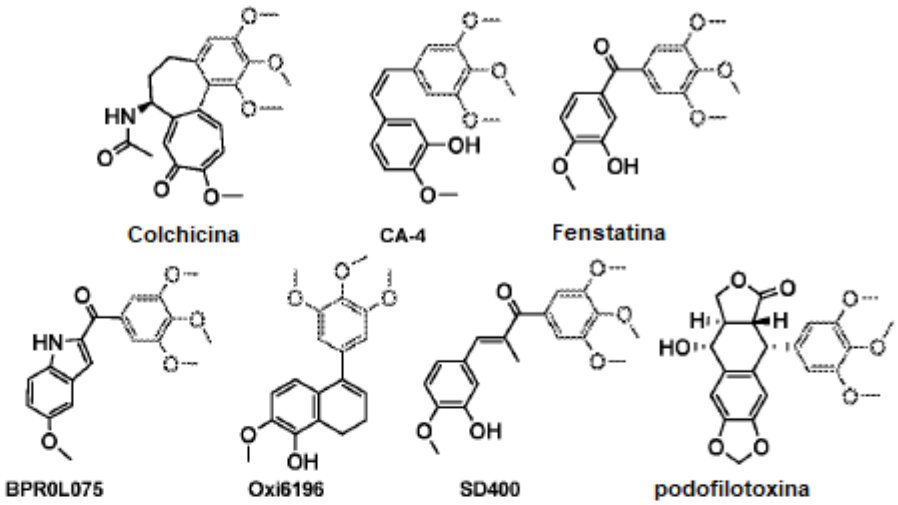


FIGURA 1

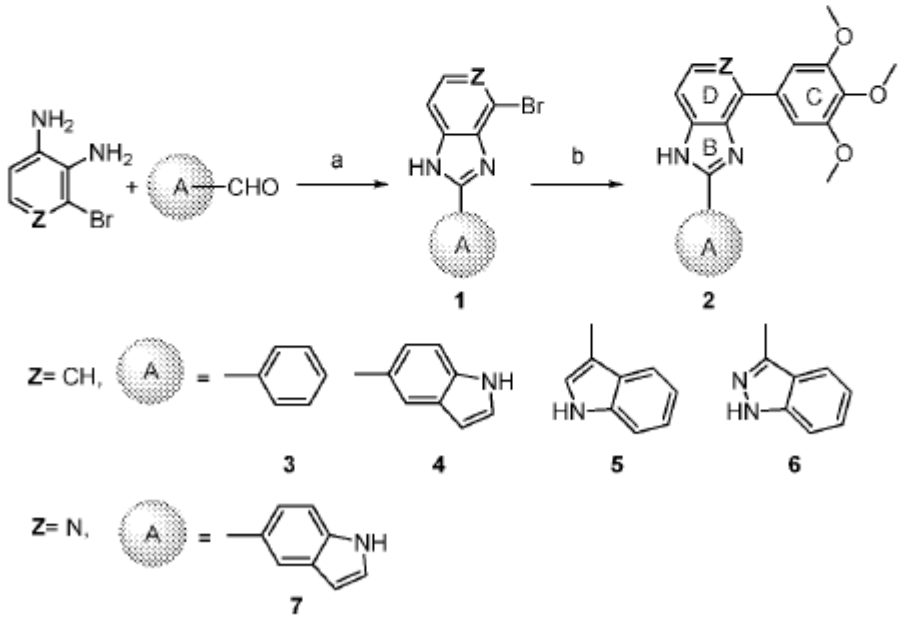


FIGURA 2

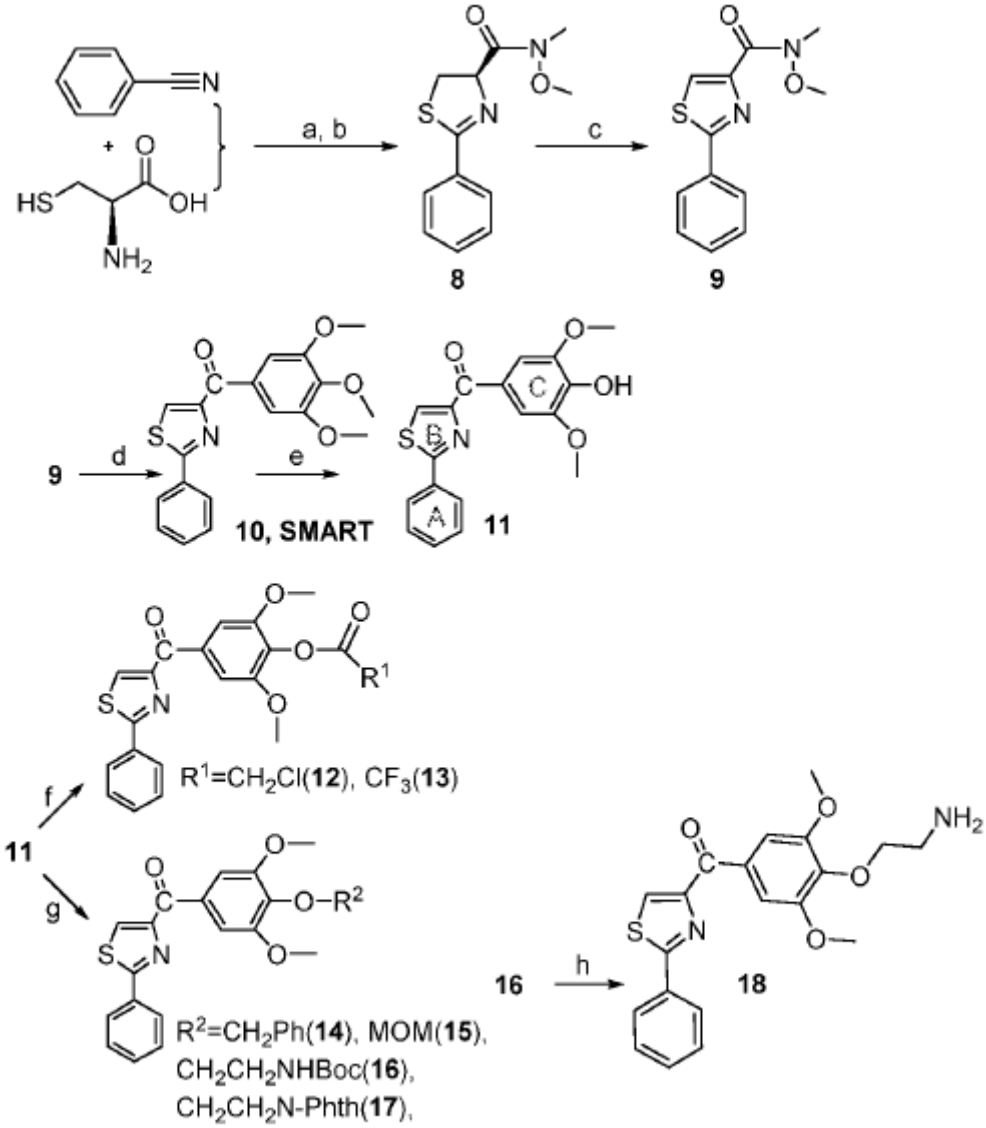

a, b
c
8
9
d
e
10, SMART
11
f
g
R1=CH2Cl(12), CF3(13)
R2=CH2Ph(14), MOM(15),
CH2CH2NHBoc(16),
CH2CH2N-Phth(17),
16
h
18

FIGURA 3

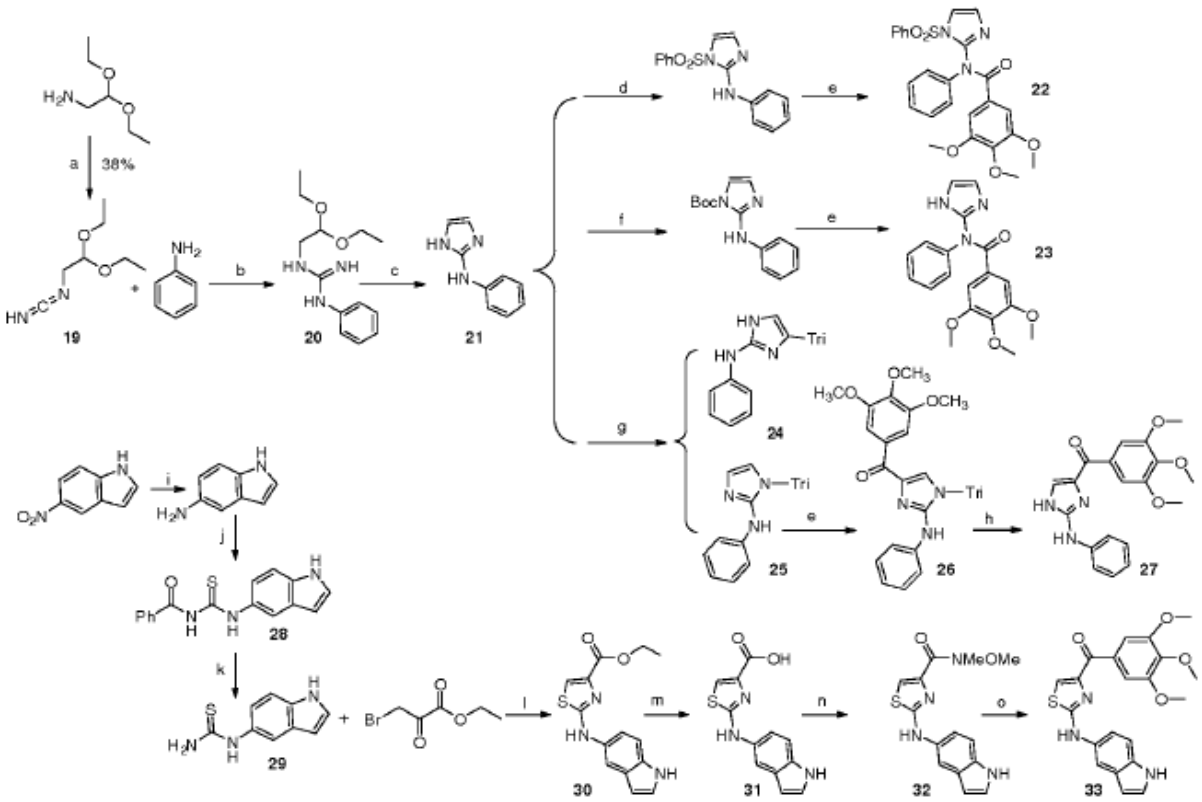


FIGURA 4

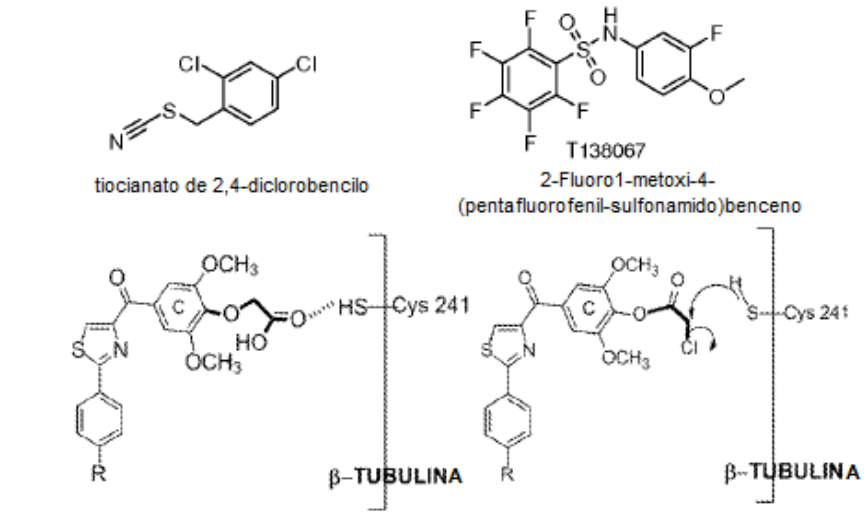


FIGURA 5

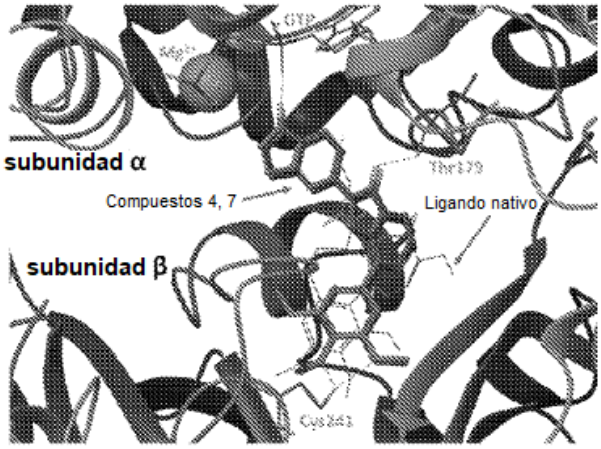


FIGURA 6

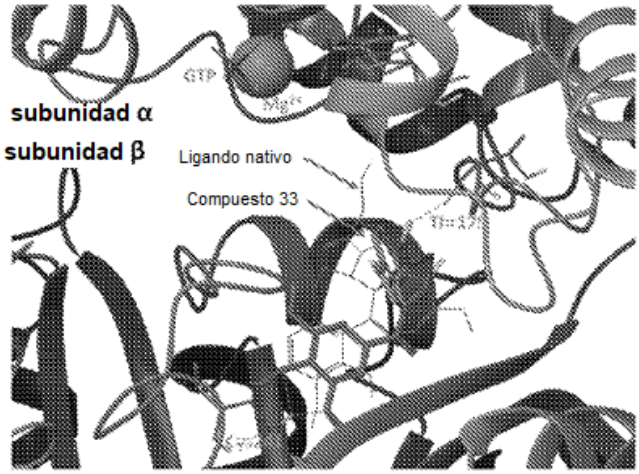


FIGURA 7

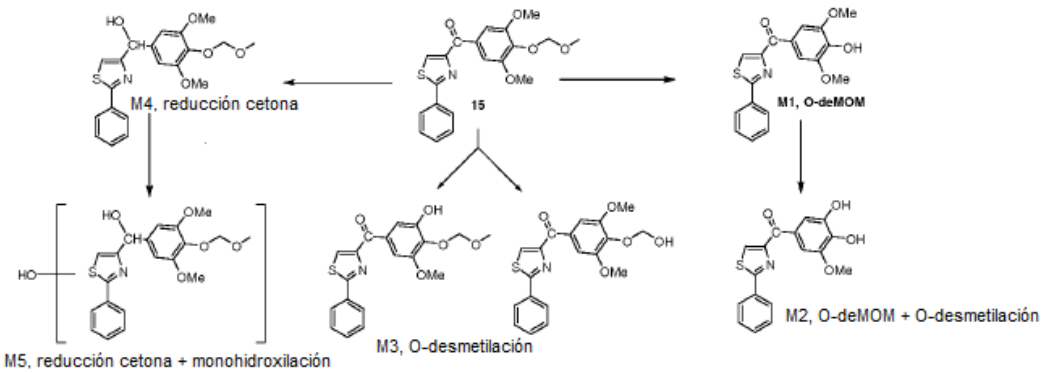


FIGURA 8

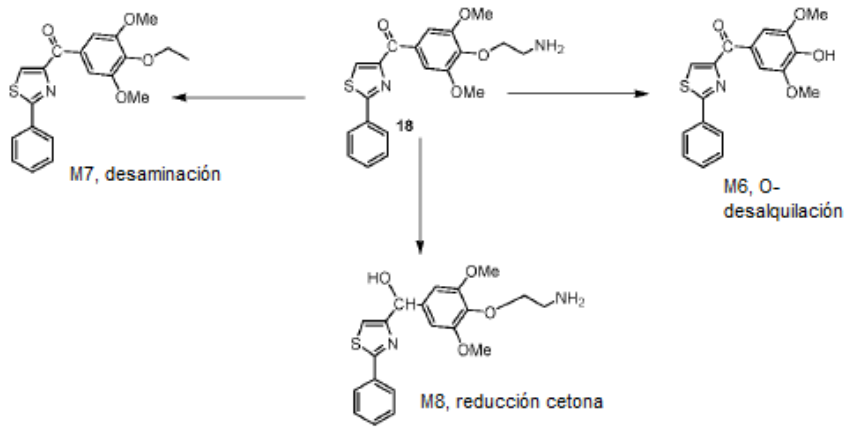


FIGURA 9

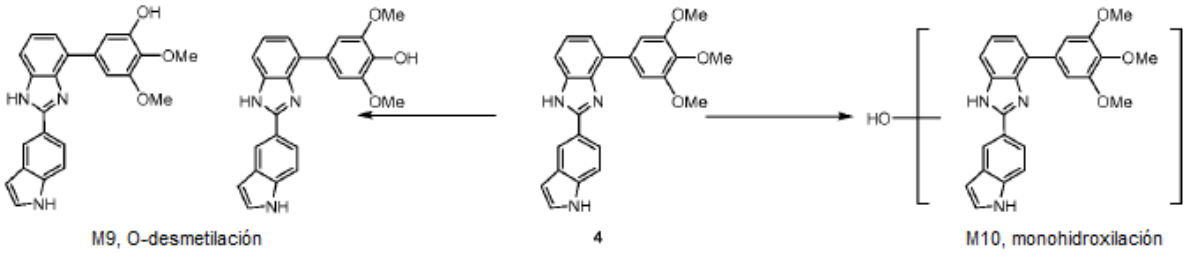


FIGURA 10

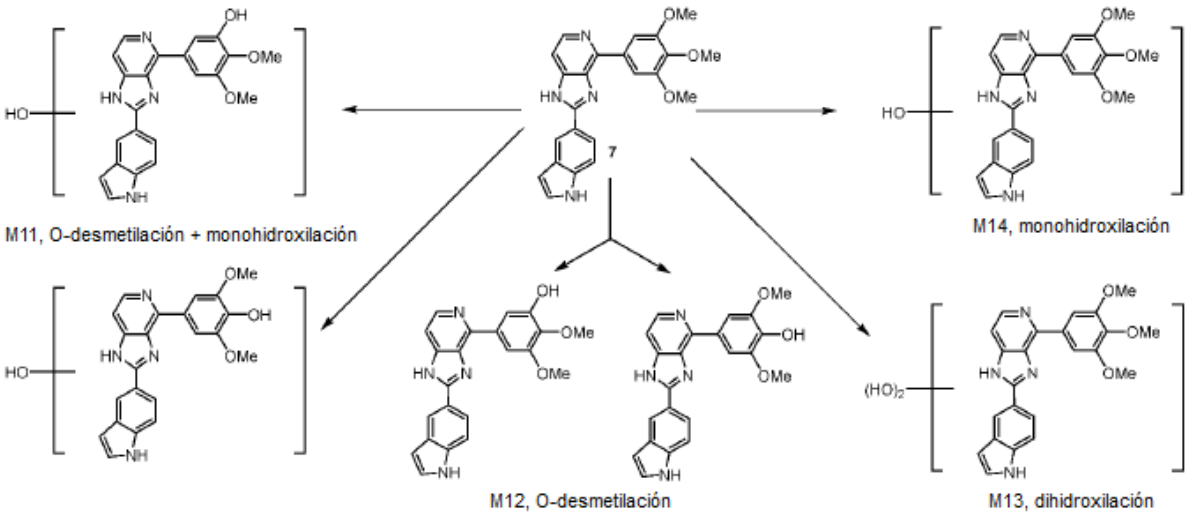


FIGURA 11

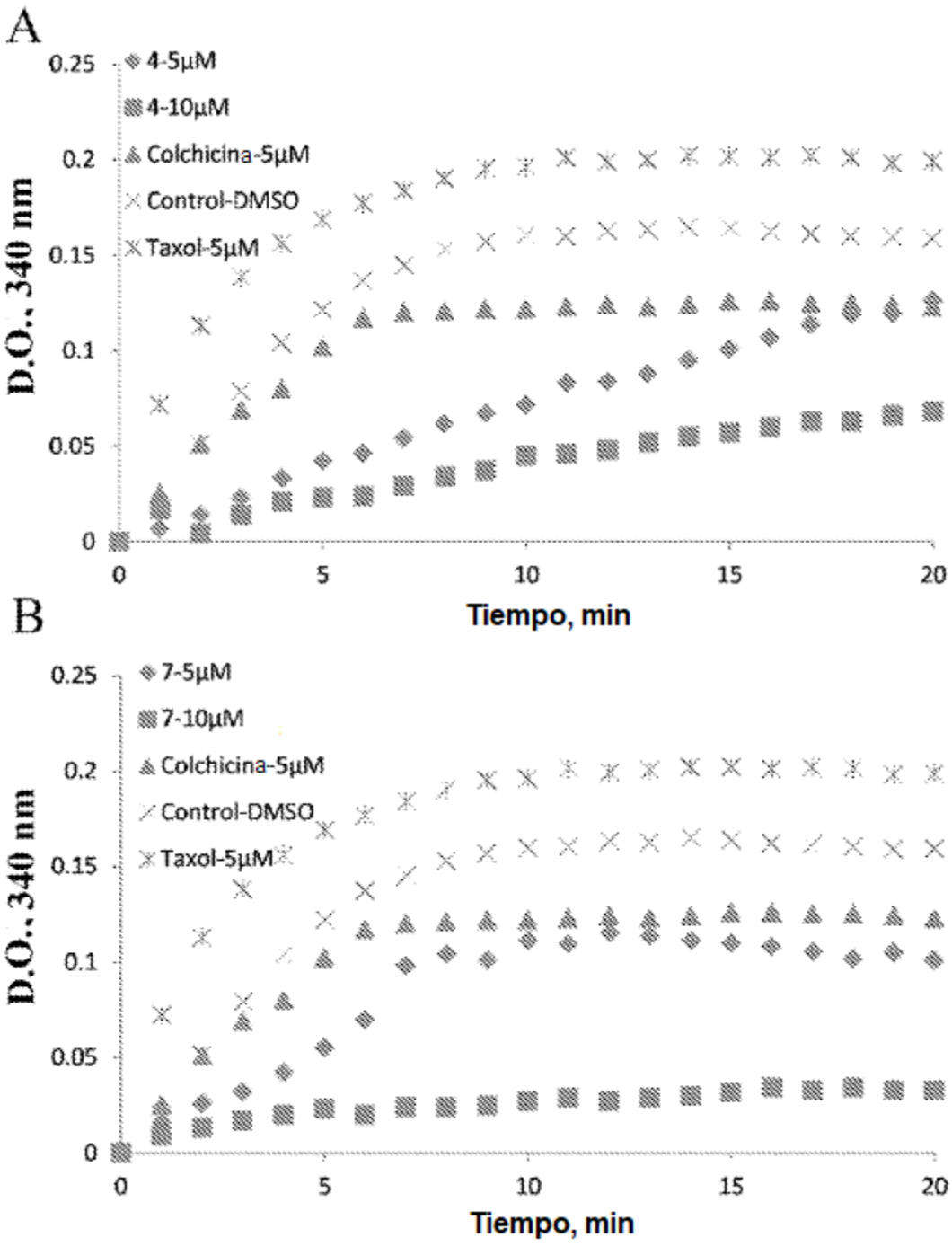

A
4-5µM
4-10µM
Colchicina-5µM
Control-DMSO
Taxol-5µM
D.O.. 340 nm
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
0
5
10
15
20
Tiempo, min
B
7-5µM
7-10µM
Colchicina-5µM
Control-DMSO
Taxol-5µM
D.O.. 340 nm
0.25
0.2
0.15
0.1
0.05
0
0
5
10
15
20
Tiempo, min

FIGURA 12