

19

OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 458 933**

21) Número de solicitud: 201231534

51) Int. Cl.:

**C07D 213/68** (2006.01)**C07D 213/70** (2006.01)**C07D 213/74** (2006.01)**C07D 213/24** (2006.01)**A61K 31/4425** (2006.01)**A61P 33/02** (2006.01)

12

## PATENTE DE INVENCION

B1

22) Fecha de presentación:

**05.10.2012**

43) Fecha de publicación de la solicitud:

**07.05.2014**

Fecha de la concesión:

**04.02.2015**

45) Fecha de publicación de la concesión:

**11.02.2015**

56) Se remite a la solicitud internacional:

**PCT/ES2013/070683**

73) Titular/es:

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES  
CIENTÍFICAS (CSIC) (50.0%)  
Serrano, 117  
28006 Madrid (Madrid) ES y  
UNIVERSIDAD DE GRANADA (50.0%)**

72) Inventor/es:

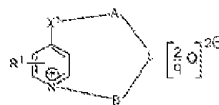
**GAMARRO CONDE, Francisco;  
CASTANYS CUELLO, Santiago;  
GARCÍA HERNÁNDEZ, Raquel;  
MANZANO GONZÁLEZ, José Ignacio;  
CAMPOS ROSA, Joaquín M<sup>a</sup> y  
GÓMEZ PÉREZ, Verónica**

74) Agente/Representante:

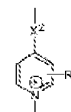
**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**54) Título: **DERIVADOS CICLOFÁNICOS DE BIS-PIRIDINIO COMO FÁRMACOS ANTI-PROTOZOARIOS**

57) Resumen:

La presente invención se refiere a derivados ciclofánicos de bis-piridinio de fórmula general I, siendo L un grupo de fórmula II, donde Q es la base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico y tiene carga negativa q; A y B se seleccionan independientemente entre un grupo espaciador C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>; R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, hidroxilo o alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>; X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre NH, NR<sup>3</sup>, O, S y CH<sub>2</sub>. Además, la presente invención también protege un método de obtención de los mismos, así como su uso como fármacos anti-protozoarios para el tratamiento y/o prevención de enfermedades producidas por tripanosomátidos, como la



Fórmula I



Fórmula II

ES 2 458 933 B1

## DERIVADOS CICLOFÁNICOS DE BIS-PIRIDINIO COMO FÁRMACOS ANTI-PROTOZOARIOS

## DESCRIPCIÓN

**Sector de la técnica**

5 La presente invención se relaciona con compuestos leishmanicidas y que encuentran aplicación en el tratamiento de otras enfermedades protozoarias por tripanosomátidos tanto en seres humanos y animales, así como con un método para la preparación de los compuestos de la invención, y ciertos intermedios de dicho método.

**Estado de la técnica**

10 La leishmaniasis es una enfermedad compleja causada por protozoos parásitos del género *Leishmania*. Los parásitos se transmiten por medio de las moscas hembras vía ciclos antroponóticos o zoonóticos. Los parásitos de *Leishmania* tienen un ciclo de vida dimórfico: la forma promastigota se desarrolla en el intestino de las moscas hembras y representan formas infecciosas que se transmiten al huésped mamífero. En el interior de las células de mamíferos, las formas promastigotas sobreviven y se multiplican como formas amastigotas en el interior de las vacuolas parasitóforas de los macrófagos. Las manifestaciones clínicas más relevantes incluyen la leishmaniasis visceral (LV) y la leishmaniasis cutánea (LC); existen otras manifestaciones clínicas como la leishmaniasis mucocutánea y la leishmaniasis dérmica post-kala-azar. 350 millones de personas en el mundo están en riesgo de infección o de contraer la enfermedad. La incidencia anual se estima entre 1,5 y 2 millones de personas con 59.000 muertes anuales. La leishmaniasis se incluye en el grupo de enfermedades tropicales olvidadas y se le relaciona con la pobreza.

20 El tratamiento de la leishmaniasis es complicado y la enfermedad presenta una gran morbilidad por lo que a menudo se requieren terapias expeditivas, ya que de no ser así, puede haber complicaciones. Entre los fármacos de primera elección se pueden citar los antimoniales pentavalentes (antimoniato de meglumina y estibogluconato de sodio) que se han utilizado para el tratamiento de la LV y la LC durante más de 60 años. Otros tratamientos incluyen al antibiótico poliénico anfotericina B (en particular la formulación en liposomas), la alquifosfocolina, miltefosina, inicialmente desarrollado como fármaco anti-canceroso, y la paromomicina, un antibiótico aminoglicósido que posee actividad antibacteriana y antiprotozoaria. Existen otros fármacos que se emplean en segunda línea, principalmente en casos de leishmaniasis que no responden al tratamiento con los antimoniales como la pentamidina y los azoles (ketoconazol).

25 La pentamidina es una diamidina aromática, todavía en uso como fármaco de primera elección para ciertas formas de LC. También se utiliza únicamente como tratamiento de segunda línea en LV debido a su toxicidad y a su eficacia. El mayor problema de la seguridad relacionada con la pentamidina es la inducción de diabetes mellitus que depende de insulina y su uso en la India para el tratamiento de la LV se ha abandonado).

30 Trabajos más recientes implican a la mitocondria en el modo de acción de la pentamidina. Estudios de microscopía electrónica en *Leishmania*, han demostrado que la pentamidina induce cambios morfológicos con inflamación de la mitocondria y fragmentación del ADN del kinetoplasto (*Langreth, S. G.; Berman, J. D.; Riordan, G. P.; Lee, L. S. J. Protozool. 1983, 30, 555-561*). Igualmente, se ha observado que la pentamidina induce en formas promastigotas de *L. donovani* un desacoplamiento *in situ* en la mitocondria con colapso del potencial de membrana mitocondrial; también se ha descrito una alcalinización de los acidocalcisomas en formas promastigotas de *L. donovani* tratadas con pentamidina (*Vercesi, A. E.; Rodrigues, C. O.; Catisti, R.; Docampo, R. FEBS Lett. 2000, 473, 203-206*). En un estudio reciente se ha sugerido a la mitocondria como el lugar de acumulación de la pentamidina en promastigotas de *L. donovani* y la resistencia a este fármaco está asociada con alteraciones de la mitocondria (*Mukherjee, A.; Padmanabhan, P. K.; Sahani, M. H.; Barrett, M. P.; Madhubala, R. Mol. Biochem. Parasitol. 2006, 145, 1-10*). La pentamidina entra en las formas promastigotas y amastigotas intracelulares de *Leishmania* a través de un transportador que reconoce con alta afinidad a las diamidinas (*Basselin, M.; Denise, H.; Coombs, G. H.; Barrett, M. P. Antimicrob. Agents Chemother. 2002, 46, 3731-3738*). El mecanismo de acción leishmanicida de la pentamidina no está bien definido pero probablemente actúe vía inhibición de la biosíntesis de poliaminas, por medio de interferencia en la síntesis del ADN y modificación en el potencial de membrana mitocondrial.

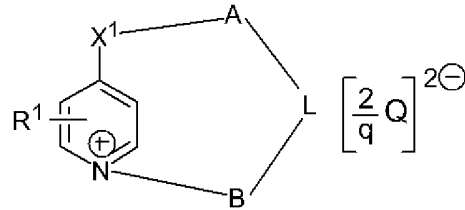
Existe por tanto una necesidad de desarrollar compuestos que presenten una buena actividad leishmanicida y que al mismo tiempo, presenten niveles bajos de toxicidad.

**Descripción de la invención**

50 Los autores de la presente invención han descubierto que determinadas modificaciones en estructuras relacionadas con la pentamidina presentan una apreciable disminución en los niveles de toxicidad de dichos

compuestos, así como notables valores de la actividad leishmanicida, tanto en formas promastigotas como en formas amastigotas intracelulares del parásito *Leishmania*.

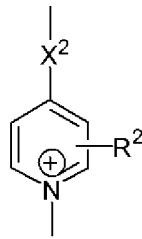
Por consiguiente, la invención proporciona en su primer aspecto una familia de compuestos que presentan fórmula general I,



5

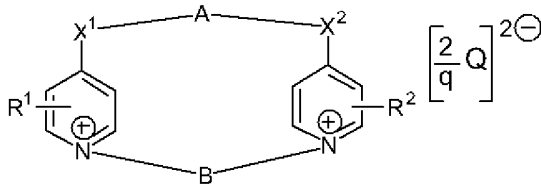
Fórmula I

o cualquiera de sus bases conjugadas, siendo L un grupo de fórmula II,

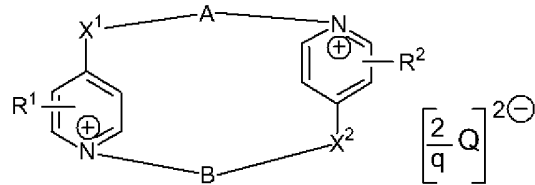


Fórmula II

10 de tal manera que el compuesto de fórmula I es un compuesto de fórmula I-a o fórmula I-b,



Fórmula I-a



Fórmula I-b

y en donde:

- Q es la base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico, y tiene entre 1 y 3 cargas negativas;

15

- q es el número de cargas negativas de Q;

- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre al menos un sustituyente del grupo que consiste en: hidrógeno, un halógeno, un grupo alquilo conteniendo desde un átomo de carbono hasta 10 (alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), un grupo haloalquilo que contenga de 1 a 10 átomos de carbono (haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>), un grupo amino, un grupo alquilamino que puede tener entre 1 y 10 átomos de carbono, un grupo hidroxilo y un grupo alcoxilo;

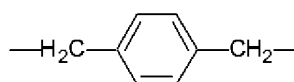
20

- X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se seleccionan independientemente entre al menos uno del grupo que consiste en: NH, NR<sup>3</sup>, O, S y CH<sub>2</sub>, y donde R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre al menos uno de la siguiente lista: un grupo alquilo, un grupo arilo, un grupo alquilarilo y un grupo arilalquilo, conteniendo dichos grupos desde 1 a 10 átomos de carbono;

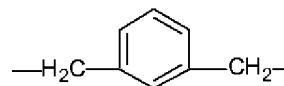
25

- A y B, que pueden ser iguales o diferentes, se seleccionan independientemente entre grupos espaciadores con una longitud de la cadena entre 2 y 15 átomos de carbono (espaciador C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>), preferentemente entre al menos uno de los siguientes: un espaciador de cadena tipo alcanodiilo, un espaciador de cadena tipo

alqueniidilo, un espaciador de cadena tipo alqueniidilo y un espaciador aromático, como por ejemplo los grupos que se muestran posteriormente en la presente descripción, de tal manera que cuando el compuesto de fórmula I consiste en el compuesto de fórmula I-a donde  $R^1$  y  $R^2$  son H, y  $X^1$  y  $X^2$  son NH, si el espaciador A consiste en un grupo espaciador aromático de fórmula III o un grupo espaciador aromático de fórmula IV,



Fórmula III



Fórmula IV

entonces el espaciador B es distinto de dichos grupos de fórmula III y de fórmula IV.

Para mantener la neutralidad de carga en el compuesto de fórmula I, el compuesto cíclico de bispiridinio y la base conjugada Q definida anteriormente se encuentran en relación estequiométrica 1:2/q, donde q es el número de cargas negativas que presenta Q. Esto significa que, por ejemplo, el contraión  $[(2/q)Q]^{2q}$  consiste en:  $[2Q]^{2q}$  cuando Q es la base conjugada de un ácido monobásico (por ejemplo  $[2Br]^{2q}$  cuando Q es el anión bromuro  $Br^-$ , es decir, la base conjugada del HBr);  $[Q]^{2q}$  cuando Q es la base conjugada de un ácido dibásico o de un ácido dicarboxílico (como entre otros son los aniones sulfato  $[SO_4]^{2q}$  u oxalato  $^{2q}OOC-COO^-$ );  $[(2/3)Q]^{2q}$  cuando Q es la base conjugada de un ácido tribásico (por ejemplo  $[(2/3)PO_4]^{2q}$  cuando Q es el anión fosfato  $PO_4^{3-}$ , es decir, la base conjugada del ácido  $H_3PO_4$ ). Según la invención, resultan preferidas aquellas bases conjugadas de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Ejemplos de las mismas se describen más adelante en la presente descripción. Más preferiblemente, dicha base conjugada se refiere a un anión derivado de la disociación de un ácido inorgánico, y aún más preferiblemente al anión bromuro.

En el ámbito de la presente invención, "alquilo" significa un radical de hidrocarburo monovalente saturado lineal, de uno a seis átomos de carbono, o un radical de hidrocarburo monovalente saturado ramificado de tres a diez átomos de carbono, por ejemplo y sin limitarse a, metilo, etilo, *n*-propilo, 2-propilo, *tert*-butilo, pentilo, y similares. A lo largo de la presente descripción, el término "alquilo" puede ser igualmente referido como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>".

En el ámbito de la presente invención, "haloalquilo" significa alquilo sustituido con uno o más, iguales o diferentes, haloátomos, p. ej. y sin limitarse a,  $-CH_2Cl$ ,  $-CF_3$ ,  $-CH_2CF_3$  y  $-CH_2CCl_3$  y similares, y además incluye aquellos grupos alquilo como el perfluoroalquilo, en los cuales todos los átomos de hidrógeno están reemplazados por átomos de flúor. A lo largo de la presente descripción el término "haloalquilo" puede ser igualmente referido como "haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>".

En el ámbito de la presente invención, grupo "alquilamino" se refiere a un radical  $-NHR^5$  en donde  $R^5$  es un radical que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono que se selecciona del grupo que consiste en: alquilo; heteroalquilo sustituido o no sustituido; haloalquilo; cicloalquilo, sustituido o no sustituido, que tiene desde 3 hasta 10 átomos; cicloalquilalquilo en el que el resto de cicloalquilo tiene entre 3 y 6 átomos de carbono; arilo, sustituido o no sustituido, como benceno, naftaleno o antraceno; aralquilo; aralqueno, como p. ej. vinilfenilo, 2-propenilfenilo, vinilnaftilo o (2-propenil)antrano; heteroarilo como p. ej. furano, tiofeno, pirrol o piridino; heteroaralquilo como tienilalquilo, tenilalquilo, furilalquilo, furfurilalquilo, pirrolilalquilo, pirrolilmetilalquilo o piridinalquilo; heteroaralqueno como tienilvinilo, tenilvinilo, furilvinilo, furfurilvinilo, pirrolilvinilo, pirrolilmetilvinilo, tienil-(2-propenilo), tenil-(2-propenilo), furil-(2-propenilo), furfuril-(2-propenilo), pirrolil-(2-propenilo), pirrolilmetil-(2-propenilo), piridinvinilo o piridin-(2-propenilo); heterociclilo que consiste en un ciclo de 3 a 6 unidades, siendo una o dos de ellas heteroátomos del tipo O y/o N; y heterociclilalquilo que consiste en un ciclo de 3 a 7 unidades con un sustituyente alquilo (entre 1 y 6 átomos de carbono), siendo una o dos de ellas heteroátomos del tipo O y/o N, según se definen en esta memoria, p. ej., metilamino, etilamino, fenilamino, bencilamino o similares. A lo largo de la presente descripción el término "alquilamino" puede ser igualmente referido como "alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>".

En el ámbito de la presente invención, el término "grupo alcoxilo" se refiere a un radical  $-OR^6$  en donde  $R^6$  es un radical que contiene entre 1 y 10 átomos de carbono que se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, arilo, aralquilo y heteroaralquilo, como se definen en esta memoria, p. ej., metoxilo, fenoxilo, piridin-2-ilmetiloxilo, benciloxilo, o similares. A lo largo de la presente descripción el término "grupo alcoxilo" puede ser igualmente referido como "grupo alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>".

En el ámbito de la presente invención, el término "arilalquilo" o "aralquilo" se refiere a un radical  $-R^7R^8$  que contiene desde 1 a 10 átomos de carbono (pudiendo ser igualmente referido en la presente descripción como "arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>" o "aralquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>"), en donde  $R^7$  es un grupo alquilo y  $R^8$  es un grupo arilo, como se han definido en esta descripción. Dicho en otras palabras, aralquilo se refiere a un radical que comprende entre 1 y 10 átomos de carbono que consiste en un radical alquilo  $R^7$  sustituido por un grupo arilo  $R^8$ . Sin que sirva de

limitación, ejemplos de radicales aralquilo son entre otros bencilo, feniletilo (o fenetilo), fenilpropilo, 3-fenil-2-propanilo o similares.

En el ámbito de la presente invención, el término "alquilarilo" significa un radical  $-R^9R^{10}$  que contiene desde 1 a 10 átomos de carbono (pudiendo ser igualmente referido en la presente descripción como "alquilarilo  $C_1-C_{10}$ "), en donde  $R^9$  es un grupo arilo y  $R^{10}$  es un grupo alquilo, según se han definido en esta memoria. Sin que sirva de limitación, ejemplos de radicales alquilarilo son entre otros los radicales metilfenilo (p. ej. 2-metilfenilo, 3-metilfenilo o 4-metilfenilo), etilfenilo (p. ej. 2-etilfenilo, 3-etilfenilo o 4-etilfenilo) o similares. En consecuencia, la diferencia entre los grupos aralquilo y alquilarilo se refiere a la localización del carácter radical; por ejemplo en el caso de un grupo aralquilo el radical está ubicado en la cadena alquílica unido al resto aromático, como por ejemplo un radical bencilo o feniletilo, mientras que en el caso de un grupo alquilarilo, el carácter de radical está ubicado en el resto arilo, como por ejemplo, los radicales metilfenilo o etilfenilo.

En el ámbito de la presente invención, el término "heteroalquilo" se refiere a heteroalquilo sustituido o no sustituido y arilo sustituido o no sustituido como por ejemplo son tienilmetil, tenilmetilo, furilmetilo, furfurilmetilo, pirrolilmetilo, pirrolilmetilmetilo, piridinmetilo o similares.

En el ámbito de la presente invención, el término "cicloalquilo" se refiere a un radical de cicloalcano que contiene entre 3 y 6 átomos de carbono, como por ejemplo ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o similares.

En el ámbito de la presente invención, el término "cicloalquilalquilo" se refiere a grupos alquilo sustituidos con grupos cicloalquilo, o a grupos cicloalquilo sustituidos con grupos alquilo, de tal manera que el resto de cicloalquilo tiene entre 3 y 6 átomos de carbono y el resto alquilo puede contener entre 1 y 5 átomos de carbono, como por ejemplo, metilciclopropilo, metilciclobutilo, metilciclopentilo, etilciclopropilo, etilciclobutilo, propilciclopentilo, propilciclopropilo, propilciclobutilo, propilciclopentilo o similares.

En el ámbito de la presente invención, el término "arilo" se refiere a sustituyentes como fenilo, naftilo, antranilo o similares.

En el ámbito de la presente invención, el término "aralqueno" se refiere a grupos como por ejemplo son entre otros vinilfenilo, 2-propenilfenilo, vinilnaftilo, (2-propenil)antranilo o similares.

En el ámbito de la presente invención, el término "heteroarilo" se refiere a un radical de un heterociclo como los radicales del furano, tiofeno, pirrol, piridino o similares.

En el ámbito de la presente invención, el término "heteroaralquilo" se refiere a, pero no está limitado a tienilalquilo, tenilalquilo, furilalquilo, furfurilalquilo, pirrolilalquilo, pirrolilmetilalquilo, piridinalquilo o heteroaralqueno como por ejemplo tienilvinilo, tenilvinilo, furilvinilo, furfurilvinilo, pirrolilvinilo, pirrolilmetilvinilo, tienil-(2-propenilo), tenil-(2-propenilo), furil-(2-propenilo), furfuril-(2-propenilo), pirrolil-(2-propenilo), pirrolilmetil-(2-propenilo), piridinvinilo o piridin-(2-propenilo).

En el ámbito de la presente invención, el término "heteroaralqueno" se refiere a, pero no está limitado a tienilvinilo, tenilvinilo, furilvinilo, furfurilvinilo, pirrolilvinilo, pirrolilmetilvinilo y tienil-(2-propenilo), tenil-(2-propenilo), furil-(2-propenilo), furfuril-(2-propenilo), pirrolil-(2-propenilo), pirrolilmetil-(2-propenilo), piridinvinilo, piridin-(2-propenilo) o similares.

En el ámbito de la presente invención, el término "heterociclilo" se refiere a un radical de un heterociclo de 3 a 6 unidades, siendo una o dos de ellas heteroátomos del tipo O y/o N, como por ejemplo, pero que no está limitado a radicales de oxirano, tiirano, aziridina, oxetano, tietano, azetidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofurano o pirrolidina.

En el ámbito de la presente invención, el término "heterocicilalquilo" se refiere a un radical de un heterociclo de 3 a 6 unidades con un sustituyente alquilo (entre 1 y 6 átomos de carbono), siendo una o dos de ellas heteroátomos del tipo O y/o N, como por ejemplo, pero que no está limitado a metiloxirano, metiltiirano, metilaziridina, metiloxetano, metiltietano, metilazetidina, metiltetrahidrofurano, metiltetrahidrotiofurano o metilpirrolidina.

Por tanto, este aspecto de la invención se refiere a cualquier compuesto de fórmula I o cualquiera de sus bases conjugadas como se define anteriormente, excepto cuando consiste en un compuesto de fórmula I-a donde  $R^1$  y  $R^2$  son H y X es NH, en cuyo caso A y B no pueden ser al mismo tiempo un grupo de fórmula III o un grupo de fórmula IV, ni tampoco A ser un grupo de fórmula III y B un grupo de fórmula IV, ni tampoco A ser un grupo de fórmula IV y B un grupo de fórmula III. Es decir, las cuatro posibles combinaciones de A y B con los grupos de fórmula III y de fórmula IV.

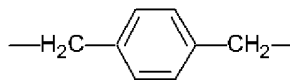
El término "longitud de la cadena", que se usará a lo largo de esta invención y de las reivindicaciones, significa el menor número de átomos entre un extremo y el otro del grupo espaciador. Este grupo espaciador puede contener anillos, como por ejemplo, cicloalquilos y aromáticos, incluyendo heterociclos sustituidos o no sustituidos, tales como un hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico monovalente, de 6 a 10 átomos anulares, el cual está sustituido independientemente entre sí, con uno o más sustituyentes, de preferencia uno, dos o tres sustituyentes seleccionados entre alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, halo, nitro, ciano, metilendioxilo, etilendioxilo, cicloalquilo, fenilo opcionalmente sustituido, heteroarilo, haloalcoxilo, fenoxilo opcionalmente sustituido, heteroariloxilo,  $-\text{COR}^{11}$  (en donde  $\text{R}^{11}$  es alquilo o fenilo opcionalmente sustituido),  $-(\text{CR}^{12}\text{R}^{13})_{n1}-\text{COOR}^{14}$  (en donde  $n1$  es un número entero de 0 a 5,  $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  son independientemente entre sí hidrógeno o alquilo, y  $\text{R}^{14}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo) ó  $-(\text{CR}^{15}\text{R}^{16})_{n2}-\text{CONR}^{17}\text{R}^{18}$  (en donde  $n2$  es un número entero de 0 a 5,  $\text{R}^{15}$  y  $\text{R}^{16}$  son independientemente entre sí, hidrógeno o alquilo, y  $\text{R}^{17}$  y  $\text{R}^{18}$  son independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo, ó  $\text{R}^{17}$  y  $\text{R}^{18}$  juntamente con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, forman un anillo heterocíclico). Más específicamente el término arilo incluye, pero no está limitado a fenilo, 1-naftilo, y 2-naftilo y los derivados de los mismos. El grupo espaciador puede contener uno o más átomos de O o de S como parte de las cadenas. Los tipos posibles de uniones con estos átomos pueden ser, por ejemplo, enlaces éter (-O-), enlaces azufrados (-S-) y (-S-S-). Para evitar inestabilidades, estas uniones no deberán estar localizadas de manera contigua al grupo X, si éste es NH, O o S.

La longitud de la cadena de los grupos espaciadores varía preferentemente entre 2 y 10, siendo la longitud preferida entre 4 y 7. En ejemplos preferidos de realización, la longitud de la cadena del espaciador está comprendida entre 5 y 6 átomos de carbono.

Los sustituyentes de los grupos de la invención, tales como los grupos alquilo, alquilamino, alcoxilo, arilo, arilalquil y alquilarilo mencionados previamente pueden ser sustituidos opcionalmente por otros sustituyentes, como por ejemplo los que se han definido anteriormente, que no eliminen el efecto deseado del compuesto.

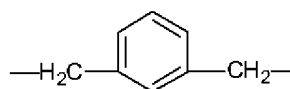
Grupos espaciadores A y B adecuados según la presente invención son entre otros:

- una cadena tipo alcanodiilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$ , donde dicha cadena de tipo alcano  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  significa una cadena de hidrocarburo lineal de tres a diez átomos de carbono o una cadena de hidrocarburo ramificada de tres a diez átomos de carbono que puede tener al menos un heteroátomo como O y/o S, preferentemente una cadena  $-(\text{CH}_2)_p\text{-Z-(CH}_2)_p-$ , donde Z se selecciona entre  $\text{CH}_2$ , un átomo de oxígeno o un átomo de S; y  $p$  es un valor comprendido entre 1 y 5, como por ejemplo son los espaciadores  $-(\text{CH}_2)_2\text{-O-(CH}_2)_2-$  y  $-(\text{CH}_2)_5$ , donde  $p$  es 2 y Z es un átomo de oxígeno o un grupo  $\text{CH}_2$ , respectivamente;
- una cadena tipo alquendiilo  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  con uno o dos dobles enlaces  $\text{C}=\text{C}$ , donde dicha cadena de tipo alqueno  $\text{C}_3\text{-C}_{10}$  significa una cadena de hidrocarburo lineal de tres a diez átomos de carbono o una cadena de hidrocarburo ramificada de tres a diez átomos de carbono, que contienen por lo menos un doble enlace, p. ej. 1-propeno-1,3-diilo, 1-buteno-1,4-diilo, 2-buteno-1,4-diilo, 1,3-butadieno-1,4-diilo, y similares;
- una cadena tipo alquindiilo  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  con uno o dos triples enlaces  $\text{C}\equiv\text{C}$ , donde dicha cadena de tipo alquino  $\text{C}_2\text{-C}_{10}$  significa una cadena de hidrocarburo lineal de dos a diez átomos de carbono o una cadena de hidrocarburo ramificada de dos a diez átomos de carbono, que contienen por lo menos un enlace triple, p. ej., 1-propino-1,3-diilo, 1-butino-1,4-diilo, 2-butino-1,4-diilo, 2,4-hexadieno-1,6-diilo, y similares;
- un espaciador aromático  $\text{C}_5\text{-C}_{12}$  seleccionado entre un grupo de fórmula III;



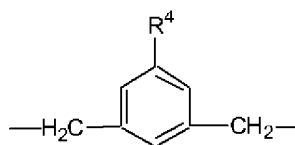
Fórmula III

un grupo de fórmula IV,



Fórmula IV

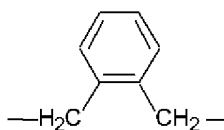
un grupo de fórmula V,



Fórmula V

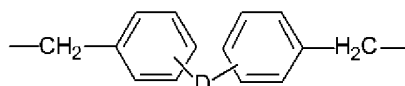
donde R<sup>4</sup> se selecciona entre OH u OMe;

un grupo de fórmula VI,



Fórmula VI

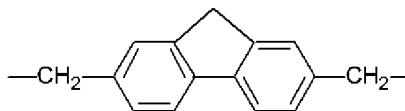
un grupo de fórmula VII,



Fórmula VII

donde D se une a los anillos a través de las posiciones *meta* o *para*, y se selecciona entre (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>, CH=CH, C≡C y un anillo heterocíclico, siendo n igual a 0, 1 ó 2;

un grupo de fórmula VIII.

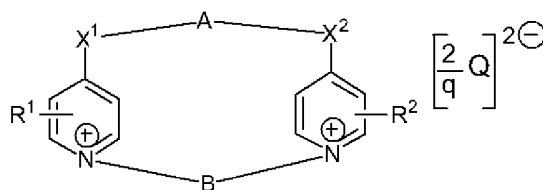


Fórmula VIII

En base a los espaciadores anteriores, y como se menciono previamente, cuando el compuesto de fórmula general I es un compuesto de fórmula I-a en donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son NH y A es un espaciador de fórmula III o un espaciador de fórmula IV, entonces B es una cadena tipo alcanodiilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-, o una cadena tipo alquendiilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub>, o una cadena tipo alquendiilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub>, o el espaciador aromático de formula V, o un espaciador aromático de fórmula VI, o un espaciador aromático de fórmula VII o el espaciador aromático de fórmula VIII como se definieron anteriormente.

El término "base conjugada de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable", que se usará a lo largo de esta invención y de las reivindicaciones, se refiere a una base conjugada de un ácido con propiedades, tales como por ejemplo la toxicidad, adecuadas para ser administrada a un ser humano o animal. Estos compuestos son ampliamente conocidos por el experto en el sector farmacéutico y se encuentran descritos en manuales del sector. Preferiblemente, dicha base conjugada de la presente invención se refiere a los aniones derivados de la disociación de ácidos orgánicos, pero sin limitación, tales como los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, embónico, succínico, oxálico, bismetilen-salicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, *p*-aminobenzoico, glutámico, bencenosulfónico, α-cetoglutárico, α-glicerofosfórico, trifluoroacético, glucosa-1-fosfórico y teofilinacético, así como las 8-haloteofilinas, como por ejemplo: 8-bromoteofilina, o bien a los aniones derivados de la disociación de ácidos inorgánicos, pero sin limitación, tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, fosforoso, hipofosforoso, bórico, metabórico, tetrabórico y nítrico. Más preferiblemente, dicha base conjugada se refiere a un anión derivado de la disociación de un ácido inorgánico, y aún más preferiblemente al anión bromuro.

En una realización preferida, el compuesto de fórmula I consiste en un compuesto de fórmula I-a,



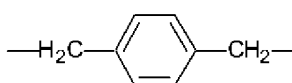
Fórmula I-a

5 o cualquiera de sus bases conjugadas, donde los grupos Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, A y B, se seleccionan independientemente tal como se definieron anteriormente.

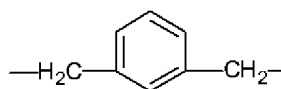
En otra realización preferida del compuesto de fórmula I o de cualquiera de sus bases conjugadas, tanto en sus variantes de fórmula I-a y/o de fórmula I-b, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son NH.

10 En otra realización preferida del compuesto de fórmula I o de cualquiera de sus bases conjugadas, tanto en sus variantes de fórmula I-a y/o de fórmula I-b, R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H. En una realización más preferida de la anterior, además, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son NH.

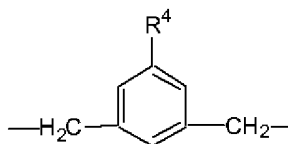
15 En otra realización preferida del compuesto de fórmula I o de cualquiera de sus bases conjugadas, tanto en sus variantes de fórmula I-a y/o de fórmula I-b, los espaciadores A y B se seleccionan independientemente entre al menos uno del siguiente grupo: una cadena tipo alcanodiilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, donde Z es CH<sub>2</sub> o un átomo de oxígeno, y p es un valor comprendido entre 1 y 3; y un espaciador aromático seleccionado entre un grupo de fórmula III, o un grupo de fórmula IV, o un grupo de fórmula V donde R<sup>4</sup> se selecciona entre OH u OMe;



Fórmula III



Fórmula IV



Fórmula V

20 de manera que si el compuesto de fórmula general I corresponde a un compuesto de fórmula I-a donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son NH, cuando A es un espaciador de fórmula III o un espaciador de fórmula IV, entonces B es la cadena tipo alcanodiilo anterior o el espaciador aromático de fórmula V. En realizaciones preferidas de la anterior, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son NH y/o R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H.

25 En otra realización preferida, el compuesto de fórmula general I (preferentemente el compuesto de fórmula I-a) o cualquiera de sus bases conjugadas, consiste en uno del grupo compuesto por:

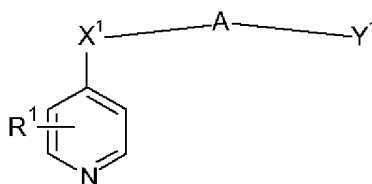
- a) Dibromuro de 2,6-diaza-1,7(4,1)-dipiridina-4(1,3)-bencenaciclododecafano-1<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-bis(ilio) [Compuesto 1, código VGP-222];
- b) Dibromuro de 10-oxa-2,6-diaza-1,7(4,1)-dipiridina-4(1,3)-bencenaciclododecafano-1<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-bis(ilio) [Compuesto 2, código VGP-234];
- 30 c) Dibromuro de 2,6-diaza-1,7(4,1)-dipiridina-4(1,4)-bencenaciclododecafano-1<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-bis(ilio) [Compuesto 3, código VGP-310];
- d) Dibromuro de 10-oxa-2,6-diaza-1,7(4,1)-dipiridina-4(1,4)-bencenaciclododecafano-1<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-bis(ilio) [Compuesto 4, código VGP-312];



- e) Dibromuro de 2,8-diaza-1,9(4,1)-dipiridinaciotetradecafan-1<sup>1</sup>,9<sup>1</sup>-bis(ilio) [Compuesto **5**, código **VGP-318**];
- f) Dibromuro de 9-oxa-6,12-diaza-1,5(1,4)-dipiridina-3(1,3)-bencenaciododecafan-1<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-bis(ilio) [Compuesto **6**, código **VGP-328**];
- 5 g) Dibromuro de 5-oxa-2,8-diaza-1,9(4,1)-dipiridinaciotetradecafan-1<sup>1</sup>,9<sup>1</sup>-bis(ilio) [Compuesto **7**, código **VGP-334**];
- h) Dibromuro de 5,12-dioxa-2,8-diaza-1,9(4,1)-dipiridinaciotetradecafan-1<sup>1</sup>,9<sup>1</sup>-bis(ilio) [Compuesto **8**, código **VGP-340**];
- i) Dibromuro de 12-oxa-2,8-diaza-1,9(4,1)-dipiridinaciotetradecafan-1<sup>1</sup>,9<sup>1</sup>-bis(ilio) [Compuesto **9**, código **VGP-352**].

10 A lo largo de la presente descripción, cualquiera de los compuestos de fórmula I (que incluye tanto a los derivados de fórmula I-a como I-b) o de sus bases conjugadas pueden ser igualmente referidos como "compuesto de la invención" o "compuesto de la presente invención".

15 Un segundo aspecto de la presente invención proporciona un método para producir un compuesto de fórmula general I como cualquiera de los definidos anteriormente, que comprende una etapa de ciclación intermolecular de un compuesto de fórmula VIII.



Fórmula VIII

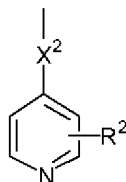
con un derivado de fórmula IX,



20 Fórmula IX

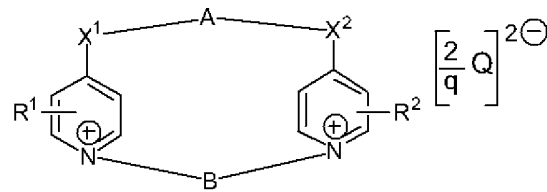
donde:

- R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, A y B se seleccionan según se definen anteriormente en el compuesto de fórmula I,
- Z es un buen grupo saliente de una reacción de desplazamiento nucleofílico, conocido por cualquier experto, como son por ejemplo un halógeno seleccionado entre Cl, Br, I o el resto sulfonato,
- 25 - uno de los grupos Y<sup>1</sup> o Y<sup>2</sup> es un grupo de fórmula X (preferentemente el grupo Y<sup>1</sup>),



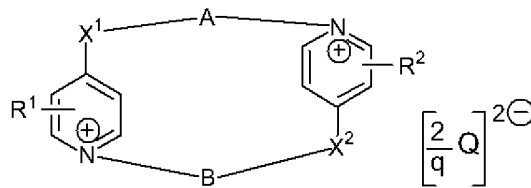
Fórmula X

30 y el otro de los grupos Y<sup>1</sup> o Y<sup>2</sup> (preferentemente el grupo Y<sup>2</sup>) se selecciona entre Cl, Br, I o sulfonato, de tal manera que cuando Y<sup>1</sup> es el grupo de fórmula X, entonces Y<sup>2</sup> se selecciona entre Cl, Br, I o sulfonato obteniéndose así un compuesto que consiste en la fórmula I-a o cualquiera de sus bases conjugadas;



Fórmula I-a

y cuando Y<sup>2</sup> es el grupo de fórmula X, entonces Y<sup>1</sup> se selecciona entre Cl, Br, I o sulfonato, obteniéndose así un compuesto que consiste en la fórmula I-b o cualquiera de sus bases conjugadas.

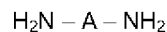


Fórmula I-b

Las condiciones de reacción para la obtención de los compuestos de fórmula I-a y I-b son las condiciones habituales en reacciones de desplazamiento nucleófilo y conocidas por cualquier experto medio en la materia. A modo de ejemplo, los compuestos de fórmula I-a se obtuvieron por reacción del derivado de piridina sustituida en 4 (VIII) con la correspondiente molécula IX en ácido acético glacial a reflujo. Tras enfriamiento, la solución se trata con una solución básica (p. ej. hidróxido sódico) y la suspensión resultante se concentra y purifica posteriormente por cromatografía flash. El método para la obtención de los compuestos de fórmula I-b consiste en hacer reaccionar el derivado heterocíclico correspondiente de fórmula VIII y el derivado de fórmula XI en cantidades molares 2:1 en un disolvente orgánico polar aprótico, como el acetonitrilo, a reflujo o a temperatura ambiente.

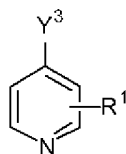
Según este método, se obtienen los compuestos de fórmula I-a o I-b en forma de sales donde Q es un anión cloruro, bromuro, yoduro o sulfonato, según si el grupo Z y el grupo Y<sup>1</sup> o Y<sup>2</sup> han sido seleccionados entre cloro, bromo, yodo o sulfonato, respectivamente. No obstante, la obtención de compuestos de fórmula I-a o I-b en forma de sales con aniones Q distintos de cloro, bromo, yodo o sulfonato, resulta trivial para cualquier experto medio mediante las habituales técnicas de intercambio de la parte aniónica conocidas y descritas en el estado de la técnica. A modo de ejemplo, a partir de la sal de cloruro, bromuro, yoduro o sulfonato, el método anterior comprendería además la disolución en agua de dicha bis sal inicialmente formada, a la que se le añade un exceso de otro ácido orgánico o inorgánico, hasta que precipite la nueva sal que se filtra al vacío, dando lugar al intercambio de la parte aniónica.

En una realización preferida del método descrito en este aspecto de la invención, cuando se obtiene un compuesto de fórmula I-a, es decir, cuando Y<sup>1</sup> es el grupo de fórmula X definido anteriormente e Y<sup>2</sup> es un halógeno seleccionado entre Cl, Br, I o sulfonato, comprende además la preparación del compuesto de fórmula VIII previamente a la etapa de ciclación intermolecular, mediante reacción de un compuesto de fórmula XI donde A es un grupo espaciador como se definió previamente,

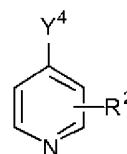


Fórmula XI

con un compuesto de fórmula XII y con un compuesto de fórmula XIII,



Fórmula XII

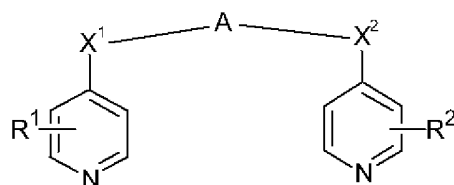


Fórmula XIII

donde:

- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente según se han definido con anterioridad en la presente descripción,
- Y<sup>3</sup> e Y<sup>4</sup> se seleccionan independientemente entre Cl, Br, I o sulfonato.

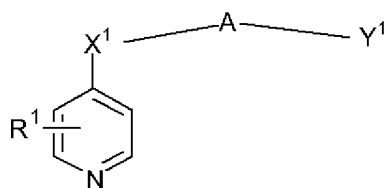
5 De este modo se obtiene el compuesto de fórmula VIII que consiste en la fórmula VIII-a,



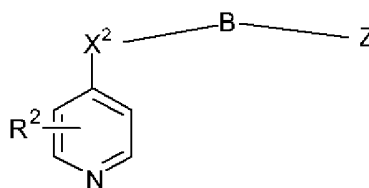
Fórmula VIII-a

en donde A, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se definen como anteriormente.

10 En una realización preferida del método para producir un compuesto de fórmula general I, Y<sup>1</sup> es un átomo de Cl, Br, I o sulfonato e Y<sup>2</sup> es el grupo de fórmula X, obteniéndose así un compuesto de fórmula I-b, de manera que dicha reacción de ciclación intermolecular consiste en la reacción del derivado de fórmula VIII con el derivado de fórmula IX-b,



Fórmula VIII



Fórmula IX-b

15 donde A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se definen como anteriormente e Y<sup>1</sup> y Z se seleccionan independientemente entre Cl, Br, I y sulfonato, para obtener dicho compuesto de fórmula I-b o cualquiera de sus bases conjugadas. Mediante esta variante, los compuestos VIII y IX-b pueden ser idénticos cuando simultáneamente A es igual a B, R<sup>1</sup> es igual a R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup> es igual a X<sup>2</sup> e Y<sup>1</sup> es igual a Z.

20 A lo largo de la presente descripción, cualquiera de los métodos de obtención de los compuestos de fórmula I (que incluye tanto a los derivados de fórmula I-a como I-b) puede ser igualmente referido como "método de la invención" o "método de la presente invención".

25 Los compuestos de fórmula I (preferentemente de fórmula I-a y/o I-b, y más preferentemente de fórmula I-a) son útiles para el tratamiento de las protozoosis como la leishmaniasis, y otras enfermedades protozoarias también producidas por tripanosomátidos tales como la denominada enfermedad del sueño (tripanosomiasis africana) o la enfermedad de Chagas (tripanosomiasis americana). Por tanto, otro aspecto de la invención consiste en proporcionar formulaciones o composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto de fórmula I (es decir, al menos un compuesto de fórmula I-a y/o I-b) para el tratamiento de las enfermedades protozoarias causadas por tripanosomátidos, preferentemente leishmaniasis, enfermedad del sueño y/o enfermedad de Chagas.

30 La invención proporciona, en su tercer aspecto, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención donde Q es una base conjugada de ácido orgánico o inorgánico farmacéuticamente aceptable. Dicha composición puede ser igualmente referida en la presente descripción como "composición farmacéutica de la invención" o "composición de la invención", y puede comprender simultáneamente más de un compuesto de fórmula I-a y/o de fórmula I-b, resultando preferidas aquellas composiciones que comprenden al menos un compuesto de fórmula I-a.

35 De acuerdo con la presente invención, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar a humanos o se pueden usar en medicina veterinaria, particularmente con otros mamíferos. La administración se

llevará a cabo con una "cantidad terapéuticamente eficaz", siendo suficiente para que demuestre un beneficio para el paciente. Tal beneficio puede ser la mejora de al menos un síntoma. La cantidad administrada, y la velocidad y administración en el tiempo, dependerá de la naturaleza y de aquello que se esté tratando. La prescripción del tratamiento, es decir, las decisiones sobre las dosis, etc., recaerá bajo la responsabilidad del médico general o del especialista.

En el ámbito de la presente invención, el término "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad del compuesto activo que provoca la respuesta biológica en el parásito suficiente para alcanzar el efecto tripanocida (p. ej. leishmanicida) caracterizado por la inhibición inicial del crecimiento y la posterior lisis de los parásitos.

Las composiciones farmacéuticas, de acuerdo con la presente invención, pueden comprender, además del ingrediente activo, un excipiente farmacéuticamente aceptable (agua, alcohol, glicerina, propilenglicol, acetona...), un transportador (tales como liposomas, polímeros de alcohol vinílico y derivados, como polivinilpirrolidona o vinilpirrolidona, polipéptidos de alanina y tiroxina o de lisina, microesferas elaboradas con polímeros sintéticos del tipo de la poli(acrilamida), poli(acril-dextrano) y copolímeros de etilvinilacetato), sistema tampón (p. ej. anión carbonato/anión bicarbonato, amonio/catión amonio, ácido acético/anión acetato, ácido cítrico/anión citrato...), estabilizador (tales como nanopartículas, nanocápsulas, sistemas micelares, dendrímeros, fullerenos o nanoestructuras de carbono) u otros materiales conocidos para los expertos en la materia. Tales materiales deben no ser tóxicos y además, no interferir con la eficacia del ingrediente activo. La naturaleza precisa del transportador o de otro material dependerá de la vía de administración, que puede ser oral, o mediante inyección, por ejemplo, cutánea, subcutánea o intravenosa.

Las formas farmacéuticas para la administración oral pueden ser en forma de tabletas, cápsulas, polvo o líquido. Una tableta puede contener un transportador sólido tal como gelatina o un adyuvante. Las composiciones farmacéuticas líquidas generalmente comprenden un transportador líquido tal como agua, aceites animales, vegetales o sintéticos. Las soluciones salinas fisiológicas pueden contener dextrosa u otra solución de sacarido o de glicol tal como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol.

Para la inyección intravenosa, cutánea o subcutánea, o bien inyección en el lugar de la dolencia, el principio activo estará en forma de una solución acuosa parenteralmente aceptable, que sea apirógena y que tenga un pH apropiado, estabilidad y tonicidad. Aquellos que sean expertos en la técnica podrán preparar soluciones apropiadas utilizando, por ejemplo, vehículos isotónicos tal como una inyección salina, inyección con solución de Ringer e inyección con solución de Ringer con lactato. Cuando se requieran, se podrán incluir conservantes, estabilizadores, sistemas tampón, antioxidantes y/o otros aditivos.

Un cuarto aspecto de la invención se refiere al uso de un compuesto de la invención de fórmula I (preferentemente de fórmula I-a) para la fabricación de una composición farmacéutica.

La composición farmacéutica anterior puede ser útil para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad protozoaria causada por un tripanosomátido, como son entre otras, y sin que sirva de limitación, una leishmaniasis o una tripanosomiasis. La presente invención demuestra la actividad de los compuestos de fórmula I (preferentemente de fórmula I-a) frente al parásito *Leishmania* (responsable de la leishmaniasis); sin embargo, la proximidad de estos parásitos con otros protozoos del Orden *Kinetoplastida* como *Trypanosoma cruzi* (enfermedad de Chagas) y *Trypanosoma brucei* (enfermedad del sueño), permiten augurar su validez para estas otras tripanosomiasis.

Un quinto aspecto de la invención se refiere al uso de al menos un compuesto de la invención de fórmula I (preferentemente de fórmula I-a) para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad protozoaria causada por un tripanosomátido.

En una realización preferida, dicho compuesto de la invención (preferentemente de fórmula I-a) se usa para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de una leishmaniasis, preferentemente una leishmaniasis producida por *Leishmania major* (*L. major*) o por *Leishmania donovani* (*L. donovani*).

En otra realización preferida, dicho compuesto de la invención (preferentemente de fórmula I-a) se usa para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de una tripanosomiasis.

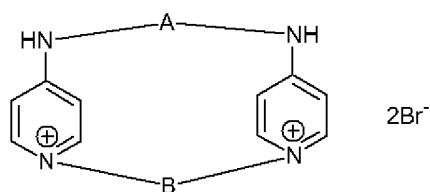
No obstante, debe entenderse de este aspecto de la invención, que la presente invención también protege el método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad protozoaria causada por un tripanosomátido en un sujeto (preferentemente frente a una leishmaniasis como las producidas por *Leishmania major* o por *Leishmania donovani*), que comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva al menos uno de los compuestos de la invención de fórmula I, preferentemente de fórmula I-a, lo que incluye también la administración de dicho compuesto en cualquier composición o forma farmacéutica descrita con anterioridad.

Del mismo modo, en dicho aspecto de la presente invención también se contempla la protección del compuesto de la invención o de la composición farmacéutica que lo comprenda según se define anteriormente, para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad protozoaria causada por un tripanosomátido como aquí descrita.

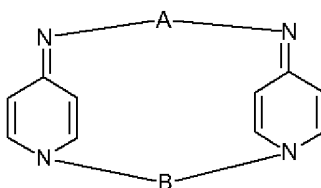
5 **Ejemplos de realización de la invención**

El alcance de la invención se detallará a continuación por medio de ejemplos. Se describirán las síntesis de distintos compuestos de la invención, identificados como compuestos 1, 2, etc., así como de los intermedios. El punto de fusión se referirá como pf. MeOH es CH<sub>3</sub>OH, EtOAc es acetato de etilo, Et<sub>2</sub>O es dietiléter, DMF es *N,N*-dimetilformamida y DMSO es dimetil sulfóxido.

10 Las estructuras de los compuestos **1** al **9** de la invención se pueden representar mediante la fórmula general:



Una representación estructural alternativa es la siguiente:



que representa la base conjugada.

15 Los grupos A y B se detallan en la Tabla 1 para cada uno de los compuestos **1** al **9**.

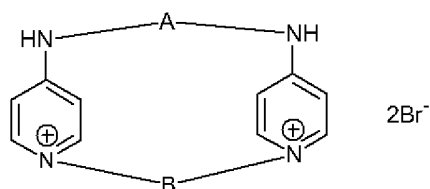
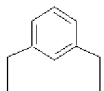
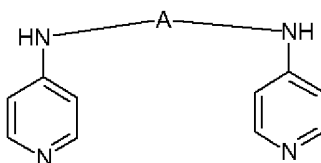


Tabla 1. Estructura de los ejemplos explicados en esta invención.

Compuesto N°	A	B	Código
1		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	VGP-222
2		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	VGP-234
3		(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	VGP-310
4		(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	VGP-312
5	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	VGP-318

Compuesto N°	A	B	Código
6	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$		VGP328
7	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	$(\text{CH}_2)_5$	VGP-334
8	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	VGP-340
9	$(\text{CH}_2)_5$	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	VGP-352

Los intermedios VIII-1 y VIII-2 tienen la fórmula estructural:



donde A consiste en un grupo definido en la Tabla 2:

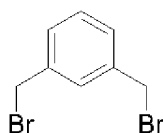
Tabla 2. Modificaciones estructurales de los intermedios VIII-1 y VIII-2.

Intermedio N°.	A	Código
VIII-1	$(\text{CH}_2)_5$	VGP-314
VIII-2	$(\text{CH}_2)_2\text{O}(\text{CH}_2)_2$	VGP-320

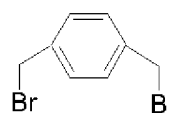
- 5 Los siguientes compuestos conocidos se prepararon como materiales de partida mediante el método publicado en la respectiva referencia suministrada para cada caso.

### I) REACTIVOS DE PARTIDA CONOCIDOS

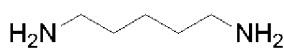
- 10 Los compuestos  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*m*-xileno (A),  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*p*-xileno (B), 1,5-diaminopentano (C), bis(2-aminoetil)éter (D), 1,5-dibromopentano (E), bis(2-bromoetil)éter (F) y 4-bromopiridina (G) son comerciales y suministrados por Sigma-Aldrich Química S. A.



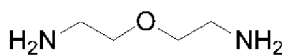
A.-  $\alpha,\alpha'$ -Dibromo-*m*-xileno



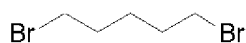
B.-  $\alpha,\alpha'$ -Dibromo-*p*-xileno



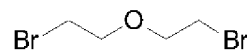
C.- 1,5-Diaminopentano



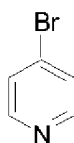
D.- Bis(2-aminoetil)éter



E.- 1,5-Dibromopentano



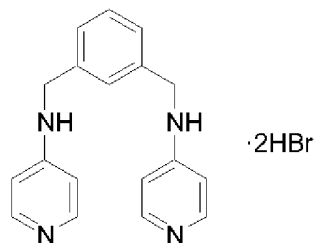
F.- Bis(2-bromoetil)éter



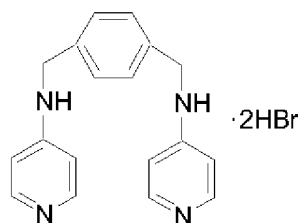
G.- 4-Bromopiridina.

15

Los siguientes compuestos conocidos, el dibromidato de 1,3-bis[(piridin-4-il)aminometil]benceno y el dibromidato de 1,4-bis[(piridin-4-il)aminometil]benceno, se prepararon como sustancias de partida de acuerdo con el método indicado en la referencia: Conejo-García, A.; Campos, J. M.; Sánchez-Martín, R.; Gallo, M. A.; Espinosa, A. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 3754-3757.



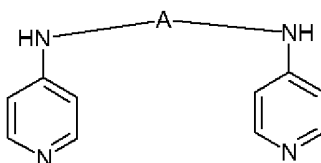
Dibromidato de 1,3-bis[(piridin-4-il)aminometil]benceno



Dibromidato de 1,4-bis[(piridin-4-il)aminometil]benceno

## II) PREPARACIÓN DE NUEVAS SUSTANCIAS DE PARTIDA

- 10 Los intermedios **VIII-1** y **VIII-2** que tienen la fórmula estructural:



donde el grupo A se define en la Tabla 2, se prepararon por reacción de la 4-bromopiridina con la correspondiente diamina en fenol, a la temperatura de reflujo de la mezcla. Tras enfriamiento, la solución se acidificó con HBr en HOAc glacial al 33%. El dibromuro obtenido se obtuvo en forma de base usando NaOH 1M.

- 15 La obtención de los compuestos de fórmulas **VIII-1** y **VIII-2** se ejemplifica a continuación:

### II.1) Intermedio **VIII-1**, **VGP-314**, ***N,N'*-bis-[(4-piridil)pentano]-1,5-diamina**:

- Una mezcla de pentano-1,5-diamina (0,28 mL, 2,3 mmoles) y 4-bromopiridina (720 mg, 4,6 mmoles) en fenol (3 mL) se calentó bajo atmósfera de argón a 170 °C durante 20 horas. Tras enfriamiento a temperatura ambiente el crudo de reacción se disolvió en metanol y se acidificó hasta pH 1-2 con HBr en HOAc glacial al 33%. Se añadió Et<sub>2</sub>O y el sólido se recogió por filtración a vacío. El dibromuro obtenido se pasó a forma de base añadiendo NaOH 1M hasta pH básico obteniéndose un sólido marrón microcristalino (0,80 g, 61%); pf 256 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 13,03 (s, 2H); 8,65 (sa, 2H); 8,20 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz); 8,05 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz); 6,98–6,79 (m, 4H); 3,25 (m, 4H); 1,59 (m, 4H); 1,46–1,34 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 158,31; 141,14; 138,78; 110,17; 105,07; 42,45; 27,94; 24,07. HRMS (*m/z*): Calculado para C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>4</sub> (M + H)<sup>+</sup> 257,1766; encontrado 257,1761. Análisis para C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>. Calcd.: C 70,28; H 7,86; N 21,86; encontrado: C 70,03; H 7,97; N 21,62.

### II.2) Intermedio **VIII-2**, **VGP-320**, **bis-[2-(4-piridil)aminoetil]éter**:

- Una mezcla de bis-2-(aminoetil)éter (0,90 g, 5,1 mmoles) y 4-bromopiridina (0,40 g, 10,2 mmoles) en fenol (4 mL), se calentó bajo atmósfera de argón a 170 °C durante 20 horas. Tras enfriamiento a temperatura ambiente el crudo de reacción se disolvió en metanol y se acidificó hasta pH 1-2 con HBr en HOAc glacial al 33%. Se añadió Et<sub>2</sub>O y el sólido se recogió por filtración a vacío. El dibromuro obtenido se pasó a forma de base añadiendo

NaOH 1M hasta pH básico obteniéndose un sólido marrón microcristalino (1,30 g, 61%); pf 238 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 7,99 (d, 4H, *J* = 6,1 Hz); 6,49 (d, 4H, *J* = 6,3 Hz); 3,56 (t, 4H, *J* = 5,7 Hz); 3,23 (d, 4H, *J* = 5,6 Hz). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 153,98; 149,82; 107,58; 69,07; 41,98; HRMS (*m/z*): Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>4</sub>O (M + H)<sup>+</sup> 259,1559; encontrado 259,1556. Análisis para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O. Calcd.: C 65,09; H 7,02; N 21,69; encontrado: C 65,21; H 7,18; N 21,51.

### III) EJEMPLOS PREPARATIVOS

#### III.1) Compuesto 1, código VGP-222, dibromuro de 2,6-diaza-1,7(4,1)-dipiridina-4(1,3)-bencenaciclododecafan-1<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-bis(ilio):

Una disolución de 1,5-dibromopentano (47 μL, 0,34 mmoles) en acetonitrilo (35 mL) se adiciona gota a gota sobre una suspensión de 1,3-bis[[piridin-4-il]aminometil]benceno (100 mg, 0,34 mmoles) en acetonitrilo (50 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se dejó agitando a reflujo durante 5 días. Tras enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró a vacío, tras lavado con EtOAc y Et<sub>2</sub>O. Se obtuvo un sólido blanco microcristalino (60,4 mg, 34%); pf 330 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,35 (t, *J* = 6,5 Hz, 2H); 8,11 (dd, *J* = 7,3; 1,4 Hz, 2H); 8,06 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,48–7,30 (m, 3H); 7,22 (s, 1H); 6,96 (dd, *J* = 7,3; 2,8 Hz, 2H); 6,64 (dd, *J* = 7,3; 2,7 Hz, 2H); 4,56 (d, *J* = 6,3 Hz, 4H); 4,23–4,07 (m, 4H); 1,77 (c, *J* = 11,4 Hz, 4H); 0,68–0,50 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156,49; 143,36; 141,58; 137,71; 129,14; 127,12; 123,48; 110,68; 104,98; 55,99; 44,84; 28,05; 19,99. HRMS (*m/z*): Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>Br (M – Br)<sup>+</sup> 439,1497; encontrado 439,1508. Análisis para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>. Calcd.: C 53,09; H 5,42; N 10,77; encontrado: C 53,21; H 5,31; N 10,83.

#### III.2) Compuesto 2, VGP-234, dibromuro de 10-oxa-2,6-diaza-1,7(4,1)-dipiridina-4(1,3)-bencenaciclododecafan-1<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-bis(ilio):

Una disolución de bis(2-bromoetil)eter (43,2 μL, 0,34 mmoles) en acetonitrilo (35 mL) se adiciona gota a gota sobre una suspensión de 1,3-bis[[piridin-4-il]aminometil]benceno (100 mg, 0,34 mmoles) en acetonitrilo (50 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se dejó agitando a reflujo durante 5 días. Tras enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró a vacío, tras lavado con EtOAc y Et<sub>2</sub>O. Se obtuvo un sólido blanco microcristalino (50,2 mg, 28%); pf 320 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,37 (t, 2H, *J* = 6,5 Hz); 8,10 (dd, 2H, *J* = 7,3; 1,6 Hz); 7,99 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz); 7,51 (s, 1H); 7,45–7,37 (m, 1H); 7,36–7,28 (m, 2H); 6,95 (dd, 2H, *J* = 7,3; 2,8 Hz); 6,72 (dd, 2H, *J* = 7,4; 2,8 Hz); 4,51 (d, 4H, *J* = 6,5 Hz); 4,34–4,26 (m, 4H); 3,77–3,66 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156,59; 143,70; 141,87; 137,48; 129,32; 127,29; 126,07; 110,66; 104,95; 68,38; 56,51; 44,91. HRMS (*m/z*): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OBr (M – Br)<sup>+</sup> 441,1290; encontrado 441,1300. Análisis para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OBr<sub>2</sub>. Calcd.: C 50,59; H 5,02; N 10,73; encontrado: C 50,60; H 4,93; N 10,85.

#### III.3) Compuesto 3, VGP-310, dibromuro de 2,6-diaza-1,7(4,1)-dipiridina-4(1,4)-bencenaciclododecafan-1<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-bis(ilio):

Una disolución de 1,5-dibromopentano (51,6 μL, 0,38 mmoles) en acetonitrilo (40 mL) se adiciona gota a gota sobre una suspensión de 1,4-bis[[piridin-4-il]aminometil]benceno (110 mg, 0,80 mmoles) en acetonitrilo (55 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se dejó agitando a reflujo durante 10 días. Tras enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró a vacío, tras lavado con AcOEt y Et<sub>2</sub>O. Se obtuvo un sólido blanco microcristalino (115 mg, 58%); pf > 350 °C. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,38 (t, 2H, *J* = 6,3 Hz); 8,07 (d, 2H, *J* = 7,0 Hz); 7,99 (d, 2H, *J* = 7,1 Hz); 7,37 (s, 4H); 6,94 (d, 2H, *J* = 4,5 Hz); 6,35 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz); 4,56 (d, 4H, *J* = 5,9 Hz); 4,12 (s, 4H); 1,68 (m, 4H); 0,68 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156,48; 142,91; 141,50; 136,23; 128,09; 111,48; 105,72; 57,06; 44,89; 29,14; 21,82. HRMS (*m/z*): Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>Br (M – Br)<sup>+</sup> 439,1497; encontrado 439,1518. Análisis para C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>. Calcd.: C 53,09; H 5,42; N 10,77; encontrado: C 53,00; H 5,35; N 10,51.

#### III.4) Compuesto 4, VGP-312, dibromuro de 10-oxa-2,6-diaza-1,7(4,1)-dipiridina-4(1,4)-bencenaciclododecafan-1<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-bis(ilio):

Una disolución de bis(2-bromoetil)eter (47 μL, 0,38 mmoles) en acetonitrilo (40 mL) se adiciona gota a gota sobre una suspensión de 1,4-bis[[piridin-4-il]aminometil]benceno (100 mg, 0,34 mmoles) en acetonitrilo (50 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se dejó agitando a reflujo durante 9 días. Tras enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró a vacío, tras lavado con AcOEt y Et<sub>2</sub>O. Se obtuvo un sólido blanco microcristalino (86 mg, 50%); pf 330 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 9,43 (s, 2H); 8,11 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 7,98 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 7,37 (s, 4H); 6,99 (dd, 2H, *J* = 7,3; 2,8 Hz); 6,04 (dd, 2H, *J* = 7,4; 2,8 Hz); 4,57 (d, *J* = 5,0 Hz, 4H); 4,29–4,21 (m, 4H); 3,76–3,59 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 156,49; 143,69; 141,31; 136,04; 128,12; 111,45; 105,61; 69,44; 57,33; 45,37. HRMS (*m/z*): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OBr (M – HBr – Br)<sup>+</sup> 361,2028; encontrado 361,2021. Análisis para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OBr<sub>2</sub>. Calcd.: C 50,59; H 5,02; N 10,73; encontrado: C 50,69; H 5,3; N 10,53.



**III.5) Compuesto 5, VGP-318, dibromuro de 2,8-diaza-1,9(4,1)-dipiridinacicotetradecafan-1<sup>1</sup>,9<sup>1</sup>-bis(ilio):**

Una disolución de 1,5-dibromopentano (50  $\mu$ L, 0,37 mmoles) en acetonitrilo (40 mL) se adiciona gota a gota sobre una suspensión de **VGP-314** (95 mg, 0,37 mmoles) en acetonitrilo (50 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se dejó agitando a reflujo durante 14 días. Tras enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró a vacío, tras lavado con AcOEt y Et<sub>2</sub>O. El sólido se recrystalizó en MeOH, obteniéndose un sólido beige microcristalino (60 mg, 33%); pf 305 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,64 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz); 8,13 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 8,00 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 6,80 (ddd, 4H, *J* = 18,9; 7,3; 2,7 Hz); 4,12 (dd, 4H, *J* = 15,5; 9,7 Hz); 3,34 (m, 4H); 1,78 (m, 4H); 1,53 (m, 4H); 1,30 (m, 2H); 0,64 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  157,17; 144,03; 141,59; 110,70; 104,83; 56,31; 49,04; 41,84; 28,54; 23,40; 20,56. HRMS (m/z): Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>29</sub>N<sub>4</sub> (M - Br - HBr)<sup>+</sup> 325,2392; encontrado 325,2399. Análisis para C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>N<sub>4</sub>Br<sub>2</sub>. Calcd.: C 49,40; H 6,22; N 11,52; encontrado: C 49,61; H 6,20; N 11,38.

**III.6) Compuesto 6, VGP-328, dibromuro de 9-oxa-6,12-diaza-1,5(1,4)-dipiridina-3(1,3)-bencenacicotododecafan-1<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-bis(ilio):**

Una disolución de  $\alpha,\alpha'$ -dibromo-*m*-xileno (99 mg, 0,37 mmoles) en acetonitrilo (40 mL) se adiciona gota a gota sobre una suspensión de **VGP-320** (95 mg, 0,37 mmoles) en acetonitrilo (50 mL) a reflujo. La mezcla de reacción se dejó agitando a reflujo durante 14 días. Tras enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró a vacío, tras lavado con AcOEt y Et<sub>2</sub>O. El sólido se recrystalizó en MeOH para dar un sólido beige microcristalino (134 mg, 69%); pf 326 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,79 (t, 2H, *J* = 5,8 Hz); 8,22 (dd, 2H, *J* = 7,3; 1,2 Hz); 8,01 (dd, 2H, *J* = 7,2; 1,6 Hz); 7,57–7,40 (m, 3H); 6,96–6,82 (m, 4H); 6,20 (s, 1H); 5,40 (s, 4H); 3,65–3,56 (m, 4H); 3,55–3,47 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  157,01; 143,77; 141,78; 137,17; 129,33; 127,47; 122,18; 110,43; 105,14; 67,99; 58,83; 42,29. HRMS (m/z): Calculado para C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>4</sub>O (M - Br - HBr)<sup>+</sup> 361,2028; encontrado 361,2022. Análisis para C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>OBr<sub>2</sub>. Calcd.: C 50,59; H 5,02; N 10,73; encontrado: C 50,24; H 4,99; N 10,67.

**III.7) Compuesto 7 (VGP-334) Dibromuro de 5-oxa-2,8-diaza-1,9(4,1)-dipiridinacicotetradecafan-1<sup>1</sup>,9<sup>1</sup>-bis(ilio):**

En un vial de microondas se adicionó **VGP-320** (35 mg, 0,14 mmoles), 1,5-dibromopentano (18,8  $\mu$ L, 0,14 mmoles) y DMF (5 mL) y se hizo reaccionar en microondas a 160 °C durante 25 minutos. Tras enfriamiento, se eliminó el disolvente al rotavapor y el sólido se recrystalizó en MeOH obteniéndose un sólido marrón microcristalino (14 mg, 21%); pf 314 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,66 (s, 2H); 8,14 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 8,04 (d, 2H, *J* = 7,2 Hz); 6,99–6,80 (m, 4H); 4,20–4,07 (m, 4H); 3,58 (t, 4H, *J* = 4,5 Hz); 3,54–3,45 (m, 4H); 1,78 (m, 4H); 0,72–0,58 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  156,96; 143,33; 141,31; 110,42; 105,00; 68,45; 55,66; 42,32; 27,71; 19,77. HRMS (m/z): Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub>O (M - Br - HBr)<sup>+</sup> 327,2185; encontrado 327,2186. Análisis para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OBr<sub>2</sub>. Calcd.: C 46,74; H 5,78; N 11,47; encontrado: C 46,73; H 5,63; N 11,58.

**III.8) Compuesto 8, VGP-340, dibromuro de 5,12-dioxa-2,8-diaza-1,9(4,1)-dipiridinacicotetradecafan-1<sup>1</sup>,9<sup>1</sup>-bis(ilio):**

En un vial de microondas se adicionó **VGP-320** (31 mg, 0,12 mmoles), bis(2-bromoetil)eter (15  $\mu$ L, 0,12 mmoles) y acetonitrilo (5 mL) y se hizo reaccionar en microondas a 160 °C durante 30 minutos. Tras enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró a vacío, tras lavado con EtOAc y Et<sub>2</sub>O en forma de sólido marrón microcristalino (21 mg, 35%); pf 283 °C. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,04 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz); 7,97 (d, 2H, *J* = 7,3 Hz); 6,90 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz); 6,84 (dd, 2H, *J* = 7,3; 2,5 Hz); 4,26 (m, 4H); 3,75–3,65 (m, 4H); 3,56 (m, 4H); 3,50 (m, 4H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  157,59; 143,93; 142,39; 110,73; 105,45; 68,97; 68,92; 56,83; 42,79. HRMS (m/z): Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Br (M - Br)<sup>+</sup> 409,1239; encontrado 409,1236. Análisis para C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>. Calcd.: C 44,10; H 5,35; N 11,43; encontrado: C 44,00; H 5,50; N 11,24.

**III.9) Compuesto 9, VGP-352, dibromuro de 12-oxa-2,8-diaza-1,9(4,1)-dipiridinacicotetradecafan-1<sup>1</sup>,9<sup>1</sup>-bis(ilio):**

En un vial de microondas se adicionó **VGP-314** (30 mg, 0,12 mmoles), bis(2-bromoetil)eter (15  $\mu$ L, 0,12 mmoles) y acetonitrilo (5 mL) y se hizo reaccionar en microondas a 160 °C durante 30 minutos. Tras enfriamiento, apareció un precipitado que se filtró a vacío, tras lavado con EtOAc y Et<sub>2</sub>O en forma de sólido marrón microcristalino (19 mg, 33%); pf 267 °C. <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  8,67 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz); 8,06 (d, 2H, *J* = 7,4 Hz); 8,02 (dd, 2H, *J* = 7,3; 1,6 Hz); 6,85 (dd, 2H, *J* = 7,3; 2,8 Hz); 6,79 (dd, 2H, *J* = 7,4; 2,8 Hz); 4,35–4,21 (m, 4H); 3,78–3,68 (m, 4H); 3,33 (m, 4H); 1,54 (m, 4H); 1,37 (m, 2H). <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  156,76; 143,97; 141,32; 110,13; 104,22; 68,31; 56,25; 41,32; 27,10; 22,75. HRMS (m/z): Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OBr (M - Br)<sup>+</sup> 407,1446; encontrado 407,1451. Análisis para C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>OBr<sub>2</sub>. Calcd.: C 46,74; H 5,78; N 11,47; encontrado: C 46,66; H 5,99; N 11,20.

#### IV) ENSAYOS BIOLÓGICOS

##### IV.1) Cultivo de formas promastigotas de *Leishmania*.

Las formas promastigotas de *Leishmania major* (MHOM/JL/80/Friedlin) y de *Leishmania donovani* (MHOM/IND/80/Dd8) usadas en este estudio se cultivaron en medio modificado RPMI 1640 (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con un 20% de suero bovino fetal inactivado por calor (iFBS, Invitrogen) a 28 °C.

##### IV.2) Determinación de la sensibilidad a los compuestos en formas promastigotas de *Leishmania*.

Para determinar la sensibilidad a los compuestos se utiliza como dato de referencia la IC<sub>50</sub>. La IC<sub>50</sub> ("half maximal inhibitory concentration", también referida como CI<sub>50</sub> en la presente descripción), se define como la concentración de los compuestos requerida para inhibir el crecimiento de los parásitos en cultivo al 50%, cuando el cultivo en ausencia de los mismos alcanza la fase logarítmica tardía de crecimiento. El valor de IC<sub>50</sub> se calcula utilizando un método colorimétrico basado en la reducción de MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetiltiazol-2-y]-2,5-difeniltetrazolio; MTT) (Sigma), siguiendo un protocolo previamente descrito por nuestro grupo (Kennedy, M. L.; Cortés-Selva, F.; Pérez-Victoria, J. M.; Jiménez, I. A.; González, A. G.; Muñoz, O. M.; Gamarro, F.; Castanys, S.; Ravelo, A. G. J. *Med. Chem.* 2001, 44, 4668-4676). El método se basa en la capacidad de las enzimas deshidrogenasas de los parásitos de convertir el sustrato MTT, soluble y amarillo, en el producto formazán, insoluble y de color azul. La cantidad de producto formado depende del número de células y de la viabilidad de las mismas.

Para realizar los ensayos de sensibilidad, se sembraron  $3 \times 10^5$  parásitos/pocillo en un volumen final de 100 µl de medio de cultivo en placa de microtitulación de 96 pocillos, y se incubó durante 72 horas a 28 °C en presencia de distintas concentraciones de los diferentes compuestos, por triplicado. A continuación, se añadieron 10 µL de MTT (5mg/mL), y se incubó 4 horas a 28 °C para permitir la formación de los cristales de formazán. Finalmente, los cristales se disolvieron añadiendo 50 µL de SDS 20% e incubando en oscuridad a 37°C durante 4-6 horas. La reducción de MTT se determinó leyendo la DO<sub>540</sub> en un lector de ELISA.

##### IV.3) Cultivo de la línea celular mielomonocítica humana THP-1.

La línea monocítica celular humana THP-1 se mantiene en cultivo en medio RPMI-1640 suplementado con 10% iFBS, 2 mM glutamato, 100 U/mL penicilina y 100 µg/ml estreptomina, a 37 °C y 5% CO<sub>2</sub>.

##### IV.4) Determinación de la sensibilidad de los compuestos en formas amastigotas intracelulares de *Leishmania*.

Para inducir la diferenciación de los monocitos THP-1 en macrófagos,  $5 \times 10^5$  células/pocillo en placas de 24 pocillos con cristales estériles en el fondo, son tratadas con 20 ng/mL de forbol 12-miristato 13-acetato (PMA) durante 48 horas, seguido de 24 horas en medio fresco (El Fadili, K.; Imbeault, M.; Messier, N.; Roy, G.; Gourbal, B.; Bergeron, M.; Tremblay, M.J.; Légaré, D.; Ouellette, M. *Modulation of gene expression in human macrophages treated with the anti-Leishmania pentavalent antimonial drug sodium stibogluconate.* 2008. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy.* 2008, 52, 526-533). Estas células fueron infectadas con formas promastigotas de *Leishmania* en fase logarítmica tardía en una relación 1:10 macrófago/parásito a 35 °C y 5% CO<sub>2</sub> durante toda la noche. Los macrófagos infectados se mantuvieron en medio de cultivo a 37 °C y 5% CO<sub>2</sub> durante 72 horas en presencia de diferentes concentraciones de los compuestos. A continuación, los macrófagos se fijaron con 2,5% paraformaldehído en PBS durante 30 minutos y se permeabilizaron con 0.1% Triton X-100 en PBS durante otros 30 minutos. Las formas amastigotas intracelulares se visualizaron tiñendo el núcleo con DAPI (Invitrogen). La actividad de los compuestos se determinó teniendo en cuenta el porcentaje de infección y el número de formas amastigotas intracelulares por célula en relación con las células no tratadas.

##### IV.5) Determinación de la toxicidad celular de los compuestos.

La toxicidad celular de los compuestos se determinó mediante el método colorimétrico MTT, como hemos indicado anteriormente. Para lo cual,  $3 \times 10^4$  células THP-1/pocillo, en placas de 96 pocillos, se diferenciaron a macrófagos mediante el tratamiento con 20 ng/mL de PMA durante 48 horas seguido de 24 horas en cultivo en medio fresco. A continuación, se siguió el mismo procedimiento descrito para la determinación de la sensibilidad de los compuestos en formas promastigotas de *Leishmania*, pero incubando las placas a 37 °C.

##### IV.6) Resultados obtenidos sobre la sensibilidad de los compuestos en formas promastigotas y amastigotas intracelulares de *Leishmania*.

La Tabla 3 resume los resultados obtenidos en los ensayos de sensibilidad a los compuestos en los protozoos parásitos *L. major* y *L. donovani*, empleando como control de sensibilidad los fármacos leishmanicidas anfotericina B (Sigma-Aldrich (St. Louis, MO) y miltefosina (Zentaris GmbH, Frankfurt am Main, Germany).

**Tabla 3.** Sensibilidad de los compuestos derivados ciclofánicos de piridinio en formas promastigotas y amastigotas intracelulares de *Leishmania*

Producto	CI <sub>50</sub> promastigotes (µM)		CI <sub>50</sub> amastigotes intracelulares (µM)		Toxicidad celular CI <sub>50</sub> (µM)
	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	<i>L. major</i>	<i>L. donovani</i>	
VGP-222	16.84 ± 1.20	51.97 ± 1.97	5.94 ± 0.93 [32.3]	13.53 ± 1.40[14.2]	191.90 ± 8.12
VGP-234	5.97 ± 0.35	33.77 ± 4.68	8.67 ± 1.04 [22.5]	18.92 ± 1.96[10.3]	195.17 ± 6.41
VGP-312	26.46 ± 2.44	76.87 ± 11.59	17.15 ± 1.50 [12.9]	63.67 ± 5.21 [3.5]	221.89 ± 8.27
VGP-318	0.07 ± 0.004	25.25 ± 0.83	1.26 ± 0.3 [122.3]	7.62 ± 0.16 [20.2]	154.07 ± 5.95
VGP-310	0.17 ± 0.01	26.41 ± 1.28	0.97 ± 0.27 [170.2]	38.33 ± 1.74 [4.3]	165.06 ± 21.29
VGP-334	0.26 ± 0.02	31.47 ± 2.53	2.59 ± 0.23 [62.7]	33.19 ± 0.57 [4.9]	162.44 ± 6.07
VGP-340	0.19 ± 0.009	23.43 ± 0.57	2.24 ± 0.35 [57.2]	20.72 ± 1.07 [6.2]	128.22 ± 9.78
VGP-352	0.26 ± 0.007	31.41 ± 3.02	2.18 ± 0.05 [98.5]	12.95 ± 1.86[16.6]	214.65 ± 13.8
VGP328	2.87 ± 0.36	76.27 ± 4.96	1.61 ± 0.35 [120.8]	21.25 ± 2.03 [9.2]	194.41 ± 2.95
Anfotericina B	0.32 ± 0.02	0.21 ± 0.01	0.24 ± 0.001 [59.7]	0.28 ± 0.13 [51.1]	14.32 ± 4.10
Miltefosina	16.65 ± 1.23	6.60 ± 1.57	10.61 ± 0.89 [2.5]	0.88 ± 0.14 [30.5]	26.86 ± 3.08

- Los datos son medias de los valores de las CI<sub>50</sub> ± desviación estándar de tres experimentos independientes.

5 - Las sensibilidades de las formas promastigotas de *Leishmania* frente a los compuestos se determinaron mediante el análisis MTT, como previamente hemos descrito (Kennedy, M. L. et al. *J. Med. Chem.* 2001, 44, 4668-4676).

- Las sensibilidades de las formas amastigotas intracelulares de *Leishmania* frente a los compuestos se determinaron mediante recuento de los amastigotas intracelulares de *Leishmania* tras 72 horas de cultivo de los macrófagos THP-1 infectados.

10 - Los valores entre corchetes mostrados a la derecha de los datos de CI<sub>50</sub> en las formas amastigotas indican la relación entre la CI<sub>50</sub> celular y la CI<sub>50</sub> para el parásito. Es un valor indicativo de la seguridad de los compuestos.

De los datos de la Tabla 3 se puede deducir que los compuestos de la presente invención presentan las siguientes características:

15 **a) VGP-222, VGP-234, y VGP-312** son compuestos que presentan una moderada actividad frente a formas amastigotas intracelulares tanto de *L. major* como *L. donovani*, con muy poca toxicidad para células de mamíferos THP-1 (CI<sub>50</sub> entre 192-220 µM).

20 **b) VGP-318:** es un compuesto no tóxico para células de mamíferos THP-1 (CI<sub>50</sub> = 154 µM), que presenta una buena actividad frente a las formas amastigotas intracelulares de *L. major* (CI<sub>50</sub> = 1,3 µM), con un margen de seguridad (122) superior al obtenido con la anfotericina B (60). Igualmente, este compuesto presenta moderada actividad frente a las formas amastigotas de *L. donovani* (CI<sub>50</sub> = 7,6 µM)

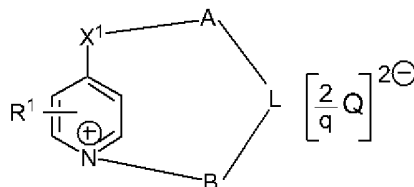
**c) VGP-310, VGP-334, VGP-340 y VGP-352** son compuestos derivados del **VGP318**, que no son tóxicos para células de mamíferos THP-1 (CI<sub>50</sub> = 128-215 µM). Presentan una buena actividad frente a formas amastigotas intracelulares de *L. major*, con un margen de seguridad bueno, incluso superior al obtenido con la anfotericina B y miltefosina.

25 **d) VGP328** es un compuesto no tóxico para células de mamíferos THP-1 (CI<sub>50</sub> = 194 µM) que presenta una buena actividad frente a formas amastigotas intracelulares de *L. major* (CI<sub>50</sub> ~ 1,6 µM) con un margen de seguridad bueno (120), superior al obtenido con la anfotericina B (60) y miltefosina (2,5).

30 Las concreciones de la presente invención se han descrito previamente por medio de ejemplos y deberá entenderse que se podrán llevar a cabo otras modificaciones alternativas con respecto a lo que se ha descrito e ilustrado específicamente, siempre dentro del ámbito de la invención, como resultará evidente a personas expertas en la técnica.

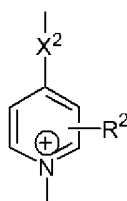
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula general I,



Fórmula I

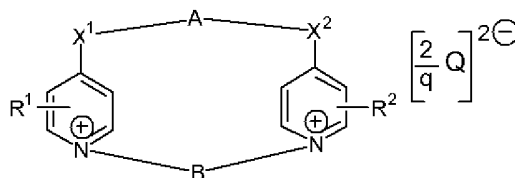
5 o cualquiera de sus bases conjugadas, donde L es un grupo de fórmula II,



Fórmula II

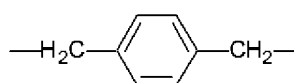
donde:

- Q es una base conjugada de un ácido orgánico o inorgánico, y tiene entre 1 y 3 cargas negativas;
- 10 - q es el número de cargas negativas de la base conjugada Q;
- R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de al menos uno de los sustituyentes del grupo compuesto por: hidrógeno, halógeno, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, amino, alquilamino C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, hidroxilo y alcoxilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;
- X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> se seleccionan independientemente de al menos uno de los sustituyentes del grupo compuesto por: NH, NR<sup>3</sup>, O, S y CH<sub>2</sub>, donde R<sup>3</sup> se selecciona independientemente entre alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, arilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>, alquilarilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub> y arilalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>10</sub>;
- 15 - A y B se seleccionan independientemente entre al menos un grupo espaciador con longitud de cadena C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub>, de tal manera que cuando el compuesto de fórmula I consiste en el compuesto de fórmula I-a,

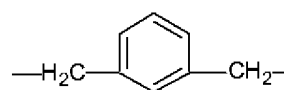


Fórmula I-a

20 donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H, y X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son NH, si el espaciador A consiste en un grupo de fórmula III o un grupo de fórmula IV:



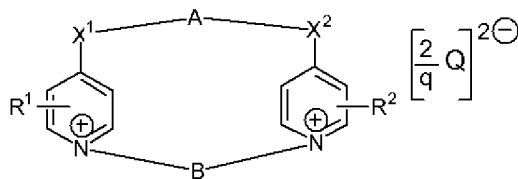
Fórmula III



Fórmula IV

el espaciador B es distinto de dichos grupos de fórmula III y de fórmula IV.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de fórmula general I-a,

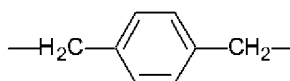


Fórmula I-a

5 o cualquiera de sus bases conjugadas, donde los grupos Q, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, X<sup>1</sup>, X<sup>2</sup>, A y B, se seleccionan independientemente tal como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, o cualquiera de sus bases conjugadas, donde el grupo espaciador C<sub>2</sub>-C<sub>15</sub> se selecciona del grupo que consiste en:

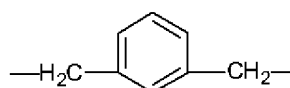
- una cadena de tipo alcanodiilo -(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-Z-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-, donde Z se selecciona entre CH<sub>2</sub>, un átomo de oxígeno o un átomo de S; y p es un valor comprendido entre 1 y 5;
- 10 - una cadena de tipo alquendiilo C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> con uno o dos dobles enlaces C=C;
- una cadena de tipo alquindiilo C<sub>2</sub>-C<sub>10</sub> con uno o dos triples enlaces C≡C;
- un espaciador aromático C<sub>5</sub>-C<sub>12</sub> seleccionado entre al menos un grupo de la siguiente lista: un grupo de fórmula III;



15

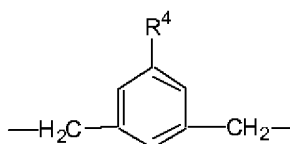
Fórmula III

un grupo de fórmula IV;



Fórmula IV

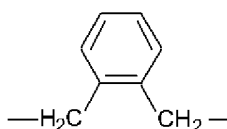
un grupo de fórmula V donde R<sup>4</sup> se selecciona entre OH u OMe;



20

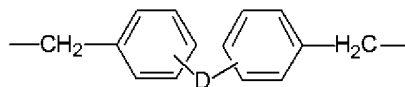
Fórmula V

un grupo de fórmula VI;



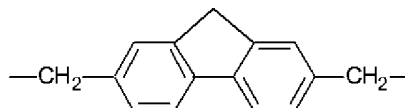
Fórmula VI

un grupo de fórmula **VII**, donde D se une a los anillos a través de las posiciones meta o para, y se selecciona entre  $(\text{CH}_2)_n$ ,  $\text{CH}=\text{CH}$ ,  $\text{C}\equiv\text{C}$  y un anillo heterocíclico, siendo  $n$  igual a 0, 1 ó 2;



Fórmula VII

5 y un grupo de fórmula **VIII**;



Fórmula VIII

10 de manera que si el compuesto de fórmula general I corresponde a un compuesto de fórmula I-a donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son H,  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^2$  son NH, cuando A es un espaciador de fórmula III o un espaciador de fórmula IV, B es la cadena alquílica, o la cadena alquénica, o la cadena alquínica, o el espaciador aromático de fórmula V, o el espaciador aromático de fórmula VI, o el espaciador aromático de fórmula VII o el espaciador aromático de fórmula VIII definidos anteriormente.

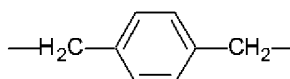
4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o cualquiera de sus bases conjugadas, donde  $\text{X}^1$  y  $\text{X}^2$  son NH.

15 5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o cualquiera de sus bases conjugadas, donde  $\text{R}^1$  y  $\text{R}^2$  son H.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o cualquiera de sus bases conjugadas, donde A y B, se seleccionan independientemente entre:

20 - una cadena de tipo alcanodiilo  $-(\text{CH}_2)_p\text{-Z-(CH}_2)_p-$ , donde Z es  $\text{CH}_2$  o un átomo de oxígeno; y  $p$  es un valor comprendido entre 1 y 3;

- un espaciador aromático seleccionado entre al menos un grupo de la siguiente lista: un grupo de fórmula III,



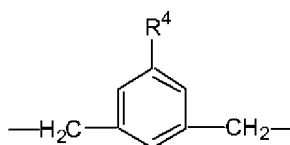
Fórmula III

un grupo de fórmula IV;



Fórmula IV

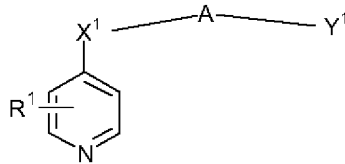
y un grupo de fórmula V, donde  $\text{R}^4$  se selecciona entre OH u OMe;



Fórmula V

de manera que si el compuesto de fórmula general I corresponde a un compuesto de fórmula Ia donde R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son H, X<sup>1</sup> y X<sup>2</sup> son NH, cuando A es un espaciador de fórmula III o un espaciador de fórmula IV, B es dicha cadena de alcanodiilo anterior o dicho espaciador aromático de fórmula V anterior.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se selecciona del grupo que  
5 consiste en:
- a) Dibromuro de 2,6-diaza-1,7(4,1)-dipiridina-4(1,3)-bencenaciclododecafan-1<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-bis(ilio);
  - b) Dibromuro de 10-oxa-2,6-diaza-1,7(4,1)-dipiridina-4(1,3)-bencenaciclododecafan-1<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-bis(ilio);
  - c) Dibromuro de 2,6-diaza-1,7(4,1)-dipiridina-4(1,4)-bencenaciclododecafan-1<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-bis(ilio);
  - d) Dibromuro de 10-oxa-2,6-diaza-1,7(4,1)-dipiridina-4(1,4)-bencenaciclododecafan-1<sup>1</sup>,7<sup>1</sup>-bis(ilio);
  - 10 e) Dibromuro de 2,8-diaza-1,9(4,1)-dipiridinaciclodecafan-1<sup>1</sup>,9<sup>1</sup>-bis(ilio);
  - f) Dibromuro de 9-oxa-6,12-diaza-1,5(1,4)-dipiridina-3(1,3)-bencenaciclododecafan-1<sup>1</sup>,5<sup>1</sup>-bis(ilio);
  - g) Dibromuro de 5-oxa-2,8-diaza-1,9(4,1)-dipiridinaciclodecafan-1<sup>1</sup>,9<sup>1</sup>-bis(ilio);
  - h) Dibromuro de 5,12-dioxa-2,8-diaza-1,9(4,1)-dipiridinaciclodecafan-1<sup>1</sup>,9<sup>1</sup>-bis(ilio);
  - i) Dibromuro de 12-oxa-2,8-diaza-1,9(4,1)-dipiridinaciclodecafan-1<sup>1</sup>,9<sup>1</sup>-bis(ilio).
8. Un método para producir un compuesto de fórmula general I definido en una cualquiera de las  
15 reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque comprende una etapa de ciclación intermolecular de un compuesto de fórmula VIII,



Fórmula VIII

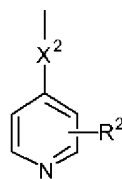
- 20 con un derivado de fórmula IX,



Fórmula IX

donde:

- R<sup>1</sup>, X<sup>1</sup>, A y B se seleccionan según se definen en la reivindicación 1,
- 25 - Z se selecciona entre Cl, Br, I o sulfonato,
- uno de los grupos Y<sup>1</sup> o Y<sup>2</sup> es un grupo de fórmula X, donde R<sup>2</sup> y X<sup>2</sup> se seleccionan según se definen en la reivindicación 1,

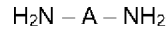


Fórmula X

y el otro de los grupos  $Y^1$  o  $Y^2$  se selecciona entre Cl, Br, I o sulfonato.

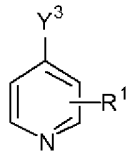
9. Un método según la reivindicación 8 que, cuando  $Y^1$  es el grupo de fórmula **X**, comprende preparar el compuesto de fórmula **VIII** previamente a la etapa de ciclación, mediante reacción de un compuesto de fórmula **XI**,

5

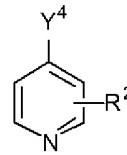


Fórmula **XI**

con un compuesto de fórmula **XII** y con un compuesto de fórmula **XIII**,



Fórmula **XII**



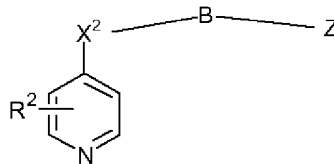
Fórmula **XIII**

10 donde:

- A es un grupo espaciador según se define en la reivindicación 1,
- $R^1$  y  $R^2$  se seleccionan independientemente según se definen en la reivindicación 1,
- $Y^3$  e  $Y^4$  se seleccionan independientemente del grupo compuesto por: Cl, Br, I y sulfonato.

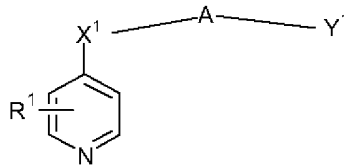
10. Un método según la reivindicación 8 donde, cuando  $Y^2$  es el grupo de fórmula **X** de manera que el compuesto de fórmula **IX** consiste en el compuesto de fórmula **IX-b**,

15



Fórmula **IX-b**

dicho compuesto **IX-b** es igual al compuesto de fórmula **VIII**,



20

Fórmula **VIII**

de tal manera que A, B,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $X^1$  y  $X^2$  se definen como en la reivindicación 8, y además:  $R^1$  y  $R^2$  son iguales,  $X^1$  y  $X^2$  son iguales, A y B son iguales e  $Y^1$  y Z son iguales.

11. Una composición farmacéutica que comprende al menos uno de los compuestos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.

25

12. Una composición farmacéutica según la reivindicación 11 que además comprende un componente adicional seleccionado entre al menos uno del siguiente grupo: un excipiente farmacéuticamente aceptable, un transportador, un sistema tampón, un estabilizador y cualquier combinación de los mismos.



13. Uso de al menos uno de los compuestos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de una composición farmacéutica.
14. Uso de al menos uno de los compuestos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento y/o prevención de una enfermedad protozoaria causada por un tripanosomátido.
- 5
15. Uso de al menos uno de los compuestos según la reivindicación 14, donde la enfermedad protozoaria es una leishmaniasis.
16. Uso de al menos uno de los compuestos según la reivindicación 15, donde la leishmaniasis es una leishmaniasis producida por *L. major* o por *L. donovani*.
- 10
17. Uso de al menos uno de los compuestos según la reivindicación 14, donde la enfermedad protozoaria es una tripanosomiasis.
18. Un compuesto definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, o la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 12, para uso en el tratamiento y/o prevención de una enfermedad protozoaria causada por un tripanosomátido.
- 15
19. Un método de tratamiento y/o prevención de una enfermedad protozoaria causada por un tripanosomátido en un sujeto, caracterizado porque comprende la administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos uno de los compuestos definidos en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.