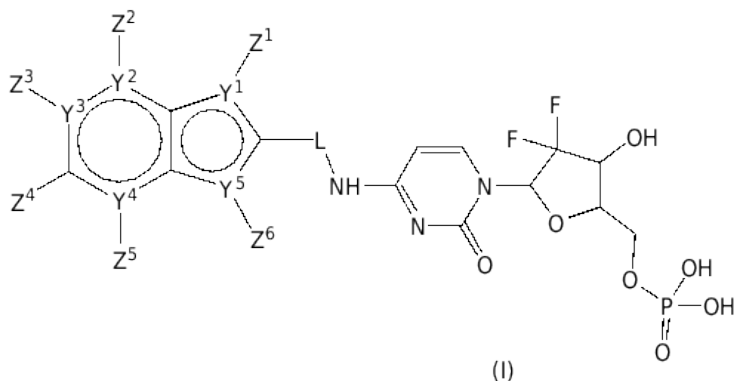


REIVINDICACIONES

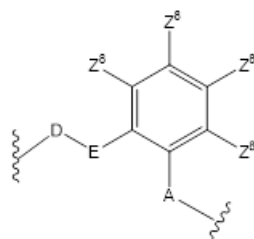
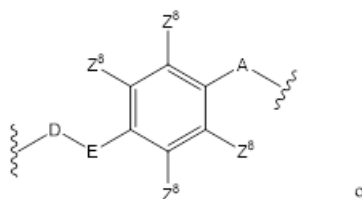
1. Un compuesto de la fórmula (I):



5

o una de sus sales, ésteres, solvatos estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde:

–L– se define como: –alquilen (C_1 – C_5)–O–C(O)–, –alquenilen (C_3 – C_5)–O–,



10

A es –alquilen (C_1 – C_5)–O–C(O)–;

E es –O–, –O–C(O)N(H)–, –O–C(S)N(H)– o –S– o –S–C(O)N(H)–;

D es –alquilen (C_1 – C_5)– o –alquenilen (C_3 – C_5)–;

Y^1 es C=C, carbono o nitrógeno, en donde, si Y^1 es nitrógeno, Z^1 está ausente;

Cada uno de Y^4 e Y^5 es, de modo independiente, carbono o nitrógeno, en donde,

15

si Y^3 es nitrógeno, Z^3 está ausente y, si Y^4 es nitrógeno, Z^5 está ausente;

Y^2 es C o N;

Y^5 es un átomo de oxígeno, carbono, nitrógeno o azufre, en donde Z^6 está ausente cuando Y^5 es un átomo de oxígeno o de azufre;

20

Cada uno de Z^1 y Z^2 , cuando están presentes, se seleccionan, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, heteroarilo, aralquilo,

alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltioxi, alquenoiltioxi, alquinoiltioxi, ariltioxi, aralquiltioxi, amino, hidroxilo, tio, halo, carboxilo, formilo, nitrilo y ciano, en donde cada resto de alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi y arilo está sustituido opcionalmente, de modo independiente, con 1-3 halo;

5 Z^3 , Z^4 y Z^5 se seleccionan cada uno, de modo independiente, de hidrógeno, alquilo, alquilo deuterado, alcoxi C_1-6 , alcoxi C_1-6 deuterado, alquenoilo, alquinoilo, arilo, aralquilo, alquiloxi, alquenoiloxi, alquinoiloxi, ariloxi, aralquiloxi, alquiltioxi, alquenoiltioxi, alquinoiltioxi, ariltioxi, aralquiltioxi, amino, hidroxilo, tio, halo, carboxilo, formilo, nitrilo y ciano, en donde cada resto de alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi y arilo está sustituido
10 opcionalmente, de modo independiente, con 1-3 halo;

 siempre que al menos uno de Z^1 , Z^2 o Z^4 sea H;

Z^6 se selecciona de hidrógeno, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo y aralquilo, en donde cada resto de alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi y arilo está sustituido opcionalmente, de modo independiente, con 1-3 halo;

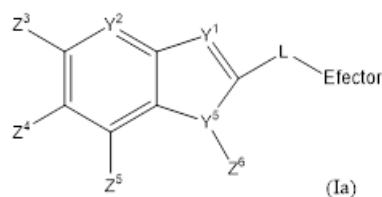
15 Cada Z^8 es, de modo independiente, hidrógeno, alquilo C_1-C_6 no sustituido, alquilo C_1-C_6 sustituido, alcoxi C_1-C_6 no sustituido, alcoxi C_1-C_6 deuterado no sustituido, alcoxi C_1-C_6 sustituido y alcoxi C_1-C_6 deuterado sustituido, donde el alquilo sustituido, alcoxi y alcoxi deuterado están sustituidos con uno o más grupos seleccionados de
20 amino, amino mono- o disustituido, alquil C_1-C_5 -amino cíclico, imidazolilo, alquil C_1-C_6 -piperazinilo, morfolino, tiol, tioéter, tetrazol, ácido carboxílico, éster, amido, amido mono- o disustituido, amida N-conectada, sulfonamida N-conectada, sulfoxilo, sulfonato, sulfonilo, sulfoxilo, sulfonato, sufinoilo, fosfonooxi, fosfato o sulfonamida, en donde cada alquilo, alquenoilo, alquinoilo, alcoxi y arilo está opcionalmente sustituido con 1-3 halo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o una de sus sales, ésteres, amidas, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde Y^3 e Y^4
25 son cada uno carbono.

3. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una de sus sales, ésteres, amidas, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde Z^3 , Z^4 y Z^5 se seleccionan cada uno de halo, alquilo C_1-C_3 no
30 sustituido, alquilo C_1-C_3 sustituido, alcoxi C_1-C_3 no sustituido, alcoxi C_1-C_3 sustituido, alcoxi C_1-C_3 deuterado no sustituido o alcoxi C_1-C_3 sustituido, en donde cada resto de alquilo y alcoxi se puede sustituir, de modo independiente, con 1-3 halo.

4. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una de sus sales, ésteres, amidas, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente
35 aceptables, en donde Z^3 , Z^4 y Z^5 se seleccionan cada uno de bromo, cloro, fluoro, metilo, metilo deuterado opcionalmente sustituido con 1-3 halo, metoxilo opcionalmente sustituido con 1-3 halo o metoxilo deuterado.

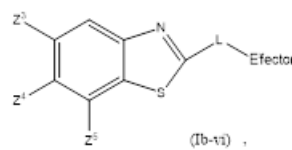
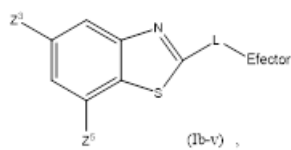
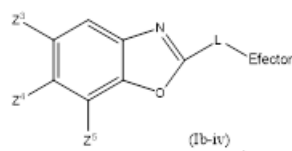
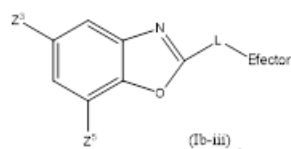
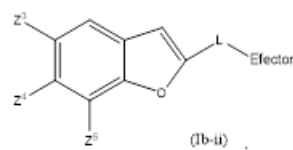
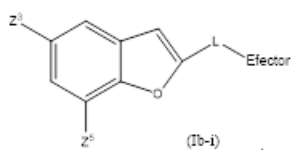
5. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene la fórmula (Ia):

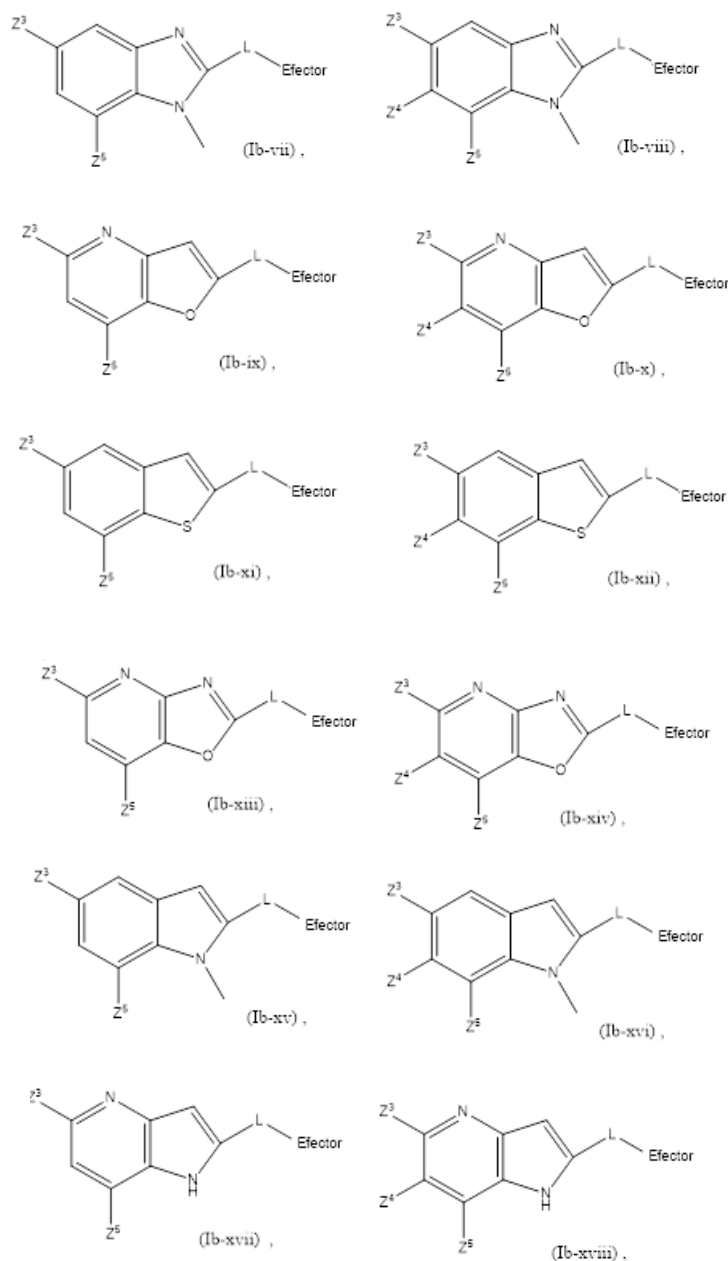


o una de sus sales, ésteres, amidas, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables,

en donde L, Y¹, Y², Y⁵, Z³, Z⁴, Z⁵ y Z⁶ son cada uno como se definen en cualquiera de las reivindicaciones 1–4 y Efector es parte de (i) un derivado de ácido fosfórico de gemcitabina o (ii) una forma salina de un derivado de ácido fosfórico de gemcitabina.

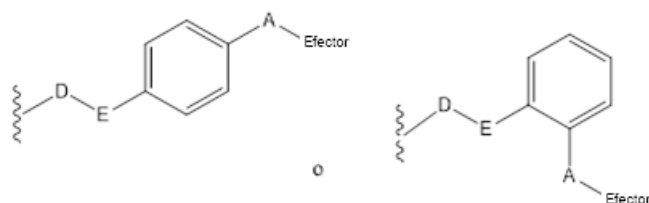
6. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores que tiene las fórmulas (Ib-i), (Ib-ii), (Ib-iii), (Ib-iv), (Ib-v), (Ib-vi), (Ib-vii), (Ib-viii), (Ib-ix), (Ib-x), (Ib-xi), (Ib-xii), (Ib-xiii), (Ib-xiv), (Ib-xv), (Ib-xvi), (Ib-xvii) o (Ib-xviii):





o una sal, éster, amida, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las fórmulas anteriores, en donde:

- 5 Z^3 y Z^5 son cada uno, de modo independiente, halo, metilo opcionalmente sustituido con 1–3 halo, metoxi opcionalmente sustituido con 1–3 halo o metoxi deuterado;
 Z^4 , si está presente, es halo, metilo opcionalmente sustituido con 1–3 halo, metoxi opcionalmente sustituido con 1–3 halo o metoxi deuterado;
 –L–Efecto es: –alquilen (C_1 – C_3)–O–C(O)–Efecto,



D es -alquilen (C_1-C_3)-;

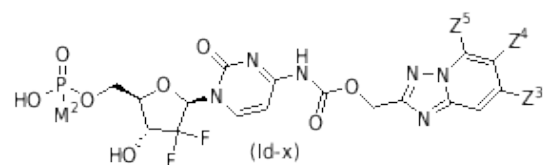
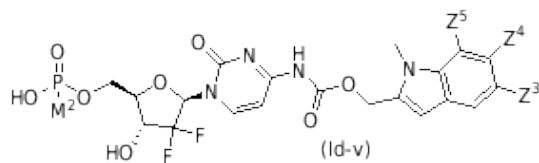
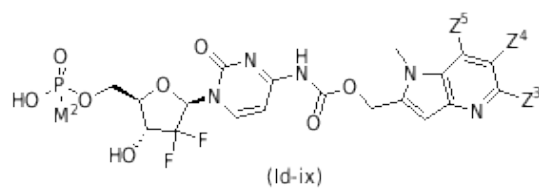
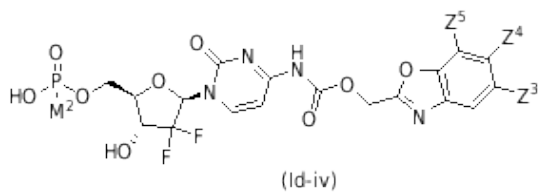
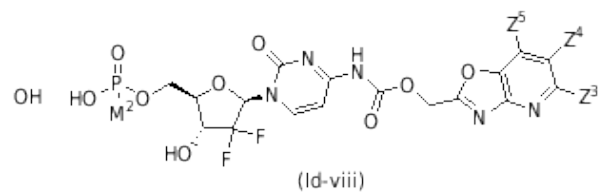
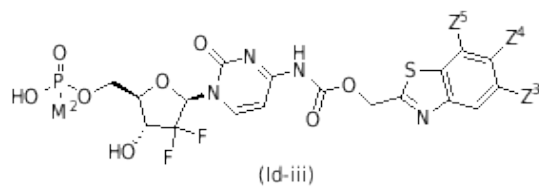
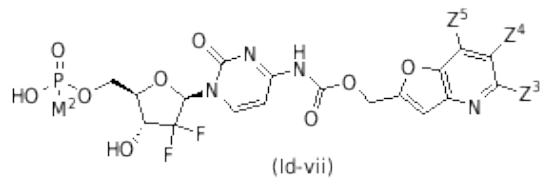
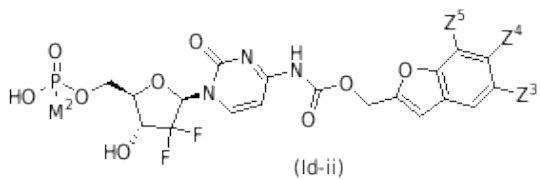
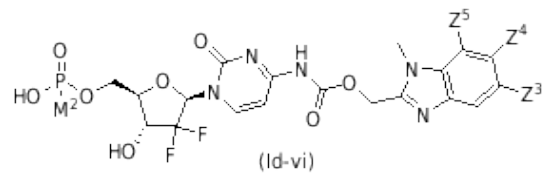
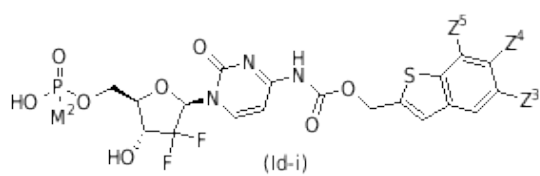
E es -O-, -O-C(O)N(H)-, -O-C(S)N(H)-, -S- o -S-C(O)N(H)-;

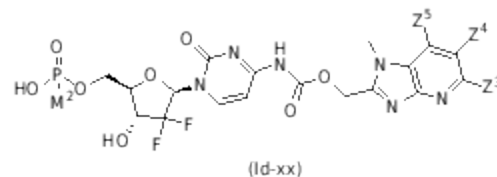
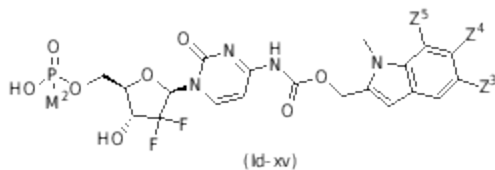
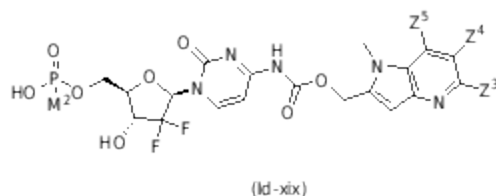
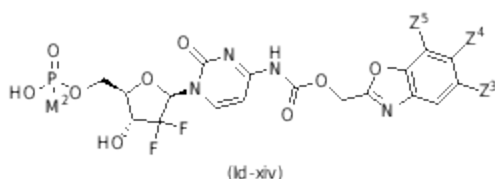
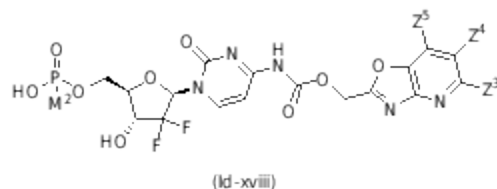
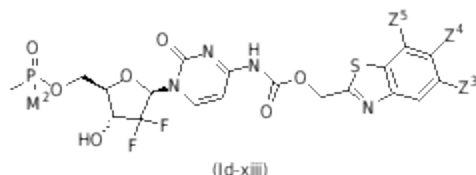
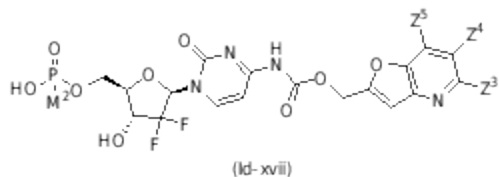
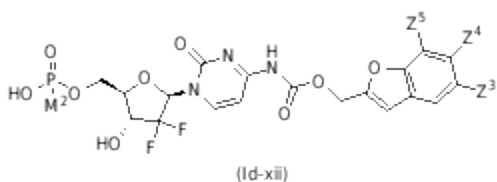
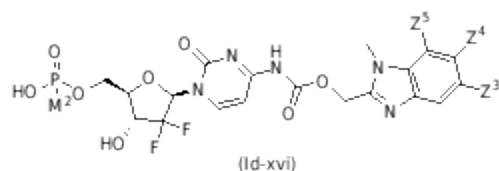
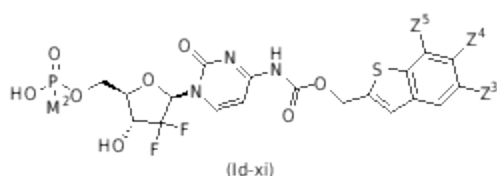
5 A es -alquilen (C_1-C_3)-O-C(O)-; y

Efector es parte de (i) un derivado de ácido fosfórico de gemcitabina o (ii) una forma salina de un derivado de ácido fosfórico de gemcitabina.

7. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una de sus sales, ésteres, amidas, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente
10 aceptables, en donde la región enlazadora (L) es -C(H)₂-O-C(O)-.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene las fórmulas (Id-i), (Id-ii), (Idc-iii), (Id-iv), (Id-v), (Id-vi), (Id-vii), (Id-viii), (Id-ix), (Id-x), (Id-xi), (Id-xii), (Id-xiii), (Id-xiv), (Id-xv), (Id-xvi), (Id-xvii), (Id-xviii), (Id-xix) o (Id-xx):





o una sal, éster, amida, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las fórmulas anteriores, en donde:

- 5 Z^3 , Z^4 y Z^5 son cada uno, de modo independiente, metilo opcionalmente sustituido con 1–3 halo, halo, metoxi opcionalmente sustituido con 1–3 halo o metoxi deuterado; y M^2 es $-O^- Na^+$, $-O^- Et_3NH^+$, $-O^- K^+$, $-O^- NH_4^+$.

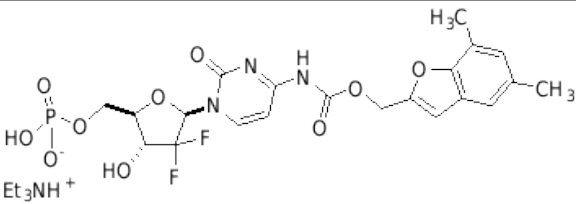
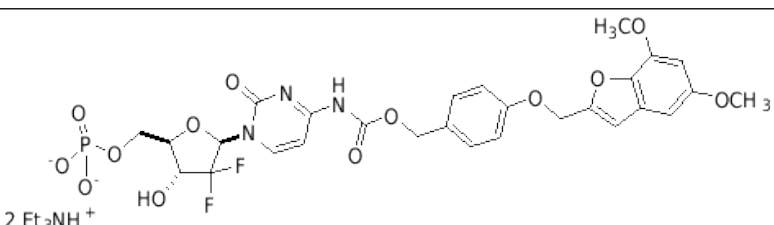
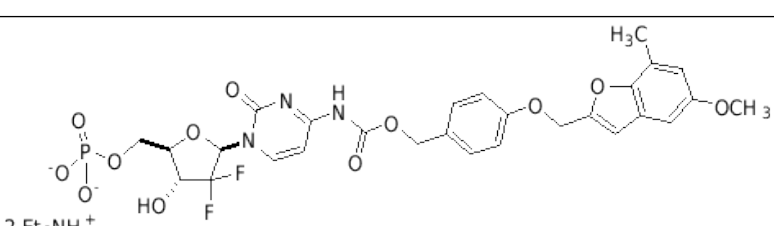
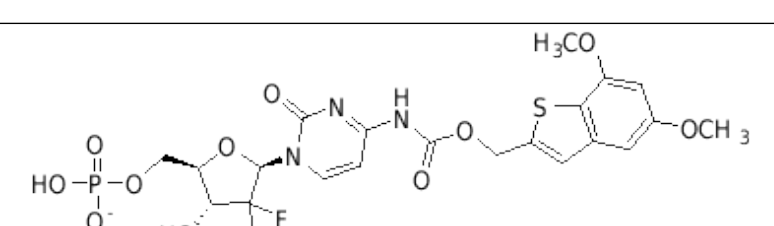
9. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una de sus sales, ésteres, amidas, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde Z^3 , Z^5 y Z^4 , si están presentes, son cada uno metoxi opcionalmente sustituido con 1–3 halo o metoxi deuterado.

10. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una de sus sales, ésteres, amidas, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde Z^3 y Z^5 son cada uno, de modo independiente, bromo o fluoro y Z^4 , si está presente, es metoxi opcionalmente sustituido con 1–3 halo o metoxi deuterado.

- 15 11. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores o una de sus sales, ésteres, amidas, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables, en donde el compuesto está en su forma salina de fosfato de sodio o fosfato de trietilamonio.

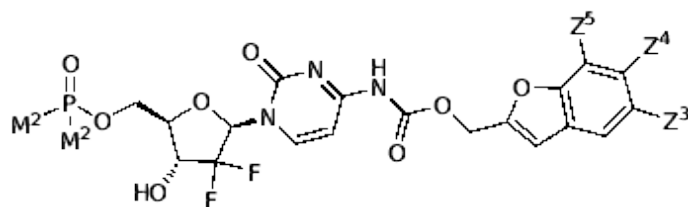
12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene una de las siguientes estructuras:

Compuesto N.º	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	

6	
7	
8	
9	

o una sal, éster, amida, solvato o estereoisómero farmacéuticamente aceptable de cualquiera de los compuestos 1–9.

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula (Id–ii–1)



5

o una de sus sales, ésteres, amidas, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables

en donde:

10 Z³, Z⁴ y Z⁵ son cada uno, de modo independiente, hidrógeno, metilo opcionalmente sustituido con 1–3 halo, halo, metoxi opcionalmente sustituido con 1–3 halo o metoxi deuterado; y

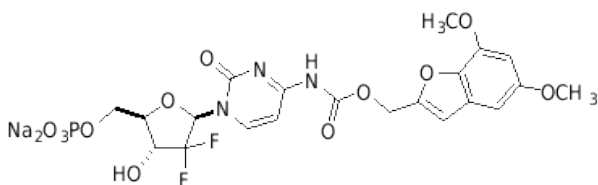
cada M^2 se selecciona, de modo independiente, del grupo que consiste en OH y O^- (M^1), en donde (M^1) en cada aparición es, de modo independiente, un catión metálico, amonio, un catión de alquilamonio o un catión de aminoácido.

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en donde (M^1) se selecciona del grupo que consiste en Na^+ , Ca^{2+} , K^+ , Mg^{2+} , Zn^{2+} , NH_4^+ , $(HNEt_3)^+$, meglumina- H^+ , Trometamina- H^+ , Dietanolamina- H^+ , lisina- H^+ y arginina- H^+ .

15. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13–14, en donde cada uno de Z^5 y Z^3 es, de modo independiente, metoxi.

16. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13–15, en donde Z^4 es hidrógeno.

17. El compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 13–16, en donde el compuesto es:



o una de sus sales, ésteres, amidas, solvatos o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables.

18. Una composición que comprende un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, junto con un portador farmacéuticamente aceptable o sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, junto con uno de sus portadores farmacéuticamente aceptables.

19. Un compuesto o sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para usar en medicina.

20. Un compuesto o sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para usar en un método de tratamiento o profilaxis de una condición proliferativa.

21. El compuesto o sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable, para usar en un método de tratamiento o profilaxis de acuerdo con la reivindicación 20, en donde la condición proliferativa es un cáncer seleccionado de cáncer de vejiga, cerebro, mama, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, hígado, ovario, páncreas, próstata o piel.

22. Use de a compuesto o sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, para la preparación de un medicamento para usar en un método de tratamiento o profilaxis de una condición proliferativa.

23. Un método de diagnóstico de un paciente respecto de la presencia de células tumorales que expresan la enzima CYP1B1 que comprende (a) la administración al paciente de un compuesto específico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–21, (b) la determinación de la cantidad del correspondiente metabolito hidroxilado que
5 luego se produce; y (c) correlación de la cantidad con la presencia o ausencia de las células tumorales en el paciente.
24. Un método de (1) identificación de la presencia de un tumor en un paciente; y (2) tratamiento del paciente, identificado por necesitar el tratamiento, por administración de una cantidad de utilidad terapéutica o profiláctica de un compuesto de acuerdo con
10 cualquiera de las reivindicaciones 1–21 o su sal, éster, amida o solvato farmacéuticamente aceptable.
25. Un método de tratamiento de una condición proliferativa, donde dicho método comprende la administración de una cantidad de utilidad terapéutica de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1–21 o su sal, éster, amida o solvato
15 farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesita.