

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 367**

51 Int. Cl.:

A61K 31/137 (2006.01)

A61K 31/4418 (2006.01)

A61K 31/5375 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2011 PCT/US2011/028202**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011 WO11129936**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2011 E 11769246 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2558085**

54 Título: **Composiciones y métodos para la prevención y el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

16.04.2010 US 324866 P

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

05.12.2017

73 Titular/es:

**ATHENEX, INC. (100.0%)
Conventus Building, 1001 Main Street Suite 600
Buffalo, NY 14203, US**

72 Inventor/es:

**HANGAUER, DAVID, G.;
CIESIELSKI, MICHAEL J. y
FENSTERMAKER, ROBERT A.**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 645 367 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones y métodos para la prevención y el tratamiento del cáncer.

Antecedentes de la invención

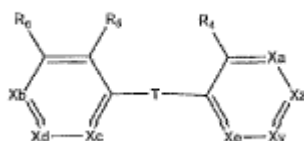
5 El cáncer es la segunda causa principal de muerte en los Estados Unidos, superada solo por enfermedad cardíaca. (Cancer Facts and Figures 2004, American Cancer Society, Inc.). A pesar de los avances recientes en el diagnóstico y tratamiento del cáncer, la cirugía y la radioterapia pueden ser curativas si se detecta un cáncer temprano, pero las terapias farmacológicas actuales para la enfermedad metastásica son en su mayoría paliativas y rara vez ofrecen una cura a largo plazo. Incluso con la introducción de nuevas quimioterapias en el mercado, continúa la necesidad de nuevos fármacos eficaces en monoterapia o en combinación con agentes existentes como terapia de primera línea y como terapias de segunda y tercera línea en el tratamiento de tumores resistentes.

10 Las células cancerosas son, por definición, heterogéneas. Por ejemplo, dentro de un solo tejido o tipo de célula, múltiples "mecanismos" mutacionales pueden conducir al desarrollo de cáncer. Como tal, la heterogeneidad con frecuencia existe entre las células cancerosas tomadas de tumores del mismo tejido y del mismo tipo que se originaron en diferentes individuos. Los "mecanismos" mutacionales observados con frecuencia asociados con algunos cánceres pueden diferir entre un tipo de tejido y otro (por ejemplo, los "mecanismos" mutacionales observados con frecuencia que conducen al cáncer de colon pueden diferir de los "mecanismos" observados con frecuencia que conducen a las leucemias). Por lo tanto, a menudo es difícil predecir si un cáncer particular responderá a un agente quimioterápico en particular (Cancer Medicine, 5th edition, Bast et al., B. C. Decker Inc., Hamilton, Ontario).

15 Los gliomas magullados causan más de 15,000 muertes por cáncer en los Estados Unidos cada año. Estos tumores cerebrales se encuentran entre los cánceres humanos más difíciles de tratar, incluso con una cirugía extensa, radioterapia y quimioterapia, la supervivencia sigue siendo escasa. El fármaco quimioterápico más utilizado para el tratamiento de pacientes con glioma es Temodar (Temozolamide). Incluso con la mejor terapia actual disponible, la probabilidad de que un paciente con glioblastoma sobreviva al menos dos años es del 9%. El edema cerebral también es un problema grave para estos pacientes con cáncer de cerebro y, a menudo, requieren tratamiento con corticosteroides para reducir el edema, pero luego se someten a los efectos secundarios esteroides comunes de la inmunosupresión, la hipertensión y la dependencia esteroidea. Un desafío importante en el desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento de gliomas y metástasis cerebrales es que muy pocos fármacos antitumorales de molécula pequeña son capaces de penetrar en el cerebro lo suficientemente bien como para proporcionar niveles de fármaco terapéuticamente eficaces. En consecuencia, el desarrollo de medicamentos más eficaces para tratar el cáncer cerebral y las metástasis cerebrales es una gran necesidad médica insatisfecha. La presente invención aborda estas necesidades.

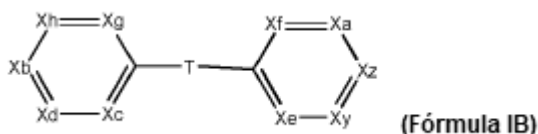
20 De acuerdo con lo anterior, se necesitan nuevas composiciones y métodos para tratar y prevenir la recurrencia de trastornos de proliferación, incluido el cáncer. La presente invención aborda estas necesidades. El documento WO 2006/071960 describe compuestos de fórmula I y sales, solvatos, hidratos o profármacos de los mismos:

Fórmula I



Resumen de la invención

25 La invención proporciona una composición farmacéutica que incluye un compuesto y un compuesto para su uso en una determinada dosificación como se define en las reivindicaciones adjuntas. También se describe, pero no se reivindica, una composición farmacéutica que incluye un compuesto de acuerdo con la fórmula IB:



o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto está presente en una cantidad desde 50 mg a 500 mg en la composición y en la que:

T es un enlace;

X_y es CY, N, o N-O;

X_z es CZ;

- 5 Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, y O-bencilo;

X_a es CR_a, N, o N-O;

X_b es CR_b, N, o N-O;

X_c es CR_c, N, o N-O;

X_d es CR_d, N, o N-O;

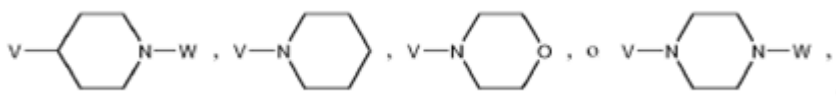
- 10 X_e es CR_e, N, o N-O;

X_f es CR_f, N, o N-O;

X_g es CR_g, N, o N-O;

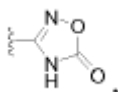
X_h es CR_h, N, o N-O;

- 15 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R₄, R₅, y R₆ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, O-bencilo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



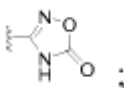
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;

- 20 P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

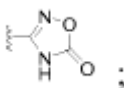


tetrazol, O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, además en donde el alquilo inferior es alquilo lineal o ramificado;

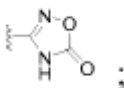
- 25 K es arilo, heteroarilo, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



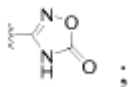
L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



- 30 M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



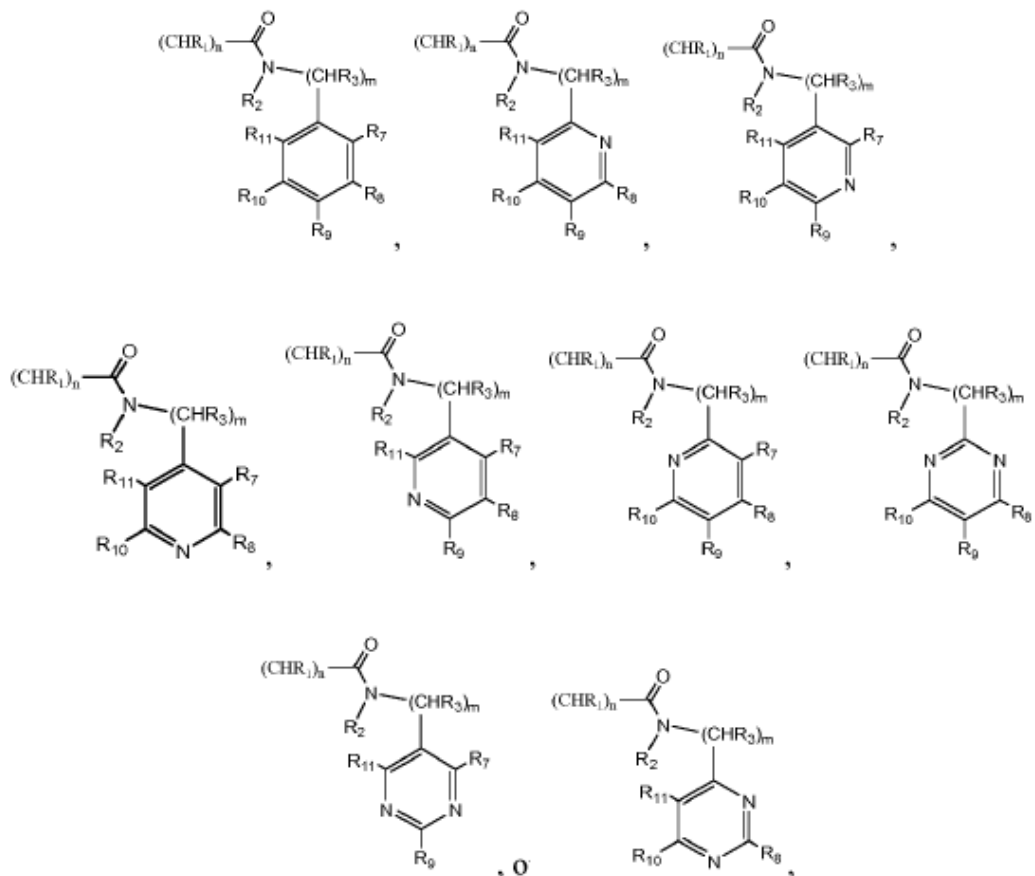
5 R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno unido forman un anillo de cinco miembros;

V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-;

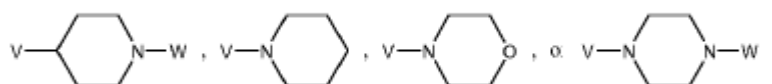
Z es (CHR₁)_n-C(O)-NR₂(CHR₃)_m-Ar, donde Ar es un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno o arilo sustituido o no sustituido, R₁, R₂, y R₃ son independientemente H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆; y

n y m son independientemente 0, 1, o 2.

10 Preferiblemente, Z es

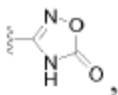


15 en la que R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, O-bencilo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



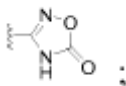
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;

P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

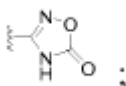


tetrazol, O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, además en donde alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es alquilo lineal o ramificado;

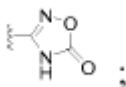
- 5 K es arilo, heteroarilo, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



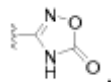
L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



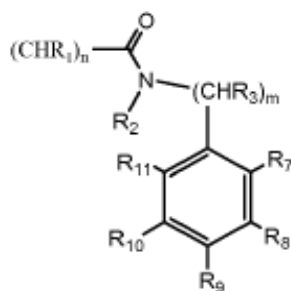
- 10 M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



- 15 Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o

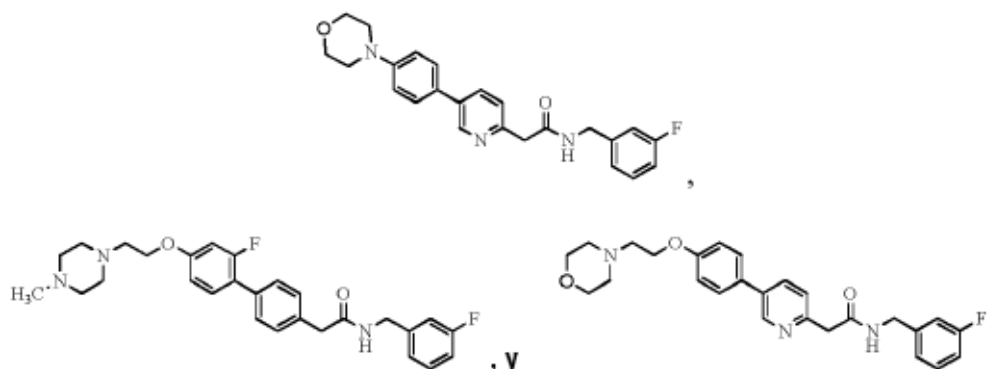


Más preferiblemente, Z es

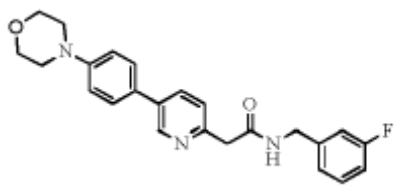


- 20 como se define anteriormente. Preferiblemente, X_f es CR₄, X_g es CR₅, y X_h es CR₆. Preferiblemente, R₄, R₅ y R₆ son cada uno H. Preferiblemente, m y n son cada uno 1 y R₂ y R₃ son cada uno H.

Preferiblemente, el compuesto se selecciona entre



Más preferiblemente, el compuesto es



La composición farmacéutica se puede formular para administración oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea. Preferiblemente, la composición farmacéutica está formulada para administración oral.

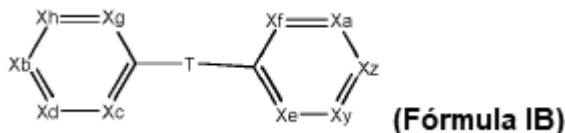
5

El compuesto puede estar presente en la composición farmacéutica una cantidad desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg. Más preferiblemente, el compuesto está presente en una cantidad desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg. Más preferiblemente, el compuesto está presente en una cantidad de aproximadamente 250 mg o a 250 mg.

10

La composición farmacéutica puede incluir un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

También se describe un método de tratamiento de un trastorno proliferativo celular que incluye administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula IB:



o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que:

15

T es un enlace;

X_y es CY, N, o N-O;

X_z es CZ;

Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, y O-bencilo;

20

X_a es CR_a, N, o N-O;

X_b es CR_b, N, o N-O;

X_c es CR_c, N, o N-O;

X_d es CR_d, N, o N-O;

X_e es CR_e, N, o N-O;

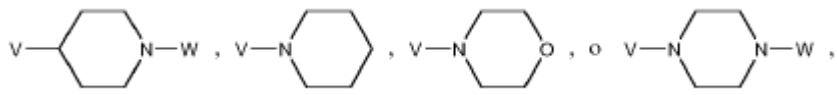
25

X_f es CR_f, N, o N-O;

X_g es CR₅, N, o N-O;

X_h es CR₆, N, o N-O;

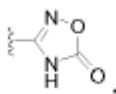
5 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, O-bencilo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;

P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

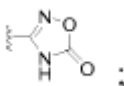
10



tetrazol, O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, además en donde el alquilo inferior es alquilo lineal o ramificado;

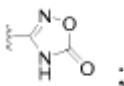
K es arilo, heteroarilo, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o

15

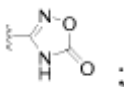


L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o

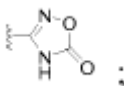
20



M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



25 R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno unido forman un anillo de cinco miembros;

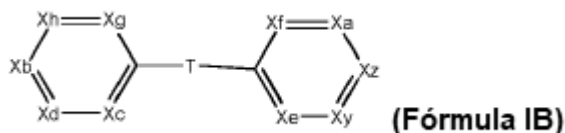
V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-;

Z es (CHR₁)_n-C(O)-NR₂(CHR₃)_m-Ar, donde Ar es un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno o arilo sustituido o no sustituido, R₁, R₂, y R₃ son independientemente H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆; y

30 n y m son independientemente 0, 1, o 2.

en el que la cantidad terapéuticamente eficaz está entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg y en la que el compuesto se administra una vez por un período de 24 horas.

También se describe un método de prevención de la recurrencia de un trastorno proliferativo celular en un sujeto previamente diagnosticado con un trastorno proliferativo celular que incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula IB:



5 o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que:

T es un enlace;

X_y es CY, N, o N-O;

X_z es CZ;

10 Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, y O-bencilo;

X_a es CR_a, N, o N-O;

X_b es CR_b, N, o N-O;

X_c es CR_c, N, o N-O;

X_d es CR_d, N, o N-O;

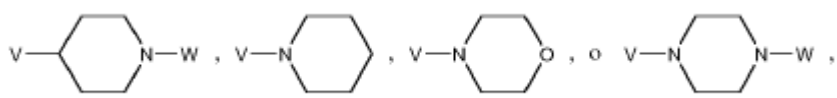
15 X_e es CR_e, N, o N-O;

X_f es CR_f, N, o N-O;

X_g es CR_g, N, o N-O;

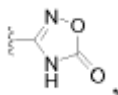
X_h es CR_h, N, o N-O;

20 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o, R_p, R_q, R_r, R_s, R_t, R_u, R_v, R_w, R_x, R_y, y R_z son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, O-bencilo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



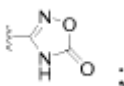
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;

25 P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

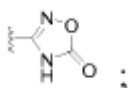


tetrazol, O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, además en donde el alquilo inferior es alquilo lineal o ramificado;

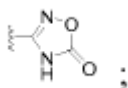
30 K es arilo, heteroarilo, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



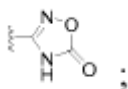
L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



5 Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno unido forman un anillo de cinco miembros;

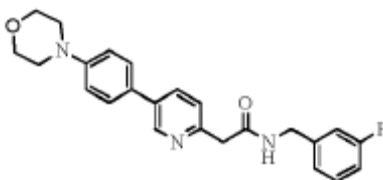
10 V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-;

Z es (CHR₁)_n-C(O)-NR₂(CHR₃)_m-Ar, donde Ar es un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno o arilo sustituido o no sustituido, R₁, R₂, y R₃ son independientemente H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆; y

n y m son independientemente 0, 1, o 2.

15 La cantidad terapéuticamente eficaz puede estar entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg. Preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz puede estar entre aproximadamente 100 mg y aproximadamente 400 mg. Más preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz está entre aproximadamente 200 mg y aproximadamente 300 mg. Más preferiblemente, la cantidad terapéuticamente eficaz es aproximadamente 250 mg o 250mg.

Preferiblemente, el compuesto es



20 o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.

El tratamiento, o el tratamiento anterior, puede producir memoria inmunológica o producir células B de memoria y/o células T de memoria en el sujeto. El tratamiento puede incluir una reducción en el tamaño del tumor o una reducción en la invasión de células cancerosas metastásicas.

25 El sujeto puede haber sido tratado previamente para el trastorno de proliferación. El sujeto puede haber estado en remisión completa o parcial después del tratamiento para el trastorno de proliferación. Preferiblemente, el sujeto se trató previamente con un compuesto de fórmula IB.

El sujeto puede ser un mamífero. Preferiblemente, el sujeto es un ser humano.

30 El trastorno proliferativo celular puede ser un cáncer, un tumor hematológico o maligno o un tumor sólido (o tumores). Preferiblemente, el cáncer es el cáncer de cerebro. Preferiblemente, el tumor sólido (o tumores) es un glioblastoma, oligodendroglioma, astrocitoma o meduloblastoma. Más preferiblemente, el tumor sólido (o tumores) es un glioblastoma.

El tratamiento puede incluir además la administración de un segundo agente antiproliferativo y/o radioterapia.

El compuesto se puede administrar cuatro veces, dos veces o una vez al día (por un período de 24 horas).

A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que comúnmente entiende un experto en el arte al que pertenece esta invención. En la especificación, las formas singulares también incluyen el plural a menos que el contexto dicte claramente lo contrario. Aunque los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento se pueden usar en la práctica o prueba de la presente invención, los métodos y materiales apropiados se describen a continuación. Las referencias citadas en este documento no son admitidas como técnicas anteriores a la invención reivindicada. En caso de conflicto, la presente especificación, que incluye las definiciones, controlará. Además, los materiales, métodos y ejemplos son solo ilustrativos y no pretenden ser limitativos.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y reivindicaciones.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es un gráfico que muestra la supervivencia de ratones C57BL/6 con gliomas GL261 intracraneales durante un período de 40 días.

Las figuras 2A-F son una serie de gráficos que muestran la ganancia de peso en cada uno de los ratones C57BL/6 en los diferentes grupos de tratamiento del estudio de supervivencia intracraneal de glioma GL261. El panel (A) muestra el peso en el portador. El panel (B) muestra el grupo tratado con Temodar. El panel (C) muestra el grupo tratado con el compuesto 134 (2.5 mg/kg). El panel (D) muestra el grupo tratado con el compuesto 76 (15 mg/kg). El panel (E) muestra el grupo tratado con el compuesto 134 (5 mg/kg). El panel (F) muestra el grupo tratado con el compuesto 76 (30 mg/kg).

La figura 3 es un gráfico que muestra los pesos promedio durante un período de 40 días para cada uno de los grupos de tratamiento en el estudio de supervivencia de glioma intracraneal GL261.

Las figuras 4A-C son una serie de gráficos que muestran la supervivencia de ratones C57BL/6 con implantes de glioma GL261 intracerebral. Los ratones recibieron implantes intracerebrales de células GL261 1×10^5 mediante inyección estereotáctica a 2 mm lateral, 1 mm anterior a bregma a una profundidad de 3 mm. Después de 4 días, los ratones comenzaron el régimen indicado del compuesto oral 76. El Panel (A) muestra el compuesto oral 76 (30 mg/kg s.i.d.) comenzó 4 días después de la implantación de células tumorales y se repitió dos veces al día. El compuesto 76 prolongó la mediana de supervivencia de 21 a 29 días (intervalo), $n = 10$. El panel (B) muestra el compuesto oral 76 (30 mg/kg s.i.d.) comenzó 4 días después de la implantación de células tumorales y se repitieron una vez al día. El compuesto 76 prolongó la mediana de supervivencia > 100 días (intervalo), y hasta el 60% de los ratones tratados con el fármaco experimentaron una regresión completa del tumor, $n = 10$. Los sobrevivientes a largo plazo fueron confirmados libres de tumores por MRI de campo alto en la figura 6. El panel (C) muestra el compuesto oral 76 (30 mg/kg s.i.d.) comenzó 4 días después de la implantación de células tumorales en ratones B6.CB17 -Prkdc^{scid}/SzJ (C57BL/6-SCID verion) y se repitieron una vez al día. El compuesto 76 prolongó la mediana de supervivencia de 21-29 días (intervalo), sin embargo, no hubo sobrevivientes a largo plazo, $n = 10$. Véase MRI de campo alto en la figura 6

La figura 5 es un gráfico del redesafío de los ratones supervivientes tratados a largo plazo con el compuesto 76 de la figura 4B con 1×10^6 s.c. células glioma GL261. Se implantaron controles emparejados en edad y camada. Los ratones C57BL/6 supervivientes a largo plazo rechazaron posteriormente el segundo desafío de tumor GL261.

Las figuras 6A-B son imágenes MRI representativas (eco de espín ponderado en T2) de ratones tratados con el compuesto 76 GL261 implantados (30 mg/kg s.i.d.). El panel (A) muestra flechas en los ratones 1-4 que indican límites de tumor en ratones portador C57BL/6; las flechas en los ratones 5-8 indican el sitio de inyección de células tumorales en los ratones C57BL/6 tratados con el compuesto 76, no se observa tumor residual. El panel (B) muestra flechas sobre el tumor que forma d25 y el tumor d32 indica la vuelven a aparecer del tumor en ratones B6.CB17 -Prkdc^{scid}/SzJ tratados con el compuesto 76.

Las figuras 7A-D son una serie de imágenes que muestran la histopatología del glioma residual GL261 de los ratones tratados con el compuesto 76 que muestran grandes áreas de necrosis e infiltración linfocítica. El panel (A) muestra el control a 20x. El panel (B) muestra el control a 40x. El panel (C) muestra tratado con el compuesto 76 a 20x. El panel (D) muestra tratado con el compuesto 76 tratado a 40x.

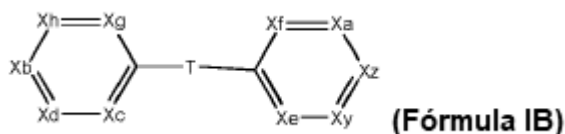
Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención y diversos usos de los compuestos descritos.

1. Composiciones farmacéuticas

La divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula IB, I, IA, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII.

La divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula IB:



- 5 o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto está presente en una cantidad desde 50 mg a 500 mg en la composición y en la que:

T es un enlace;

X_y es CY, N, o N-O;

X_z es CZ;

- 10 Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, y O-bencilo;

X_a es CR_a, N, o N-O;

X_b es CR_b, N, o N-O;

X_c es CR_c, N, o N-O;

X_d es CR_d, N, o N-O;

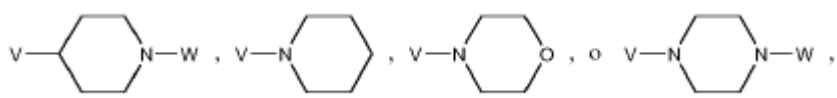
- 15 X_e es CR_e, N, o N-O;

X_f es CR_f, N, o N-O;

X_g es CR_g, N, o N-O;

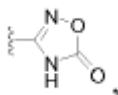
X_h es CR_h, N, o N-O;

- 20 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, R_h, R_i, R_j, R_k, R_l, R_m, R_n, R_o, R_p, R_q, R_r, R_s, R_t, R_u, R_v, R_w, R_x, R_y, y R_z son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, O-bencilo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



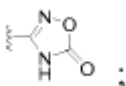
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;

- 25 P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

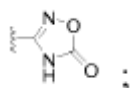


tetrazol, O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, además en donde el alquilo inferior es alquilo lineal o ramificado;

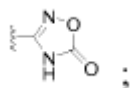
- 30 K es arilo, heteroarilo, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



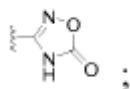
L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



5 Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



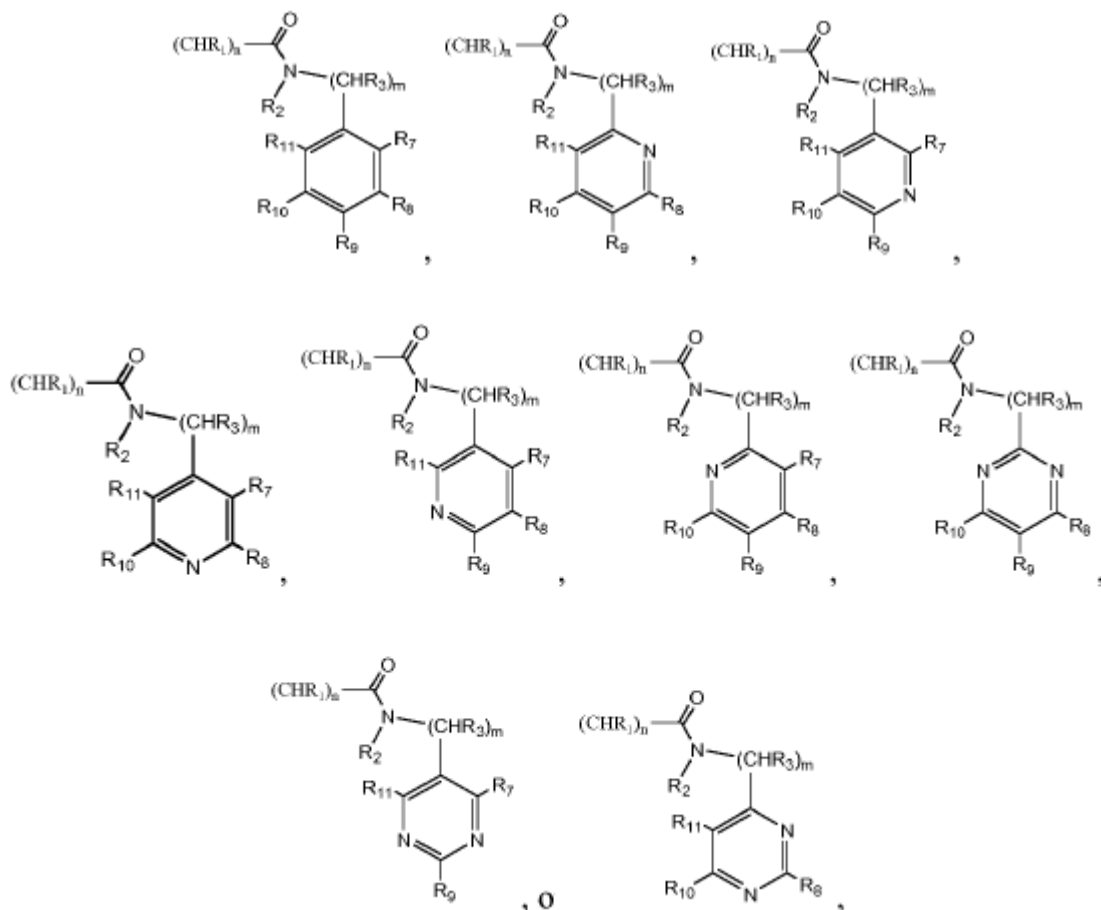
R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno unido forman un anillo de cinco miembros;

10 V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-;

Z es (CHR₁)_n-C(O)-NR₂(CHR₃)_m-Ar, donde Ar es un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno o arilo sustituido o no sustituido, R₁, R₂, y R₃ son independientemente H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆; y

n y m son independientemente 0, 1, o 2.

15 La divulgación proporciona la composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula IB, en la que Z es

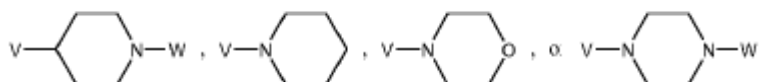


donde

R₁, R₂, y R₃ son independientemente H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;

n y m son, independientemente 0, 1, o 2;

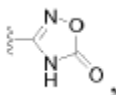
- 5 R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, O-bencilo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;

P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

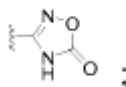
10



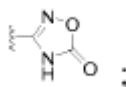
tetrazol, O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, además en donde alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es alquilo lineal o ramificado;

15

K es arilo, heteroarilo, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o

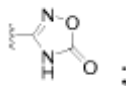


L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o

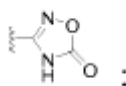


20

M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



25

R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son independientemente alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno unido forman un anillo de cinco miembros; y

V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂-, o -OCH₂CH₂CH₂-.

La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que m es 1.

La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que n es 1.

La divulgación proporciona la composición farmacéutica de acuerdo con la fórmula IB, en la que al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_f, X_g, X_h, y X_y es N.

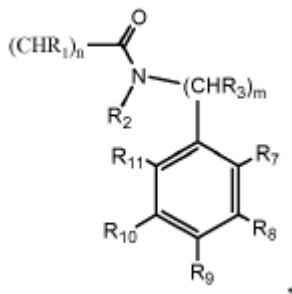
5 La divulgación proporciona una composición farmacéutica, en la que X_a es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_b es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_c es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_d es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_e es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_f es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_g es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_h es N.

10 La divulgación proporciona la composición farmacéutica de acuerdo con la fórmula IB, en la que X_a y X_y son cada uno N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_e y X_f son cada uno N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_c y X_g son cada uno N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_d y X_h son cada uno N.

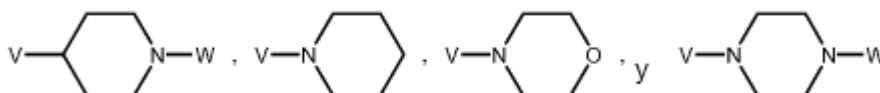
La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que cada uno de X_e, X_f, X_c y X_g es N.

15 La divulgación proporciona la composición farmacéutica en la que, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ no son P.

La divulgación proporciona una composición farmacéutica, en la que X_z es CZ y Z es



20 donde R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, O-bencilo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-O-alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆,



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆.

La divulgación proporciona una composición farmacéutica, en la que X_f es CR₄, X_g es CR₅, y X_h es CR₆.

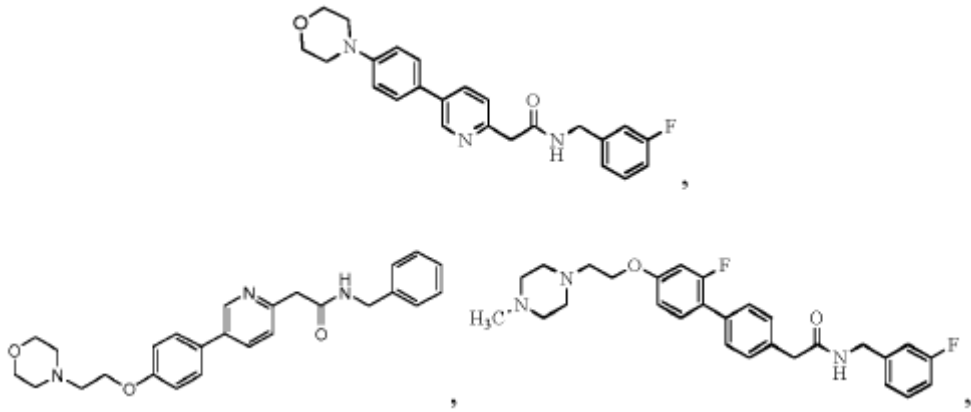
La divulgación proporciona una composición farmacéutica, en la que R₄, R₅ y R₆ son cada uno H.

25 La divulgación proporciona una composición farmacéutica, en la que al menos uno de R₇, R₈, R₉, R₁₀ y R₁₁ es halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, u O-bencilo.

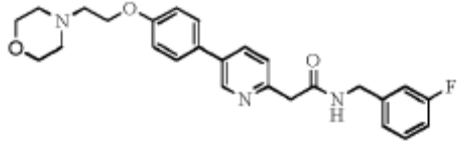
La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que m y n son cada uno 1 y R₂ y R₃ son cada uno H.

La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que R_b no es hidrógeno.

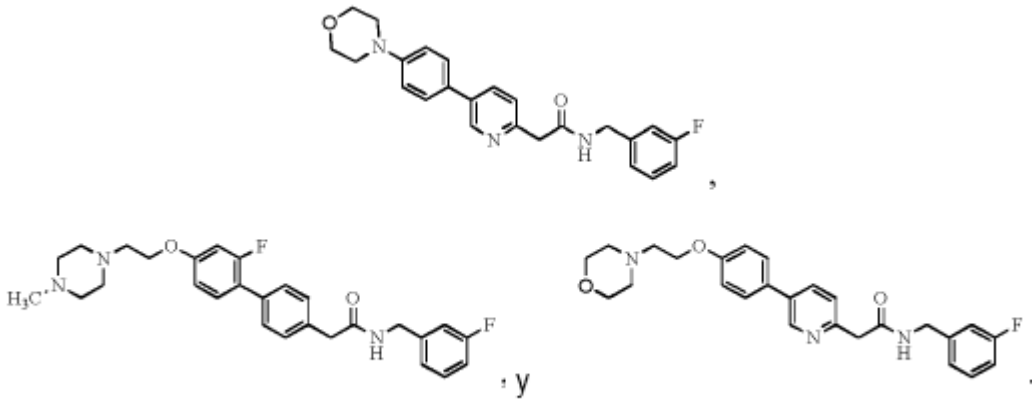
La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que el compuesto se selecciona entre



y

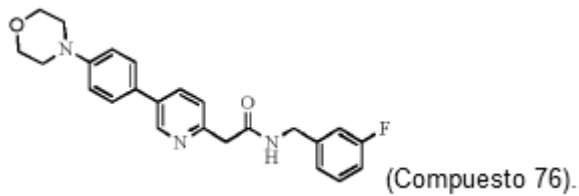


La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que el compuesto se selecciona entre

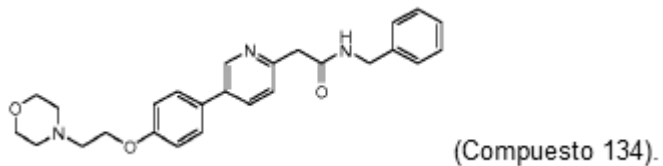


5

La invención proporciona la composición farmacéutica, en la que el compuesto es



La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que el compuesto no es

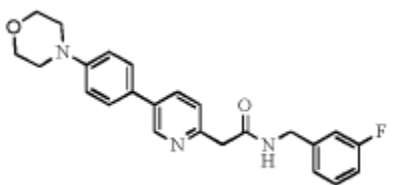


La composición farmacéutica está formulada para administración oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea. Preferiblemente, la composición farmacéutica está formulada para administración oral. La composición farmacéutica puede incluir al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. La formulación puede ser un comprimido o una cápsula.

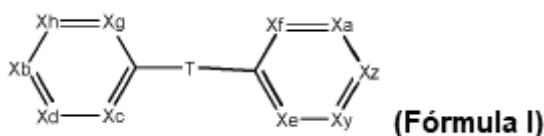
- 5 El compuesto puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg (o cualquier número entero dentro de dicho intervalo (por ejemplo, 50, 51, 52,...)). Preferiblemente, el compuesto de la invención puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg. Preferiblemente, el compuesto de la invención puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg. Más preferiblemente, el compuesto de la invención puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 250 mg. Más preferiblemente, el compuesto de la invención puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 250 mg. El compuesto puede estar presente en una cantidad de 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg o 250 mg. El compuesto puede estar presente en una cantidad de 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, o 500 mg.

- 15 El compuesto se administra hasta cuatro veces al día (por un período de 24 horas). El compuesto se administra dos veces al día (por un período de 24 horas). En una realización preferida, el compuesto de la invención se administra una vez al día (por un período de 24 horas).

Preferiblemente, el compuesto es



- 20 La divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I:



o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde el compuesto está presente en una cantidad desde 50 mg a 500 mg en la composición y en la que:

- 25 T es un enlace, CR₁₂R₁₃, C(O), O, S, S(O), S(O)₂, NR₁₄, C(R₁₅R₁₆)C(R₁₇R₁₈), CH₂O, o OCH₂;

X_y es CZ, CY, N, o N-O;

X_z es CZ, CY, N, o N-O;

al menos uno de X_y y X_z es CZ;

- 30 Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, y O-bencilo;

X_a es CR_a o N, o N-O;

X_b es CR_b, N, o N-O;

X_c es CR_c o N, o N-O;

X_d es CR_d o N, o N-O;

- 35 X_e es CR_e, N, o N-O;

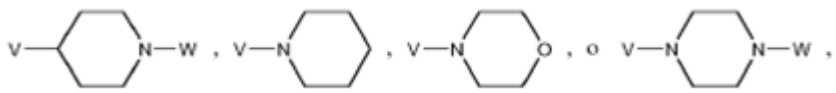
X_f es CR_f, N, o N-O;

X_g es CR_g, N, o N-O;

X_h es CR_6 , N, o N-O;

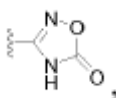
$R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_4, R_5,$ y R_6 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 , alcoxi $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 , O-alquilo-arilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior, O-bencilo, alquilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 -OH, COOH, COO-alquilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior, SO_2H, SO_2 -alquilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior,

5



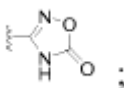
donde W es H, o alquilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 , alquilo-arilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 ;

P es $SO_3H, OSO_3H, PO_3H_2, OPO_3H_2, NH_2, NHR_{19}, NR_{20}R_{21},$

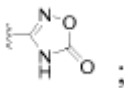


10 tetrazol, O-alquilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior-K, O-C(O)-alquilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior-L, NH-alquilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior-M, u O-aril-Q, además en donde el alquilo inferior es alquilo lineal o ramificado;

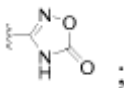
K es arilo, heteroarilo, $C(O)NH_2, COOH, SO_3H, OSO_3H, PO_3H_2, OPO_3H_2, NH_2, NHR_{19}, NR_{19}R_{20}, SO_2R_{21},$ glucósido, alcoxi $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ inferior, tetrazol, o



15 L es arilo, heteroarilo, OH, $C(O)NH_2, COOH, SO_3H, OSO_3H, PO_3H_2, OPO_3H_2, NH_2, NHR_{19}, NR_{19}R_{20}, SO_2R_{21},$ glucósido, alcoxi $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ inferior, tetrazol, o

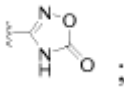


M es arilo, heteroarilo, OH, $C(O)NH_2, COOH, SO_3H, OSO_3H, PO_3H_2, OPO_3H_2, NH_2, NHR_{19}, NR_{19}R_{20}, SO_2R_{21},$ glucósido, alcoxi $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ inferior, tetrazol, o



20

Q es arilo, heteroarilo, OH, $C(O)NH_2, COOH, SO_3H, OSO_3H, PO_3H_2, OPO_3H_2, NH_2, NHR_{19}, NR_{19}R_{20}, SO_2R_{21},$ glucósido, alcoxi $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ inferior, tetrazol, o



25 R_{19}, R_{20} y R_{21} son alquilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 o R_{19} y R_{20} tomados junto con el átomo de nitrógeno unido forman un anillo de cinco miembros;

V es un enlace, $-CH_2-, -CH_2CH_2-, -CH_2CH_2CH_2-, -O-CH_2-, -OCH_2CH_2-$ o $-OCH_2CH_2CH_2-$;

$R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17},$ y $R_{18},$ son, independientemente, H o alquilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 ;

Z es $(CHR_1)_n-C(O)-NR_2(CHR_3)_m-Ar,$ donde Ar es un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno o arilo sustituido o no sustituido, $R_1, R_2,$ y R_3 son independientemente H o alquilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 ; y

30 n y m son independientemente 0, 1, o 2.

La divulgación proporciona la composición farmacéutica de fórmula I, en la que m es 1.

La divulgación proporciona la composición farmacéutica de fórmula I, en la que n es 1.

La divulgación proporciona la composición farmacéutica de fórmula I, en la que R_b no es hidrógeno.

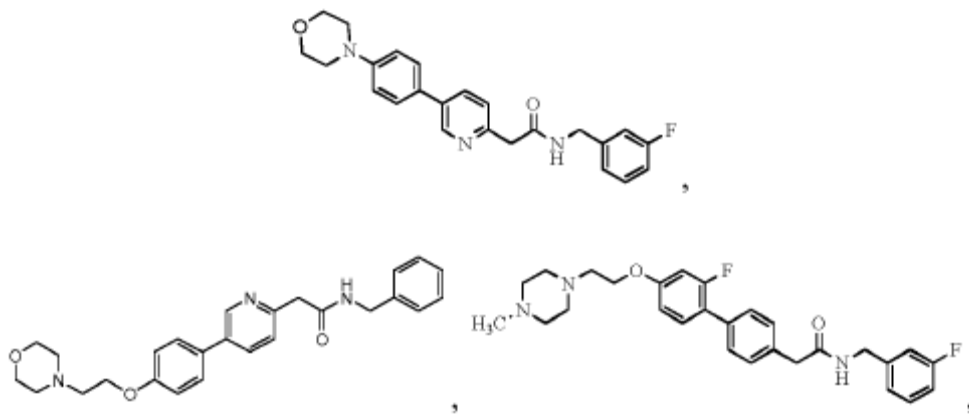
5 La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_a es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_b es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_c es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_d es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_e es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_f es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_g es N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_h es N.

10 La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_a y X_y son cada uno N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_e y X_f son cada uno N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_c y X_g son cada uno N. La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que X_d y X_h son cada uno N.

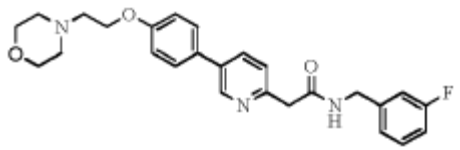
La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que cada uno de X_e, X_f, X_c y X_g es N.

La divulgación proporciona la composición farmacéutica en la que, R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ no son P.

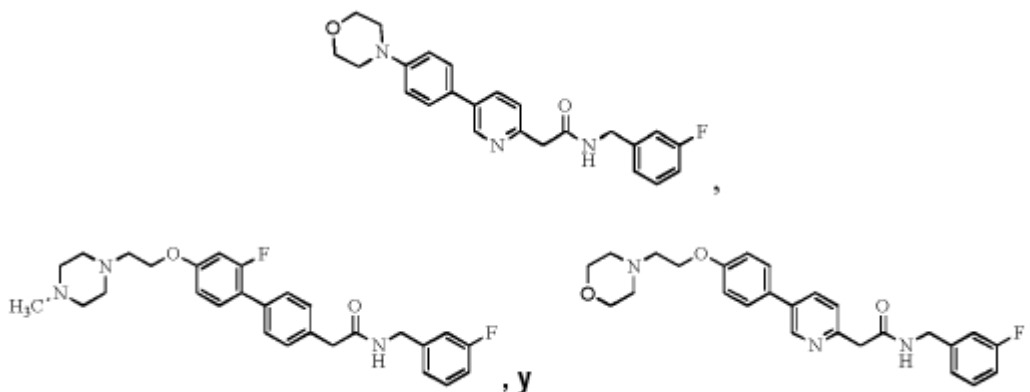
15 La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que el compuesto se selecciona entre



y

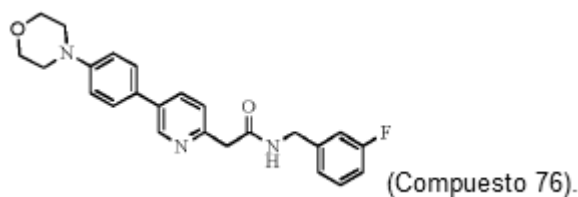


La divulgación proporciona la composición farmacéutica, en la que el compuesto se selecciona entre



20

La invención proporciona la composición farmacéutica, en la que el compuesto es

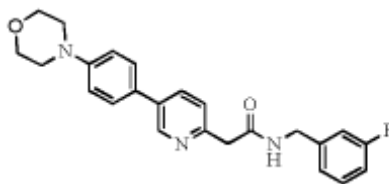


La composición farmacéutica está formulada para administración oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea. Preferiblemente, la composición farmacéutica está formulada para administración oral. La composición farmacéutica puede incluir al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable.

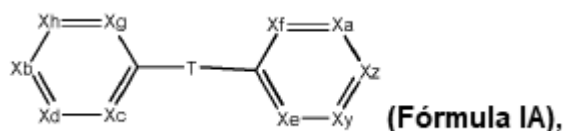
- 5 El compuesto de fórmula I puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 500 mg (o cualquier número entero con dicho intervalo (por ejemplo, 50, 51, 52,...)). Preferiblemente, el compuesto puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg. Preferiblemente, el compuesto puede estar presente en una cantidad desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg. Más preferiblemente, el compuesto puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 250 mg. Más preferiblemente, el compuesto puede estar presente en una cantidad 250 mg. El compuesto puede estar presente en una cantidad de 50 mg, 60 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 100 mg, 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 225 mg o 250 mg. El compuesto puede estar presente en una cantidad de 250 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, o 500 mg.

- 15 Los compuestos se administran hasta cuatro veces al día (por un período de 24 horas). Los compuestos se administran dos veces al día (por un período de 24 horas). En una realización preferida, los compuestos de la invención se administran una vez al día (por un período de 24 horas).

Preferiblemente, el compuesto es



- 20 La divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula IA:



en la que: T está ausente (esto es, los anillos están conectados por un enlace), CR₁₂R₁₃, C(O), O, S, S(O), S(O)₂, NR₁₄, C(R₁₅R₁₆)C(R₁₇R₁₈), CH₂O, o OCH₂;

X_y es CZ, CY, N, o N-O;

- 25 X_z es CZ, CY, N, o N-O;

al menos uno de X_y y X_z es CZ;

Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, y O-bencilo;

X_a es CR_a, N, o N-O;

- 30 X_b es CR_b, N, o N-O;

X_c es CR_c, N, o N-O;

X_d es CR_d, N, o N-O;

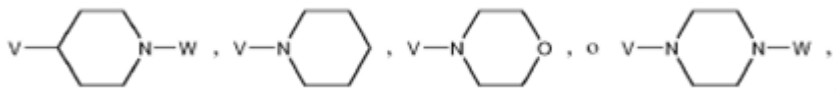
X_e es CR_e, N, o N-O;

X_f es CR_4 , N, o N-O;

X_g es CR_5 , N, o N-O;

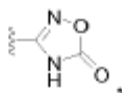
X_h es CR_6 , N, o N-O;

- 5 $R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_4, R_5,$ y R_6 son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 , alcoxi $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 , O-alquilo-arilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior, O-bencilo, alquilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 -OH, COOH, COO-alquilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior, SO_2H, SO_2 -alquilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior,



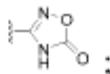
en la que W es H, o alquilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 , alquilo-arilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 ;

- 10 P es $SO_3H, OSO_3H, PO_3H_2, OPO_3H_2, NH_2, NHR_{19}, NR_{20}R_{21},$

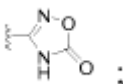


tetrazol, O-alquilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior-K, O-C(O)-alquilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior-L, NH-alquilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior-M, u O-aril-Q, además en donde el alquilo ($C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6) inferior es alquilo lineal o ramificado;

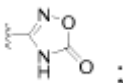
- 15 K es arilo, heteroarilo, $C(O)NH_2, COOH, SO_3H, OSO_3H, PO_3H_2, OPO_3H_2, NH_2, NHR_{19}, NR_{19}R_{20}, SO_2R_{21},$ glucósido, alcoxi $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ inferior, tetrazol, o



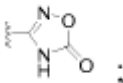
L es arilo, heteroarilo, OH, $C(O)NH_2, COOH, SO_3H, OSO_3H, PO_3H_2, OPO_3H_2, NH_2, NHR_{19}, NR_{19}R_{20}, SO_2R_{21},$ glucósido, alcoxi $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ inferior, tetrazol, o



- 20 M es arilo, heteroarilo, OH, $C(O)NH_2, COOH, SO_3H, OSO_3H, PO_3H_2, OPO_3H_2, NH_2, NHR_{19}, NR_{19}R_{20}, SO_2R_{21},$ glucósido, alcoxi $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ inferior, tetrazol, o



- 25 Q es arilo, heteroarilo, OH, $C(O)NH_2, COOH, SO_3H, OSO_3H, PO_3H_2, OPO_3H_2, NH_2, NHR_{19}, NR_{19}R_{20}, SO_2R_{21},$ glucósido, alcoxi $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5, C_6$ inferior, tetrazol, o



R_{19}, R_{20} y R_{21} son alquilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 o R_{19} y R_{20} tomados junto con el átomo de nitrógeno unido forman un anillo de cinco miembros;

V es un enlace, $-CH_2-$, $-CH_2CH_2-$, $-CH_2CH_2CH_2-$, $-O-CH_2-$, $-OCH_2CH_2-$ o $-OCH_2CH_2CH_2-$;

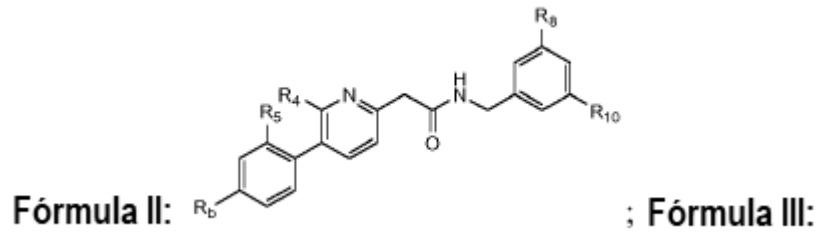
- 30 $R_{12}, R_{13}, R_{14}, R_{15}, R_{16}, R_{17},$ y $R_{18},$ son, independientemente, H o alquilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 ;

Z es $(CHR_1)_n-C(O)-NR_2(CHR_3)_m-Ar,$ donde Ar es un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno o arilo sustituido o no sustituido, $R_1, R_2,$ y R_3 son independientemente H o alquilo $C_1, C_2, C_3, C_4, C_5,$ o C_6 ; y

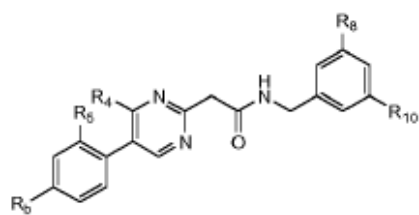
n y m son independientemente 0, 1, o 2.

con la condición de que al menos uno de R_a , R_b , R_c , R_d , R_e , R_4 , R_5 , y R_6 es P.

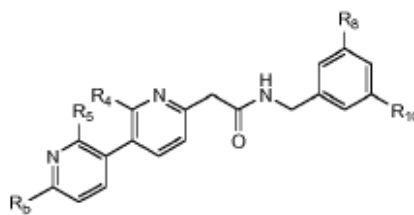
La divulgación proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula I, IA o IB, que tiene una estructura de acuerdo con una de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, o XIII:



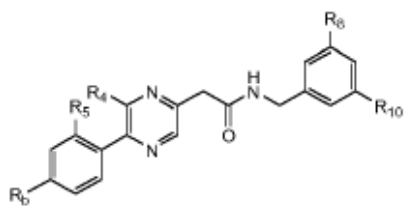
5



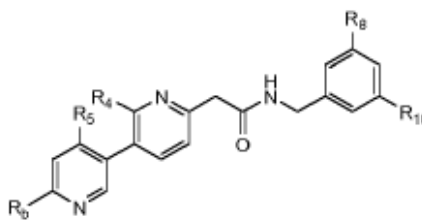
; Fórmula IV:



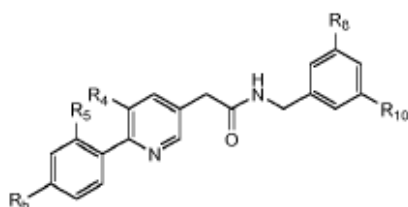
; Fórmula V:



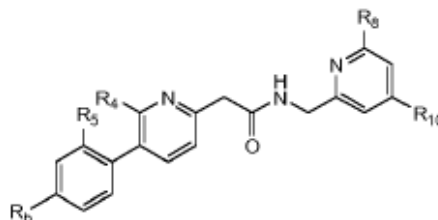
; Fórmula VI:



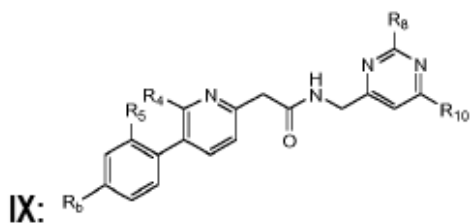
; Fórmula VII:



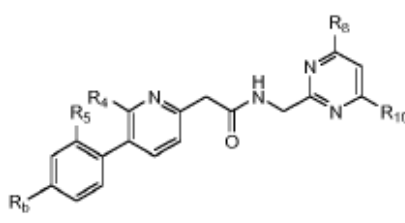
; Fórmula VIII:



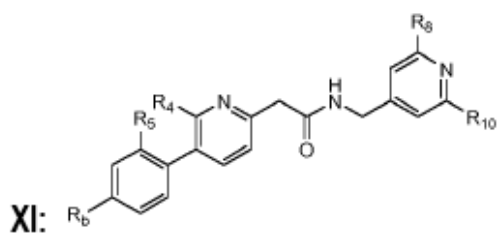
; Fórmula



; Fórmula X:

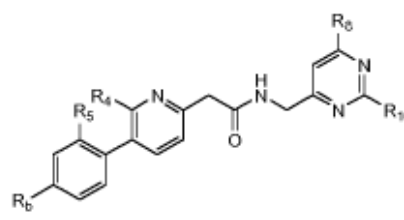


; Fórmula



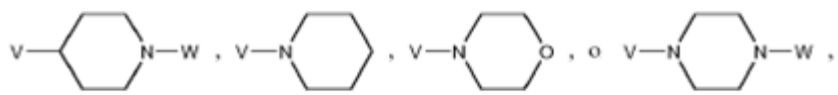
XI:

; Fórmula XII:



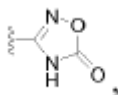
Fórmula XIII:

o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, donde: R_b, R₄, R₅, R₈, y R₁₀ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, O-bencilo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



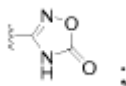
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;

P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

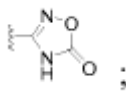


- 5 tetrazol, O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, además en donde el alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es alquilo lineal o ramificado;

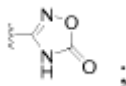
K es arilo, heteroarilo, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



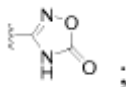
- 10 L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



- 15 M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



- 20 R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno unido forman un anillo de cinco miembros;

V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-;

Las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, XIII están dentro del alcance de la fórmula I, IA o IB.

La divulgación incluye un solvato de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, IA, o IB.

- 25 La divulgación también incluye un hidrato de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, IA, o IB.
La divulgación también incluye una sal de adición de ácido de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, IA, o IB. Por ejemplo, una sal clorhidrato, por ejemplo, diclorhidrato.

La divulgación incluye una sal mesilato de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, IA, o IB.

- 30 La divulgación también incluye un profármaco de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, IA, o IB.

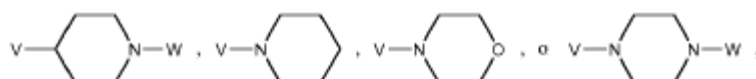
La divulgación también incluye una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula I, IA, o IB.

La divulgación también incluye una composición de un compuesto de acuerdo con la fórmula I, IA, o IB y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 Por ejemplo, en el compuesto de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII, R₈ es hidrógeno, F, Cl, Br, o I. Por ejemplo, R₈ es F. En determinados compuestos, R₈ es H.

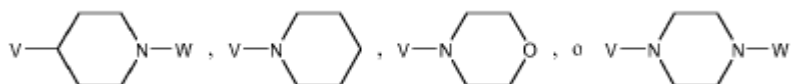
En determinados compuestos de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII, R_b es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. Por ejemplo, R_b es metoxi o etoxi.

En determinados compuestos de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII, R_b es hidrógeno, Cl, Br, o I. En otros compuestos, en el compuesto de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII, R_b es



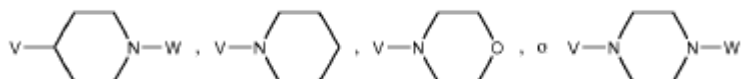
10 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

15 En determinados compuestos de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII, R₄ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, F, Cl, Br, o I. En otros compuestos, en el compuesto de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII, R₄ es



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

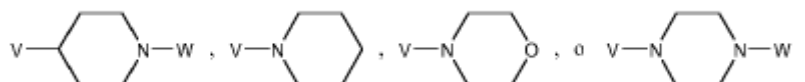
20 En determinados compuestos de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII, R₅ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, F, Cl, Br, o I. En otros compuestos, en el compuesto de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII, R₅ es



donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

25 En determinados compuestos de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII, R₁₀ es hidrógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, F, Cl, Br, o I. Por ejemplo, R₁₀ es metoxi, etoxi o isobutoxi.

En otros compuestos de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII, R₁₀ es



30 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆; y V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-.

Por ejemplo, en el compuesto de fórmula II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII, W es hidrógeno, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆.

Determinados compuestos de la divulgación incluyen compuestos de acuerdo con la fórmula II.

35 La divulgación se refiere a un solvato de un compuesto de acuerdo con una de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII. La divulgación también se refiere a un hidrato de un compuesto de acuerdo con una de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII.

La divulgación también se refiere a una sal de adición de ácido de un compuesto de acuerdo con una de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII. Por ejemplo, una sal clorhidrato.

Además, la divulgación se refiere a un profármaco de un compuesto de acuerdo con una de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII.

La divulgación también se refiere a una sal farmacéuticamente aceptable de un compuesto de una de las fórmulas II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII.

- 5 La divulgación incluye composiciones que comprenden un compuesto de acuerdo con una de las fórmulas I, II, III, IV, V, VI, VII, VIII, IX, X, XI, XII, y XIII y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 En una realización de la divulgación en un compuesto de fórmula I, al menos uno de X_a , X_b , X_c , X_d , X_e , X_f , X_g , X_h , X_y y X_z es N. En otra realización, al menos dos de X_a , X_b , X_c , X_d , X_e , X_f , X_g , X_h , X_y y X_z son N. En otra realización, al menos uno de X_a y X_y es N. Por ejemplo, ambos X_a y X_y son N. En otra realización, X_a , X_b , X_c , X_d , y X_e no son cada uno N o N-O. En otra realización, X_c , X_d , y X_e no son cada uno N o N-O.

En una realización, X_a es N. En una realización, X_b es N. En una realización, X_c es N. En una realización, X_d es N. En una realización, X_e es N. En una realización, X_f es N. En una realización, X_g es N. En una realización, X_h es N.

En una realización, X_a y X_y son cada uno N. En una realización, X_e y X_f son cada uno N. En una realización, X_c y X_g son cada uno N. En una realización, X_d y X_h son cada uno N.

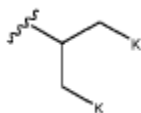
- 15 En una realización, X_e , X_f , X_c y X_g son cada uno N.

En una realización, un compuesto de fórmula I tiene T como un enlace. En otra realización, X_b es CR_b . En otra realización, R_b es P. Por ejemplo, en una realización, P es O-alquilo (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior-K. En una realización, alquilo (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior es $CH_2CH_2CH_2$. En una realización, alquilo (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior es alquilo ramificado. Por ejemplo, alquilo ramificado es



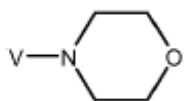
En otra realización, K, L, M, o Q, si está presente, es alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 inferior. Por ejemplo, K es metoxi.

En una realización, el alquilo ramificado es

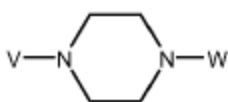


25 y K es metoxi. En otra realización, K, L, M, o Q, si está presente, es COOH. Por ejemplo, en una realización, K es COOH. En otra realización, K, L, M, o Q, si está presente, es arilo o heteroarilo. Por ejemplo, el heteroarilo es tetrazol.

En una realización, R_b es

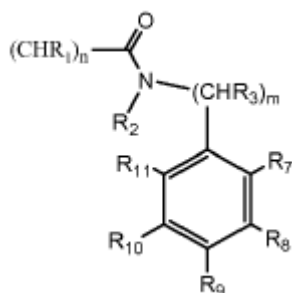


En otra realización, R_b es

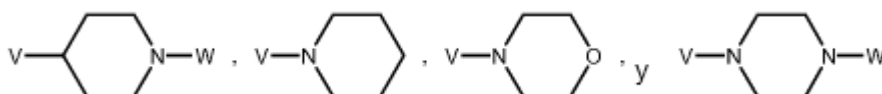


30 En una realización, V es $-OCH_2CH_2$. En otra realización, V es un enlace. En una realización, W es alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . Por ejemplo, W es metilo o etilo.

En una realización, X_z es CZ, además en donde Z es



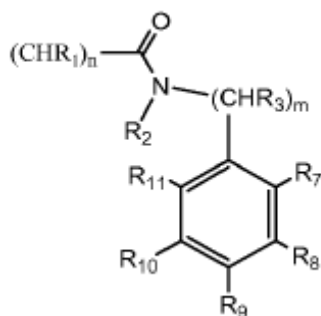
y R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , O-alquilo-arilo (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior, O-bencilo, alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 -OH, alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 -O-alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 ,



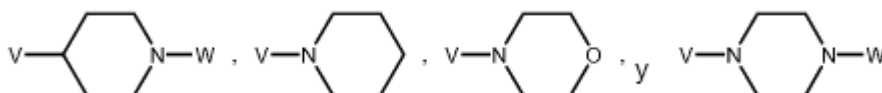
5 donde W es H, o alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , alquilo-arilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . En otra realización, al menos uno de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} es halógeno, alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , u O-bencilo. En otra realización, al menos uno de R_8 o R_{10} es halógeno. Por ejemplo, halógeno es flúor. En otra realización, al menos uno de R_7 o R_{11} es alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 u O-bencilo. Por ejemplo, al menos uno de R_7 o R_{11} es etoxi o al menos uno de R_7 o R_{11} es O-bencilo. En una realización, R_1 es H. En una realización, n es 1. En una realización, R_2 es H. En una realización, R_3 es H. En una realización, m es 1. En otra realización, m y n son cada uno 1 y R_2 y R_3 son cada uno H.

10 En una realización, R_4 y R_6 son cada uno H. En otra realización R_5 se selecciona entre halógeno y alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . En una realización, R_5 es halógeno. Por ejemplo, R_5 es Cl o F. En otra realización, R_5 es alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . Por ejemplo, R_5 es metilo o etilo.

15 En una realización, al menos uno de X_a , X_b , X_c , X_d , X_e , X_f , X_g , X_h , X_y y X_z es N. En otra realización, X_z es CZ, además en donde Z es



20 y R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , O-alquilo-arilo (C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6) inferior, O-bencilo, alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 -OH, alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 -O-alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 ,

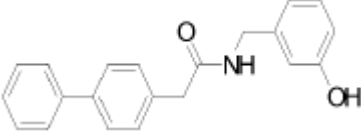
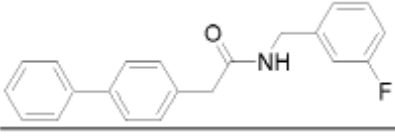
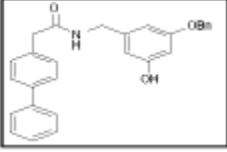
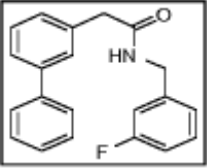
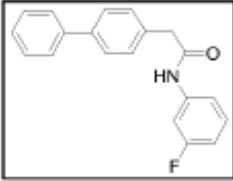
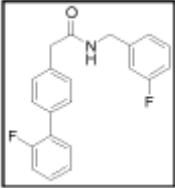
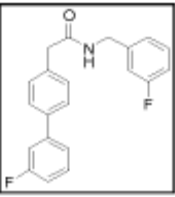
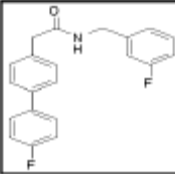


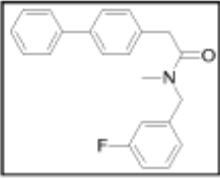
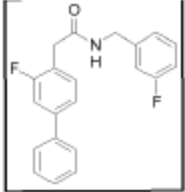
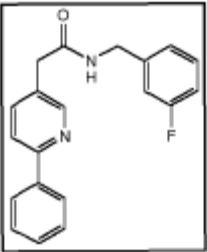
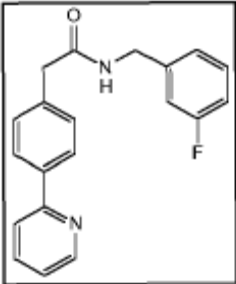
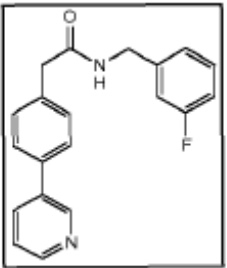
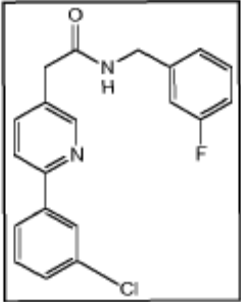
25 donde W es H, o alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , alquilo-arilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . En una realización, al menos uno de R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , y R_{11} es halógeno, alcoxi C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 , u O-bencilo. En otra realización, m y n son cada uno 1 y R_2 y R_3 son cada uno H. En una realización, R_4 y R_6 son cada uno H.

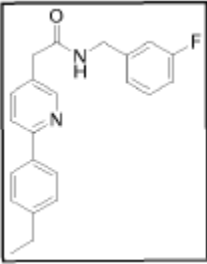
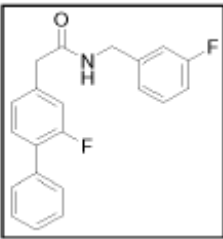
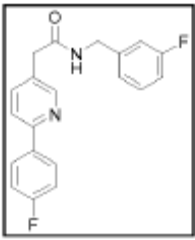
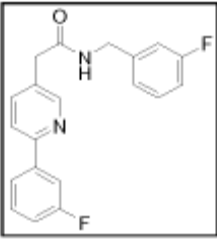
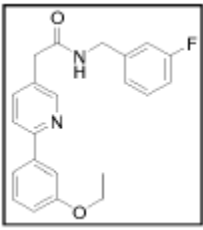
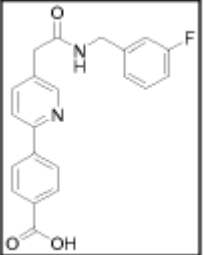
Determinados compuestos de la divulgación incluyen compuestos de acuerdo con la fórmula II.

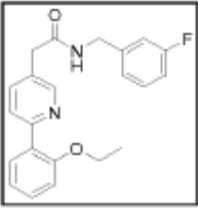
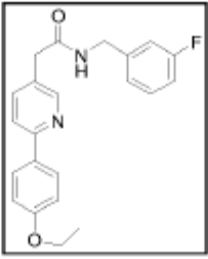
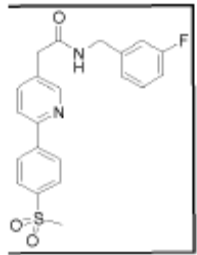
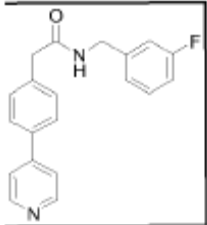
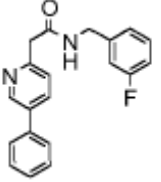
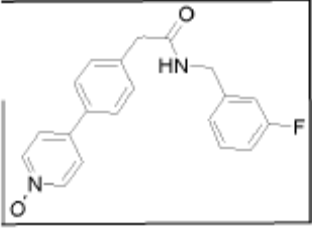
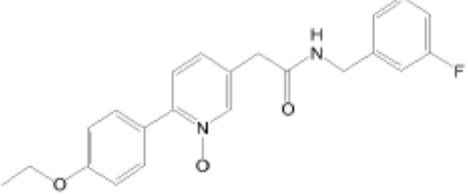
Los compuestos de la divulgación incluyen los enumerados en la tabla 1:

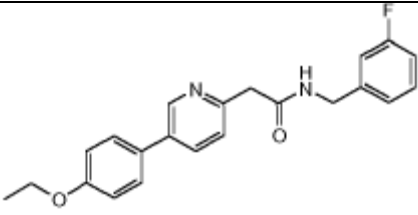
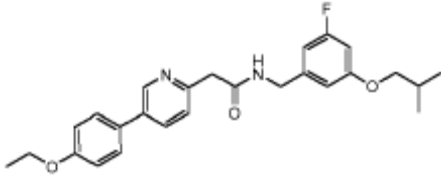
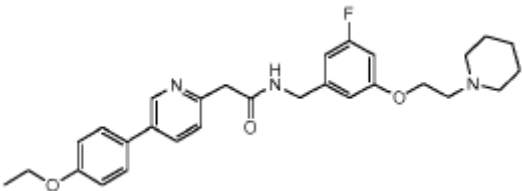
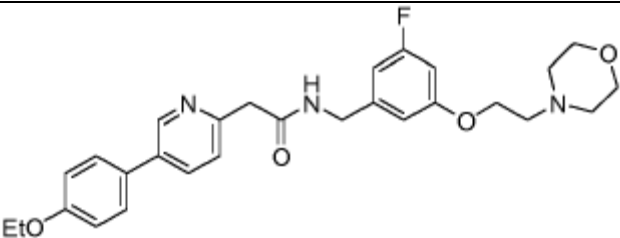
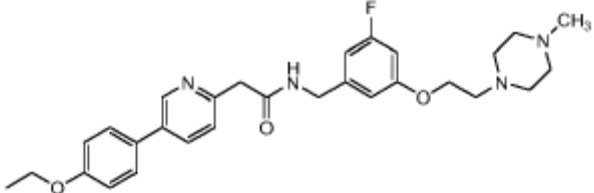
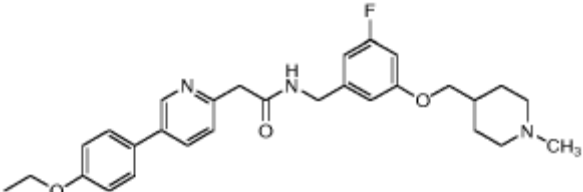
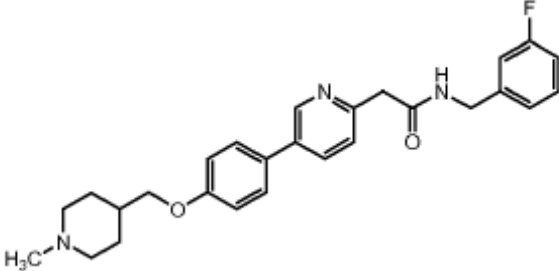
Tabla 1

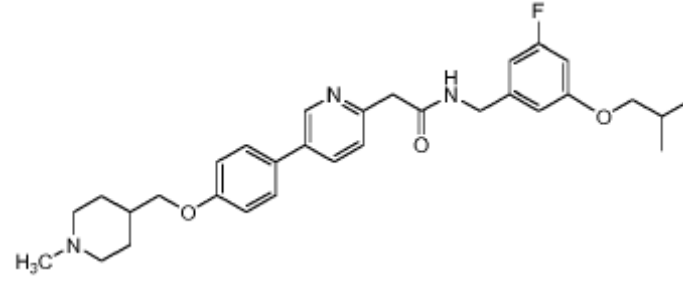
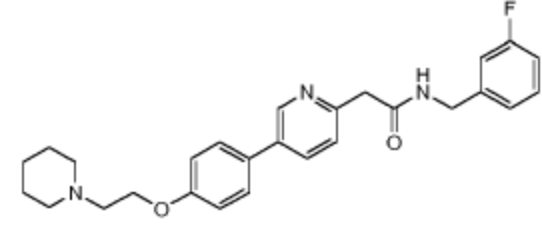
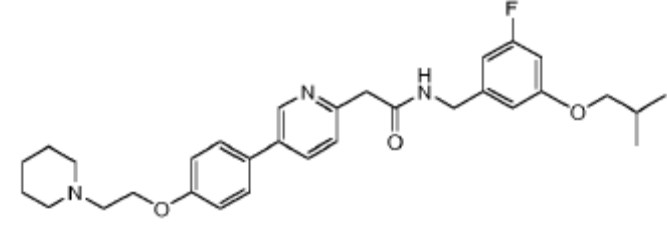
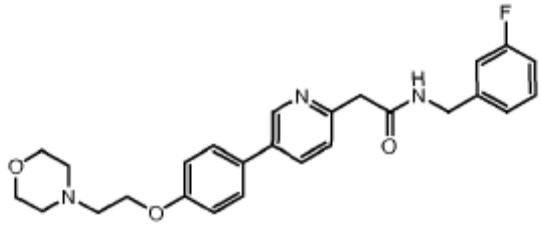
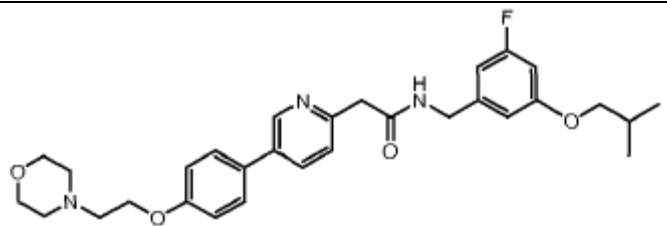
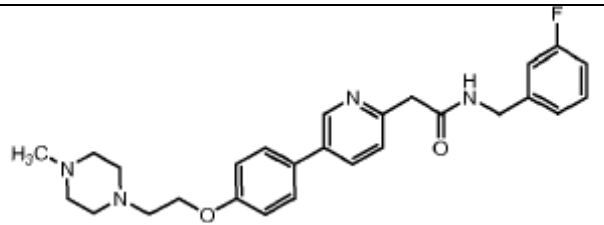
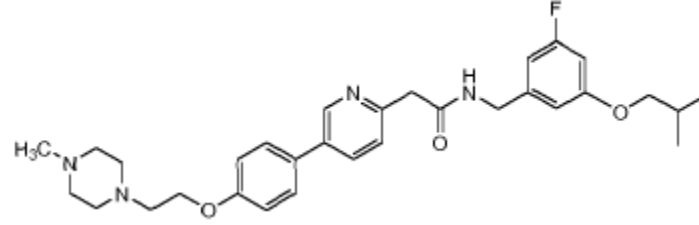
Compuesto	Estructura
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	

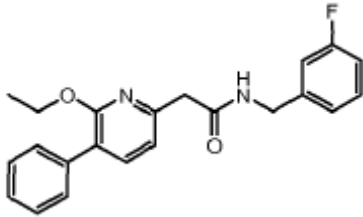
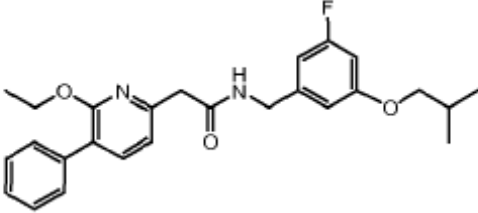
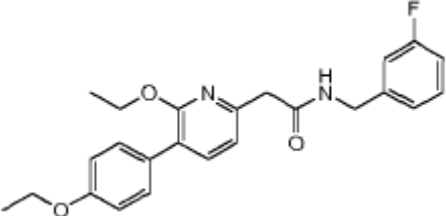
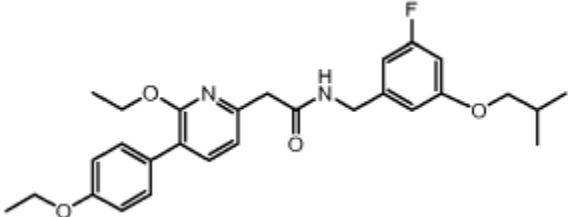
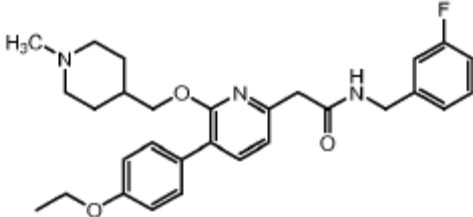
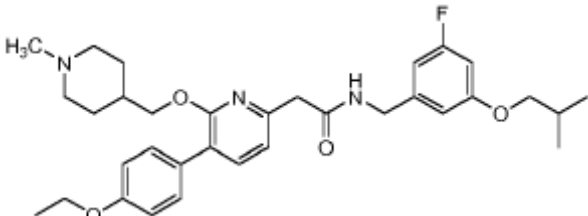
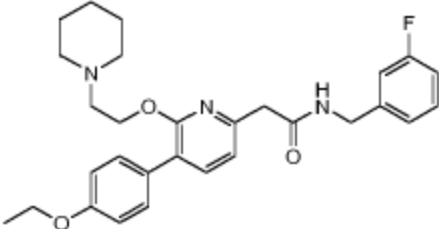
9	
10	
11	
12	
13	
14	

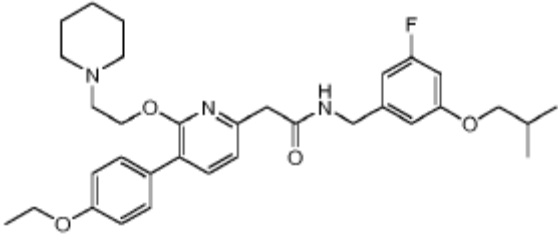
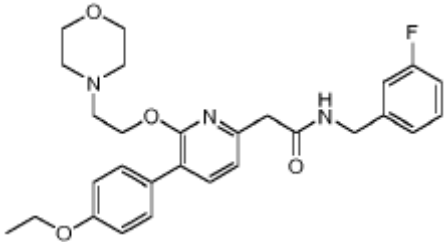
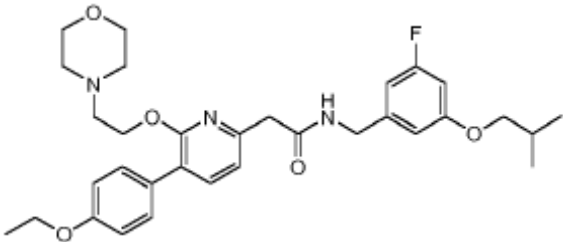
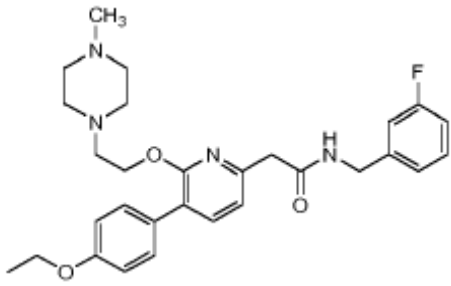
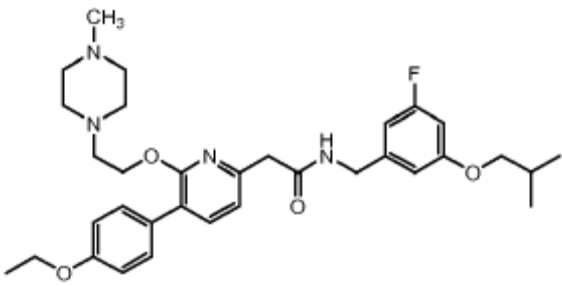
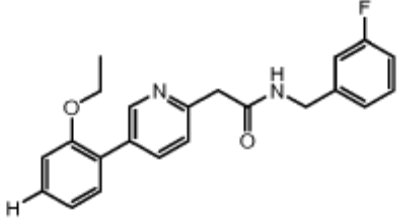
15	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F</chem>
16	 <chem>Fc1ccccc1c2ccncc2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F</chem>
17	 <chem>Fc1ccc(cc1)c2ccncc2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F</chem>
18	 <chem>Fc1ccccc1c2ccncc2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F</chem>
19	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F</chem>
20	 <chem>OC(=O)c1ccc(cc1)c2ccncc2C(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F</chem>

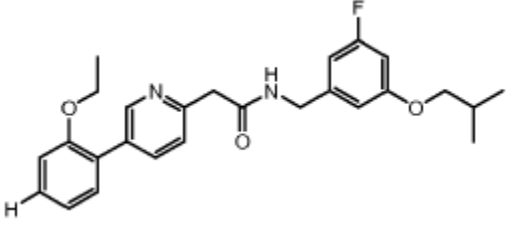
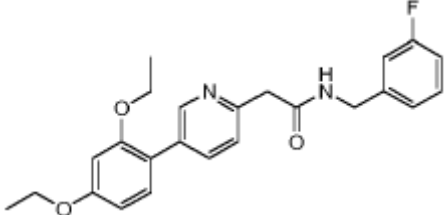
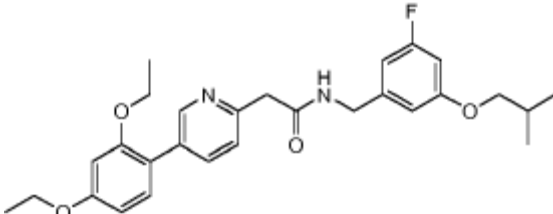
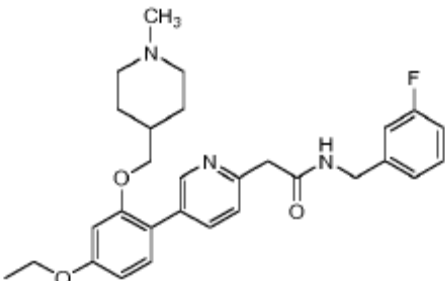
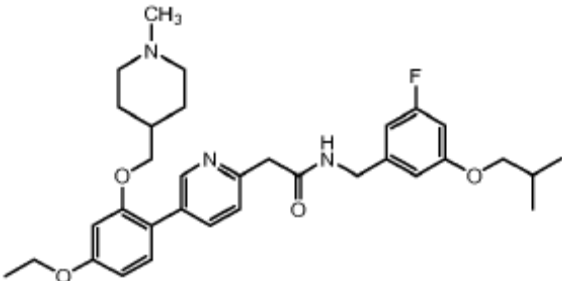
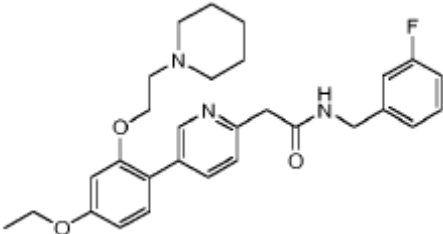
21	
22	
23	
24	
25	
26	
27	

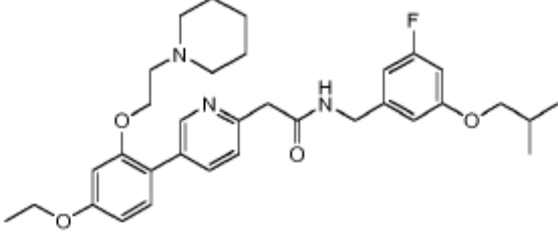
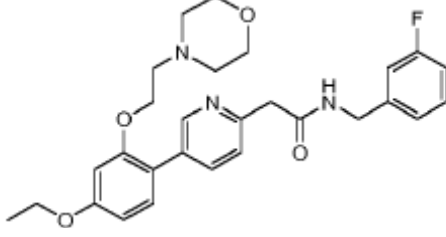
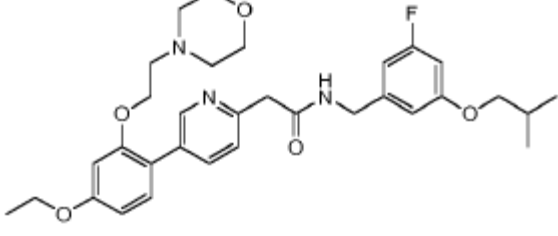
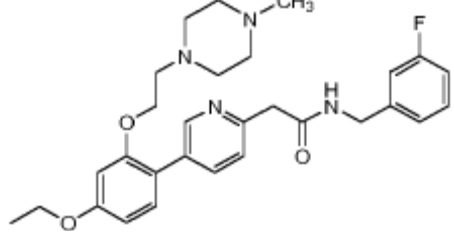
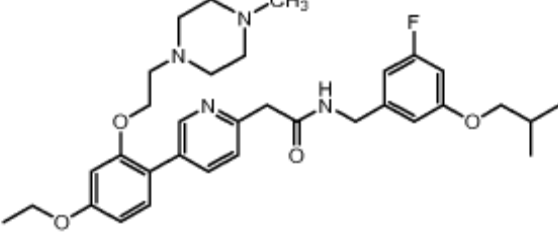
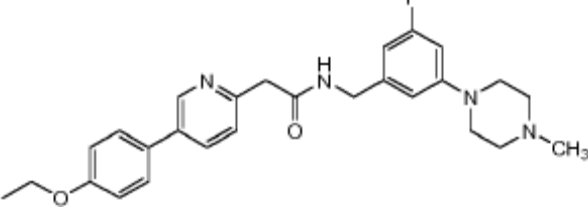
28	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCc3ccc(F)cc3</chem>
29	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCc3cc(F)c(OC(C)C)cc3</chem>
30	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCc3cc(F)c(OCCN4CCOCC4)cc3</chem>
31	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCc3cc(F)c(OCCN4CCOCC4)cc3</chem>
32	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCc3cc(F)c(OCCN4CCN(C)CC4)cc3</chem>
33	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCc3cc(F)c(OCCN4CCN(C)CC4)cc3</chem>
34	 <chem>CC1CCN(C)CC1COc2ccc(cc2)c3ccncc3CC(=O)NCc4ccc(F)cc4</chem>

35	 <chem>CC1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)c3ccncc3CC(=O)NCc4cc(F)c(OC(C)C)c4</chem>
36	 <chem>C1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)c3ccncc3CC(=O)NCc4ccc(F)cc4</chem>
37	 <chem>C1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)c3ccncc3CC(=O)NCc4cc(F)c(OC(C)C)c4</chem>
38	 <chem>C1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)c3ccncc3CC(=O)NCc4ccc(F)cc4</chem>
39	 <chem>C1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)c3ccncc3CC(=O)NCc4cc(F)c(OC(C)C)c4</chem>
40	 <chem>CC1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)c3ccncc3CC(=O)NCc4ccc(F)cc4</chem>
41	 <chem>CC1CCN(C1)CCOC2=CC=C(C=C2)c3ccncc3CC(=O)NCc4cc(F)c(OC(C)C)c4</chem>

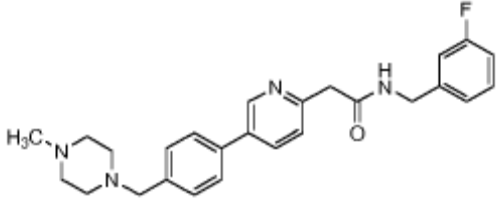
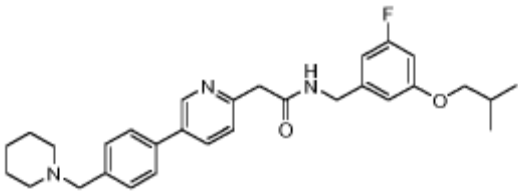
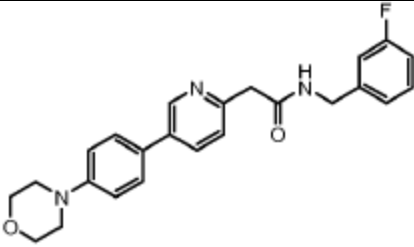
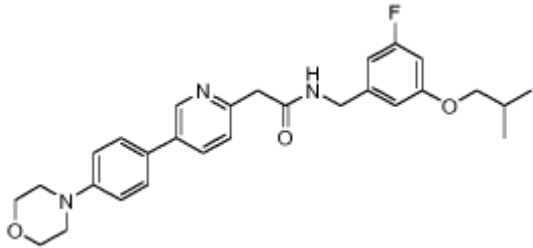
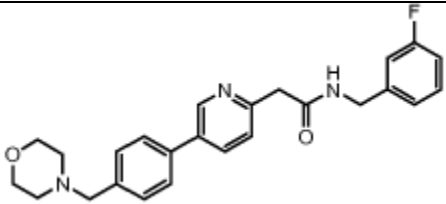
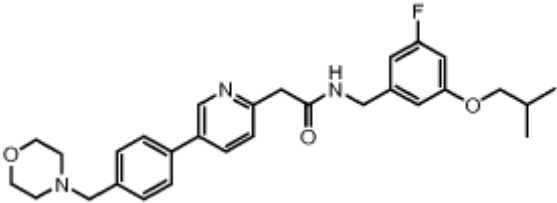
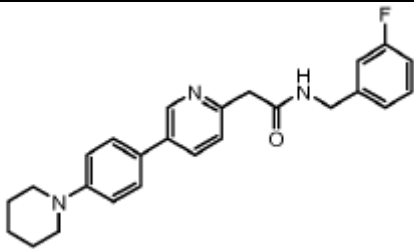
42	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2C=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3)CC(=O)NC4=CC=C(F)C=C4</chem>
43	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2C=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3)CC(=O)NC4=CC(=C(C=C4)OC(C)C)F</chem>
44	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2C=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OCC)CC(=O)NC4=CC=C(F)C=C4</chem>
45	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2C=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OCC)CC(=O)NC4=CC(=C(C=C4)OC(C)C)F</chem>
46	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2C=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OCC)CC(=O)NC4=CC=C(F)C=C4</chem>
47	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2C=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OCC)CC(=O)NC4=CC(=C(C=C4)OC(C)C)F</chem>
48	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1N2C=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)OCC)CC(=O)NC4=CC=C(F)C=C4</chem>

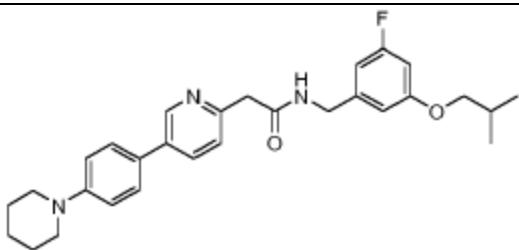
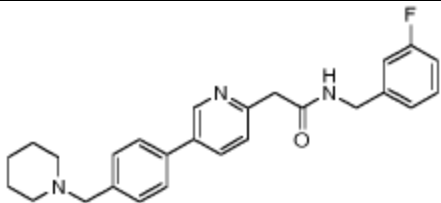
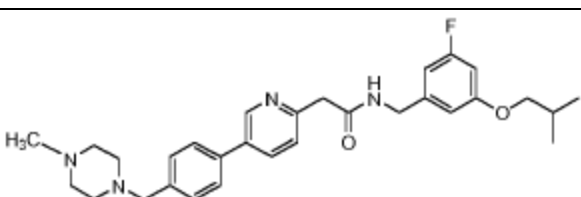
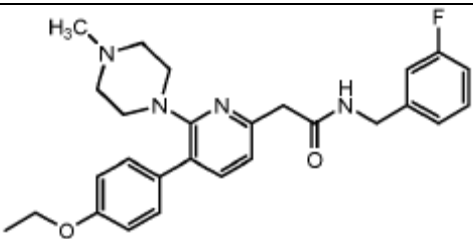
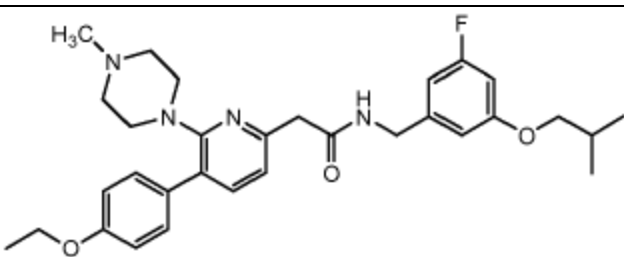
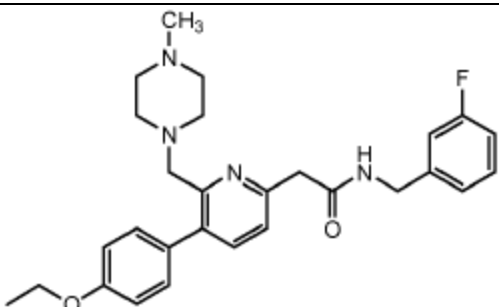
49	
50	
51	
52	
53	
54	

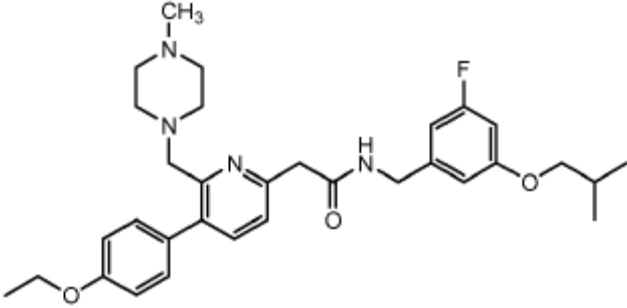
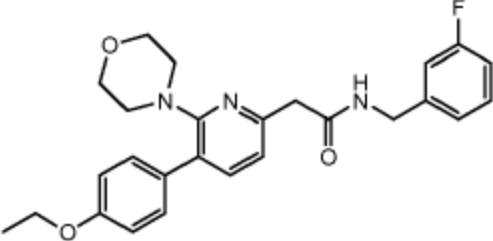
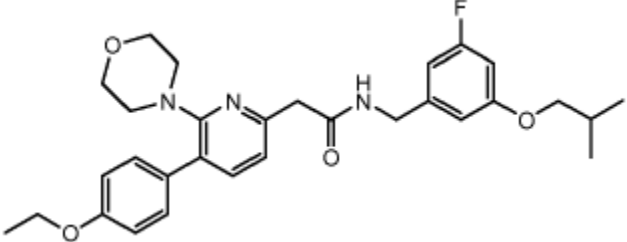
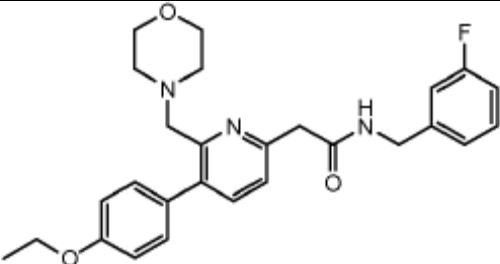
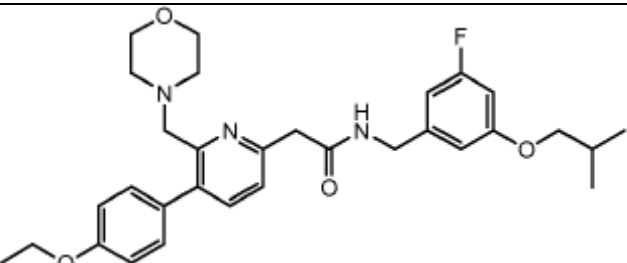
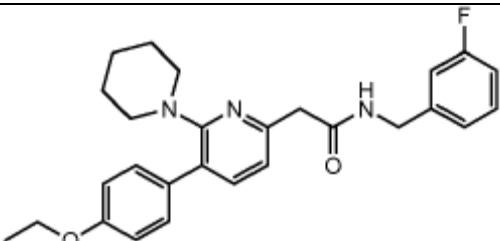
55	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)C(F)=C(C3)OC(C)C</chem>
56	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F</chem>
57	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)C(F)=C(C3)OC(C)C</chem>
58	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F.CN1CCNCC1C2=CC=CC=C2OC</chem>
59	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)C(F)=C(C3)OC(C)C.CN1CCNCC1C2=CC=CC=C2OC</chem>
60	 <chem>C1CCNCC1C2=CC=CC=C2OCc3ccncc3CC(=O)NCC4=CC=C(C=C4)F</chem>

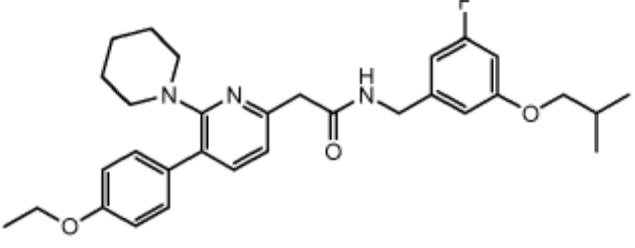
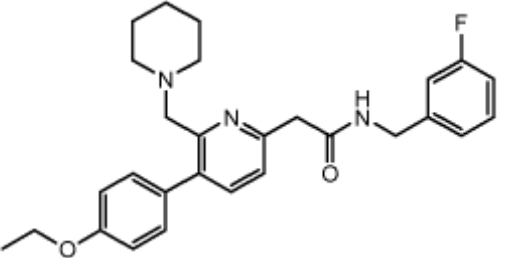
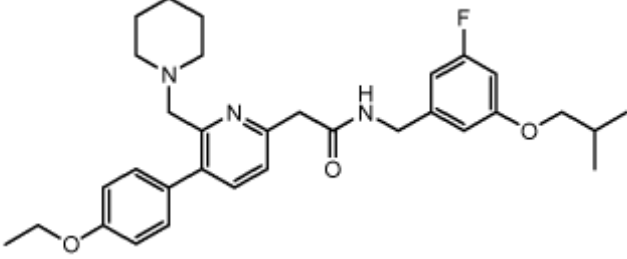
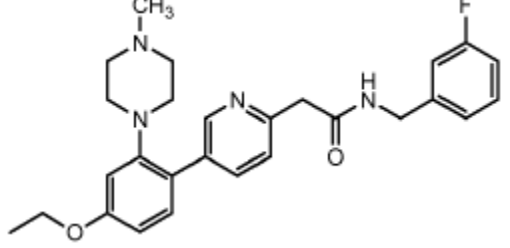
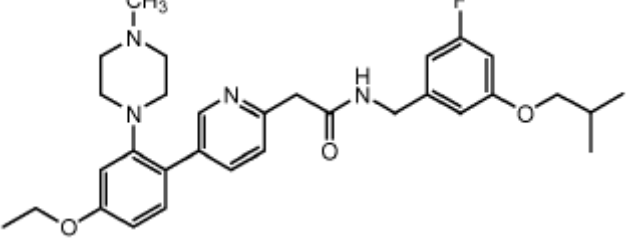
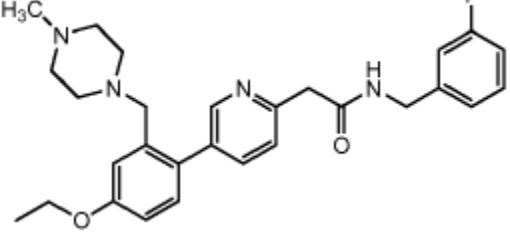
61	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccn(c2)CN3CCCCC3CC(=O)NCC4=CC(=C(C=C4)F)OC(C)C</chem>
62	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccn(c2)CN3CCOCC3CC(=O)NCC4=CC=C(C=C4)F</chem>
63	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccn(c2)CN3CCOCC3CC(=O)NCC4=CC(=C(C=C4)F)OC(C)C</chem>
64	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccn(c2)CN(C)CC3CCN(C)CC3CC(=O)NCC4=CC=C(C=C4)F</chem>
65	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccn(c2)CN(C)CC3CCN(C)CC3CC(=O)NCC4=CC(=C(C=C4)F)OC(C)C</chem>
66	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccn(c2)CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)FN4CCN(C)CC4</chem>

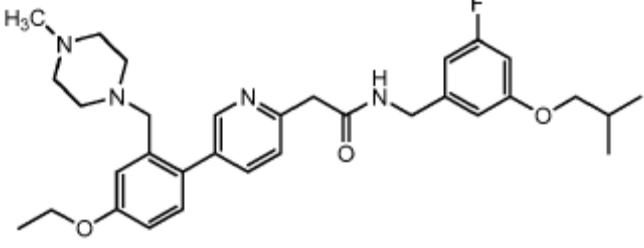
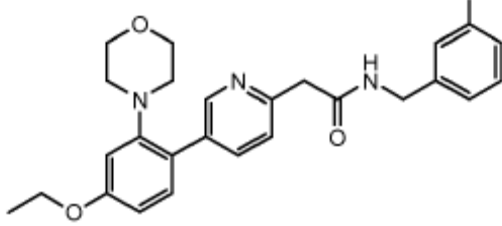
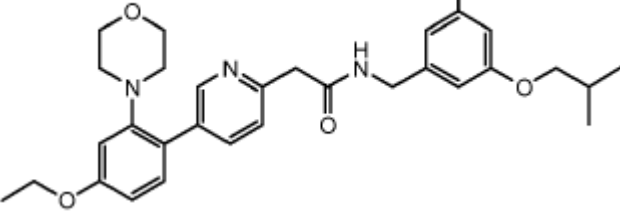
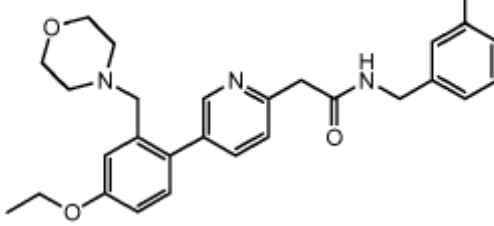
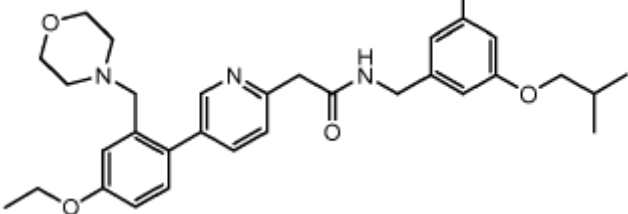
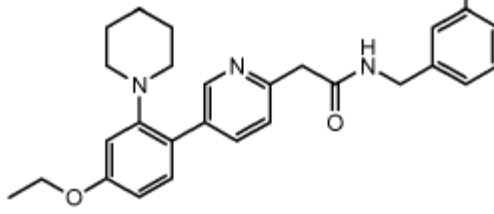
67	
68	
69	
70	
71	
72	
73	

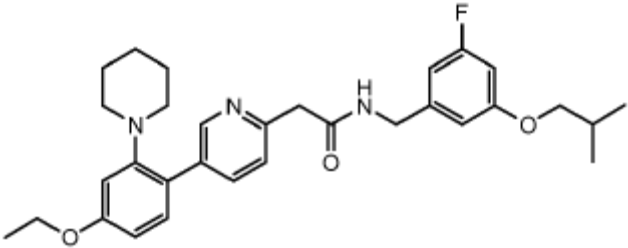
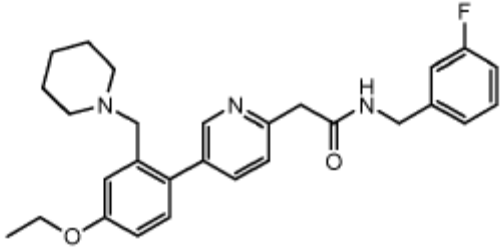
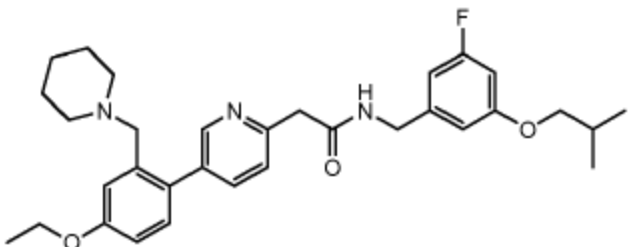
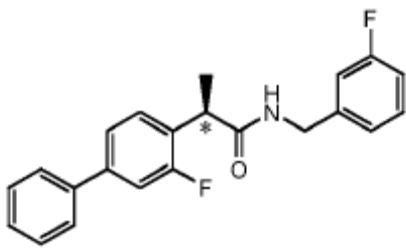
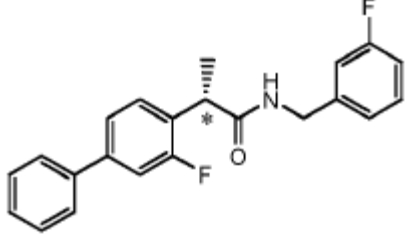
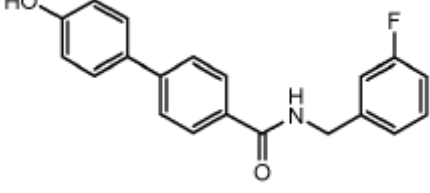
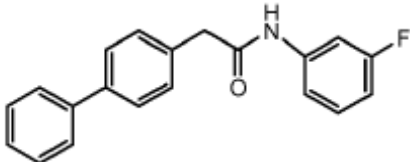
74	
75	
76	
77	
78	
79	
80	

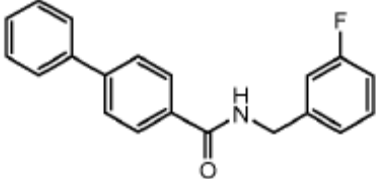
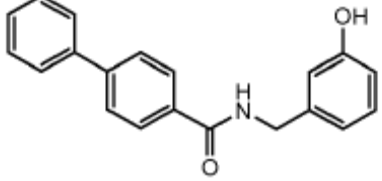
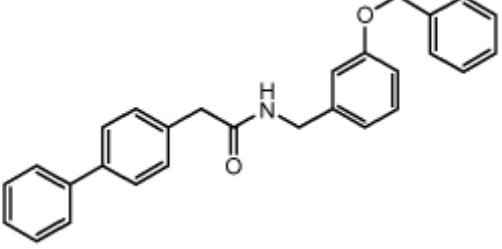
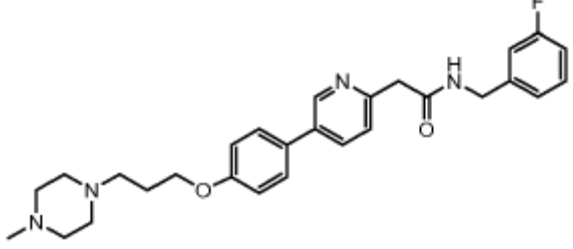
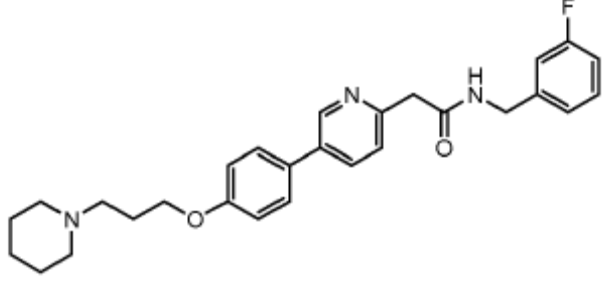
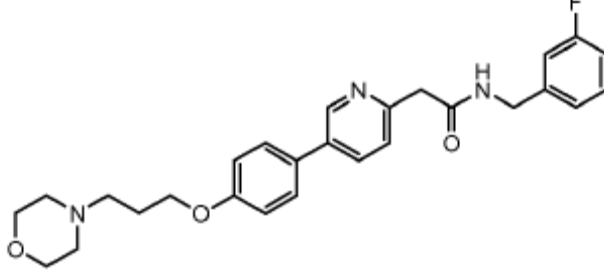
81	
82	
83	
84	
85	
86	

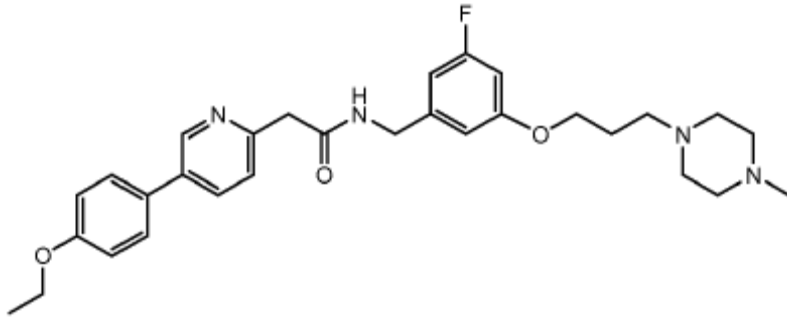
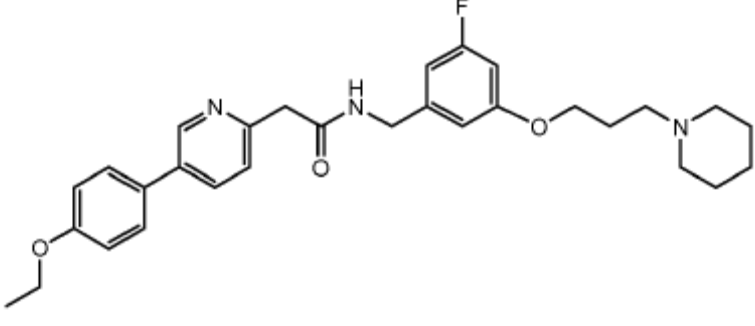
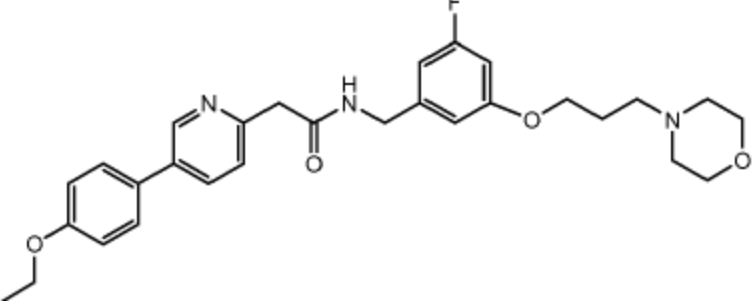
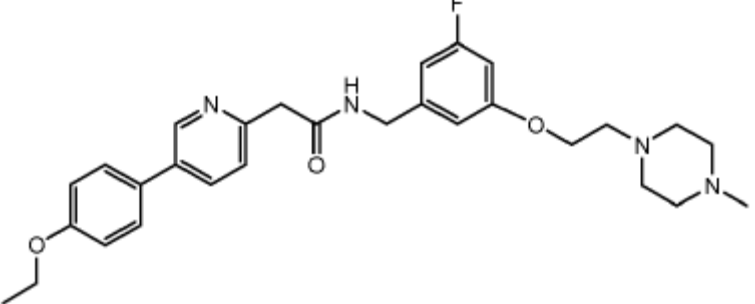
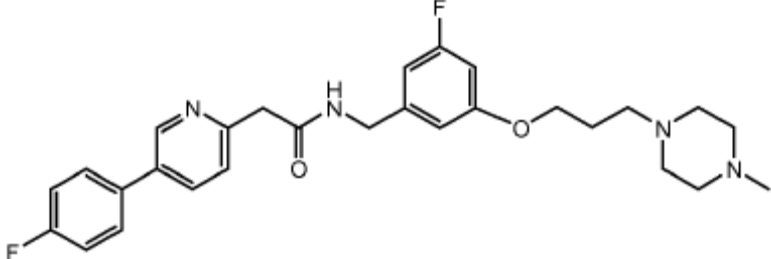
87	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=NC(C2)CN(C3CCN(C)CC3)CC(=O)NCC4=CC(=C(C=C4)F)OC(C)C</chem>
88	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=NC(C2)CN3CCOCC3CC(=O)NCC4=CC(=C(C=C4)F)F</chem>
89	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=NC(C2)CN3CCOCC3CC(=O)NCC4=CC(=C(C=C4)F)OC(C)C</chem>
90	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=NC(C2)CN3CCOCC3CC(=O)NCC4=CC(=C(C=C4)F)F</chem>
91	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=NC(C2)CN3CCOCC3CC(=O)NCC4=CC(=C(C=C4)F)OC(C)C</chem>
92	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=NC(C2)CN3CCNCC3CC(=O)NCC4=CC(=C(C=C4)F)F</chem>

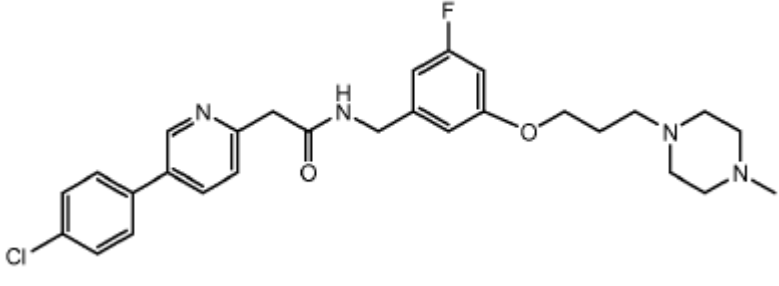
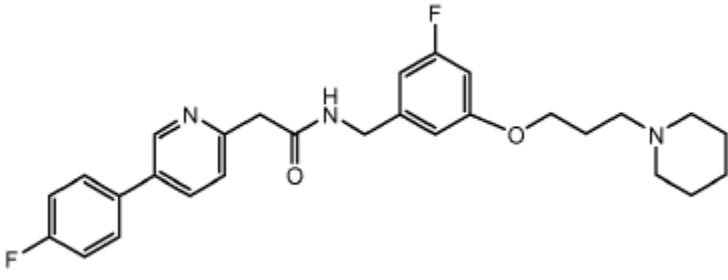
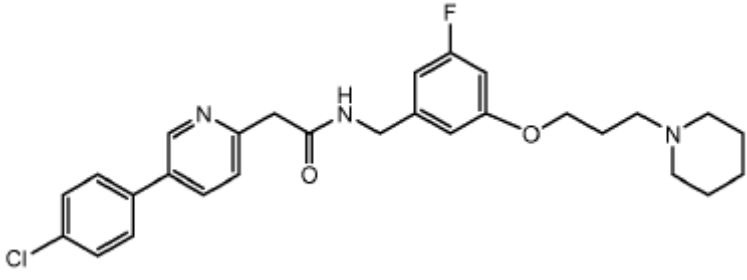
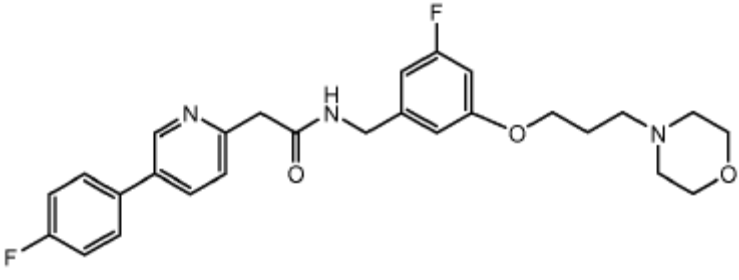
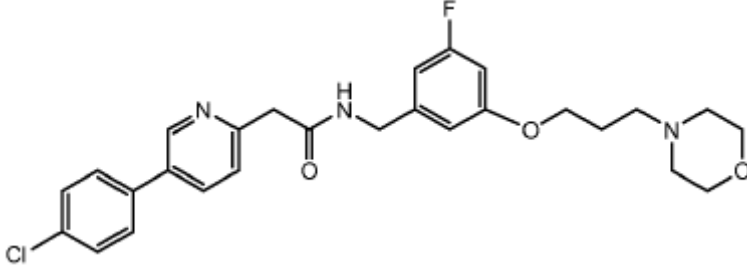
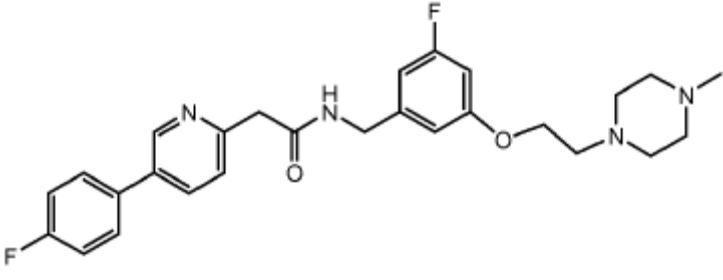
93	
94	
95	
96	
97	
98	

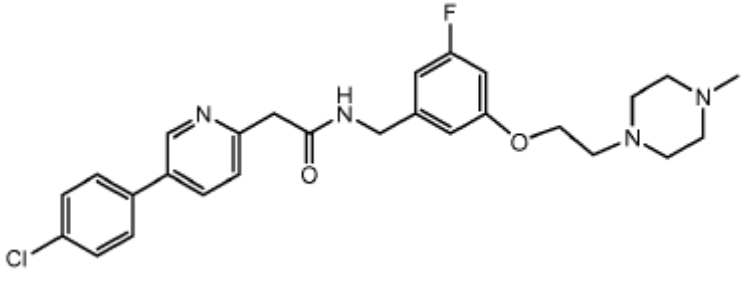
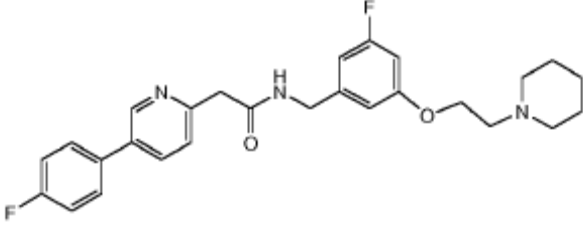
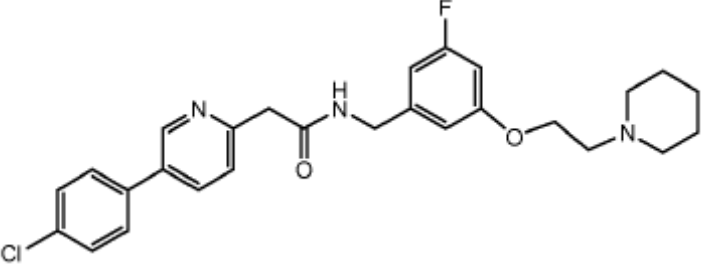
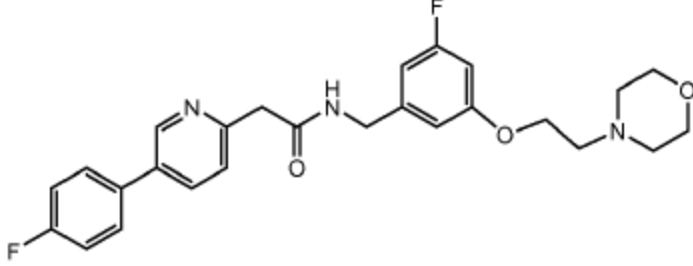
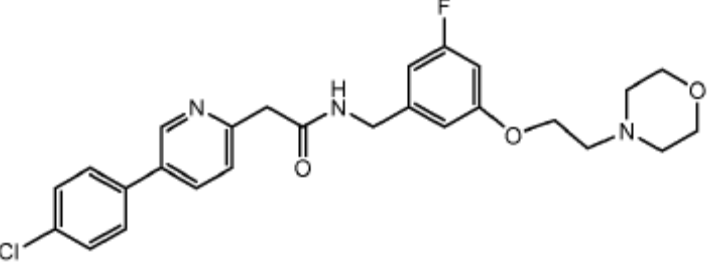
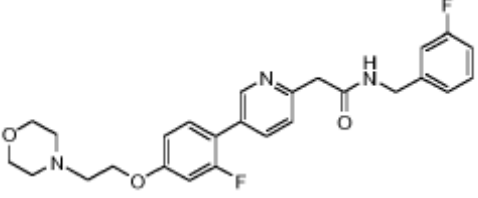
99	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=N2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)FOC(C)C</chem>
100	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=N2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F</chem>
101	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=N2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)FOC(C)C</chem>
102	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=N2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F</chem>
103	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=N2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)FOC(C)C</chem>
104	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)C2=CC=CC=N2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F</chem>

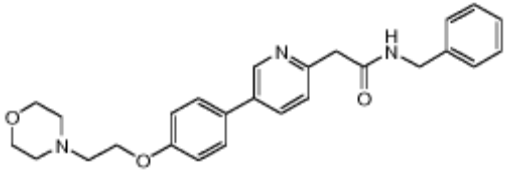
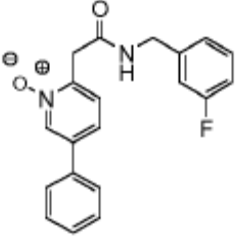
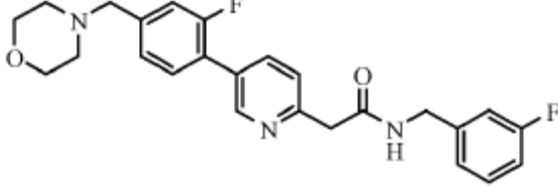
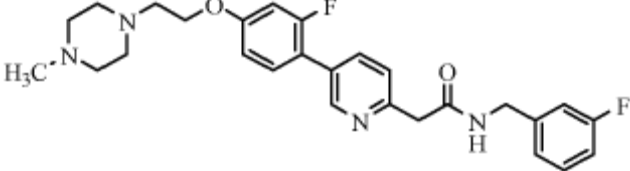
105	
106	
107	
108A	
108B	
109	
110	

111	 <p>Chemical structure 111: N-(4-fluorophenyl)acetophenone. It consists of a benzophenone core where the acetyl group is substituted with a 4-fluorophenyl group.</p>
112	 <p>Chemical structure 112: N-(4-hydroxyphenyl)acetophenone. It consists of a benzophenone core where the acetyl group is substituted with a 4-hydroxyphenyl group.</p>
113	 <p>Chemical structure 113: N-(4-(benzyloxy)phenyl)acetophenone. It consists of a benzophenone core where the acetyl group is substituted with a 4-(benzyloxy)phenyl group.</p>
114	 <p>Chemical structure 114: N-(4-(4-(3-(dimethylamino)propoxy)phenyl)pyridin-2-yl)acetophenone. It features a benzophenone core where the acetyl group is substituted with a 4-(4-(3-(dimethylamino)propoxy)phenyl)pyridin-2-yl group.</p>
115	 <p>Chemical structure 115: N-(4-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)pyridin-2-yl)acetophenone. It features a benzophenone core where the acetyl group is substituted with a 4-(4-(3-(piperidin-1-yl)propoxy)phenyl)pyridin-2-yl group.</p>
116	 <p>Chemical structure 116: N-(4-(4-(3-(morpholin-2-yl)propoxy)phenyl)pyridin-2-yl)acetophenone. It features a benzophenone core where the acetyl group is substituted with a 4-(4-(3-(morpholin-2-yl)propoxy)phenyl)pyridin-2-yl group.</p>

117	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F3OCCCN(C)CN</chem>
118	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F3OCCCN4CCCCC4</chem>
119	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F3OCCCN4CCOCC4</chem>
120	 <chem>CCOC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F3OCCN(C)CN</chem>
121	 <chem>FC1=CC=C(C=C1)c2ccncc2CC(=O)NCC3=CC=C(C=C3)F3OCCCN(C)CN</chem>

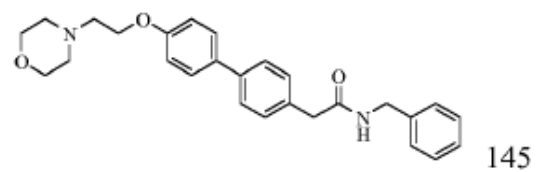
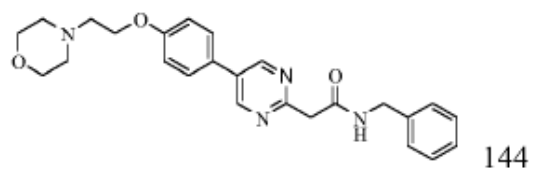
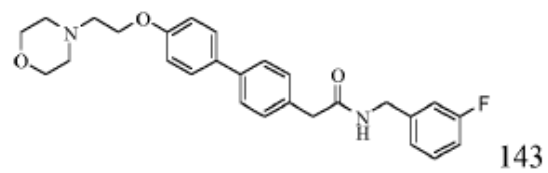
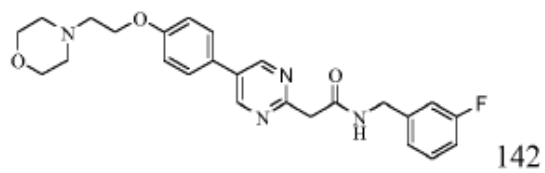
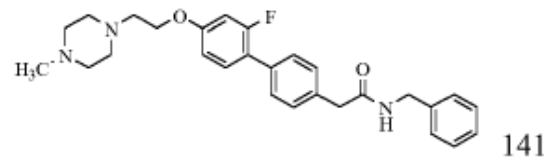
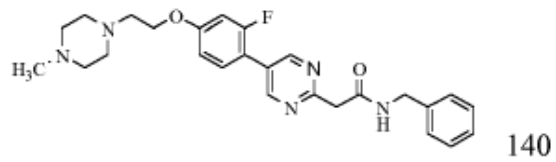
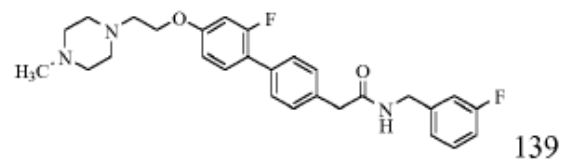
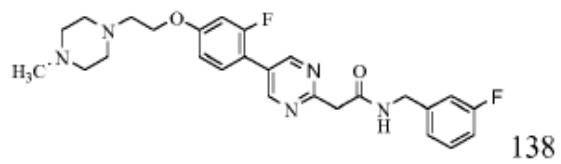
122	 <chem>CN1CCN(C)CC1Oc2cc(F)ccc2CNCC(=O)Cc3ccn(c3)c4ccc(Cl)cc4</chem>
123	 <chem>C1CCNCC1Oc2cc(F)ccc2CNCC(=O)Cc3ccn(c3)c4ccc(F)cc4</chem>
124	 <chem>C1CCNCC1Oc2cc(F)ccc2CNCC(=O)Cc3ccn(c3)c4ccc(Cl)cc4</chem>
125	 <chem>C1CCOC1Oc2cc(F)ccc2CNCC(=O)Cc3ccn(c3)c4ccc(F)cc4</chem>
126	 <chem>C1CCOC1Oc2cc(F)ccc2CNCC(=O)Cc3ccn(c3)c4ccc(Cl)cc4</chem>
127	 <chem>CN1CCN(C)CC1Oc2cc(F)ccc2CNCC(=O)Cc3ccn(c3)c4ccc(F)cc4</chem>

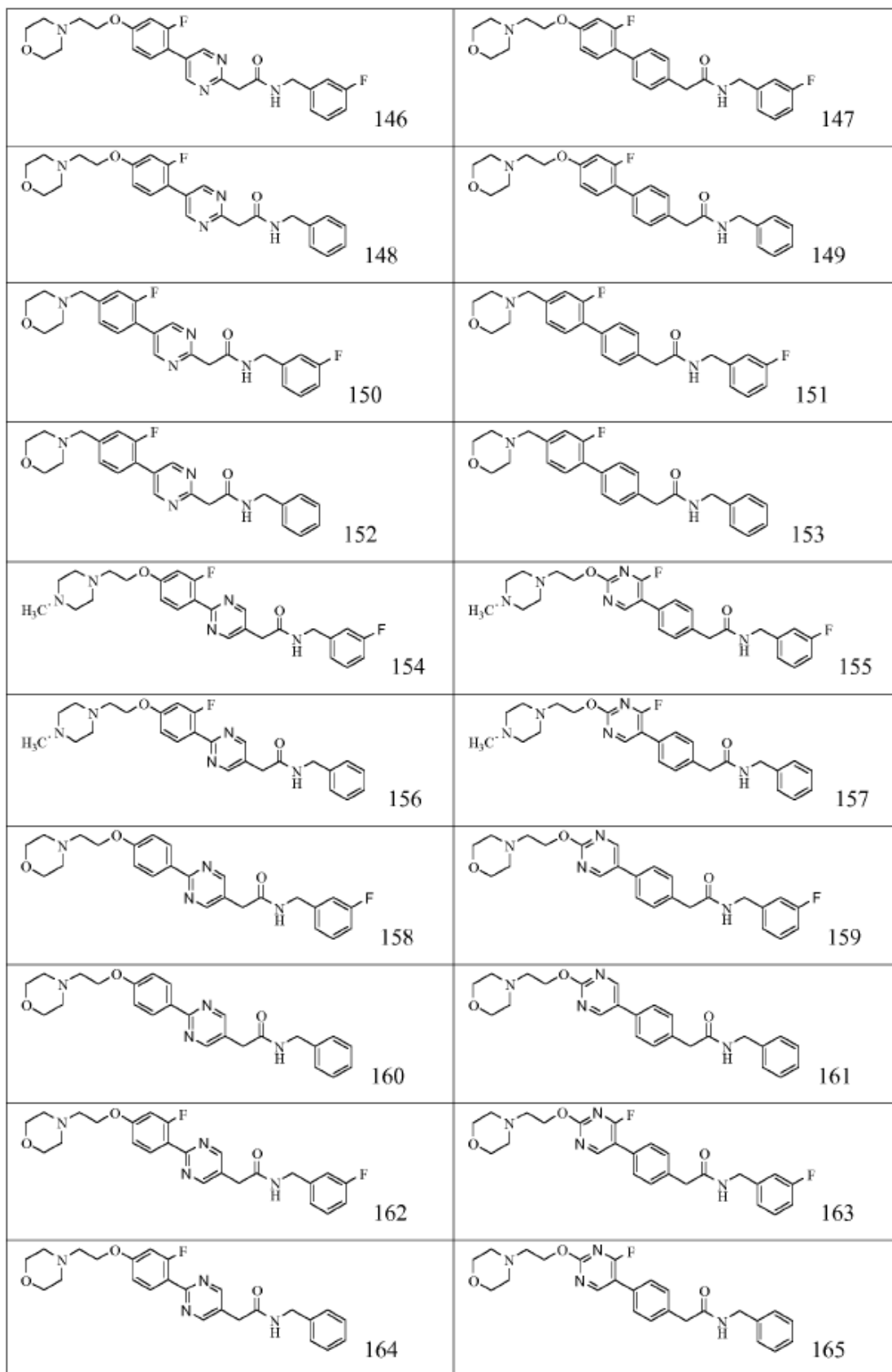
128	 <chem>CN1CCN(CC1)CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)CNC(=O)CC3=CN=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)Cl</chem>
129	 <chem>C1CCNCC1OC2=CC=C(C=C2)C(F)CNC(=O)CC3=CN=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)F</chem>
130	 <chem>C1CCNCC1OC2=CC=C(C=C2)C(F)CNC(=O)CC3=CN=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)Cl</chem>
131	 <chem>C1CCN(CC1)CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)CNC(=O)CC3=CN=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)F</chem>
132	 <chem>C1CCN(CC1)CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)CNC(=O)CC3=CN=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)Cl</chem>
133	 <chem>C1CCNCC1OC2=CC=C(C=C2)C(F)CNC(=O)CC3=CN=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)C5=CC=C(C=C5)F</chem>

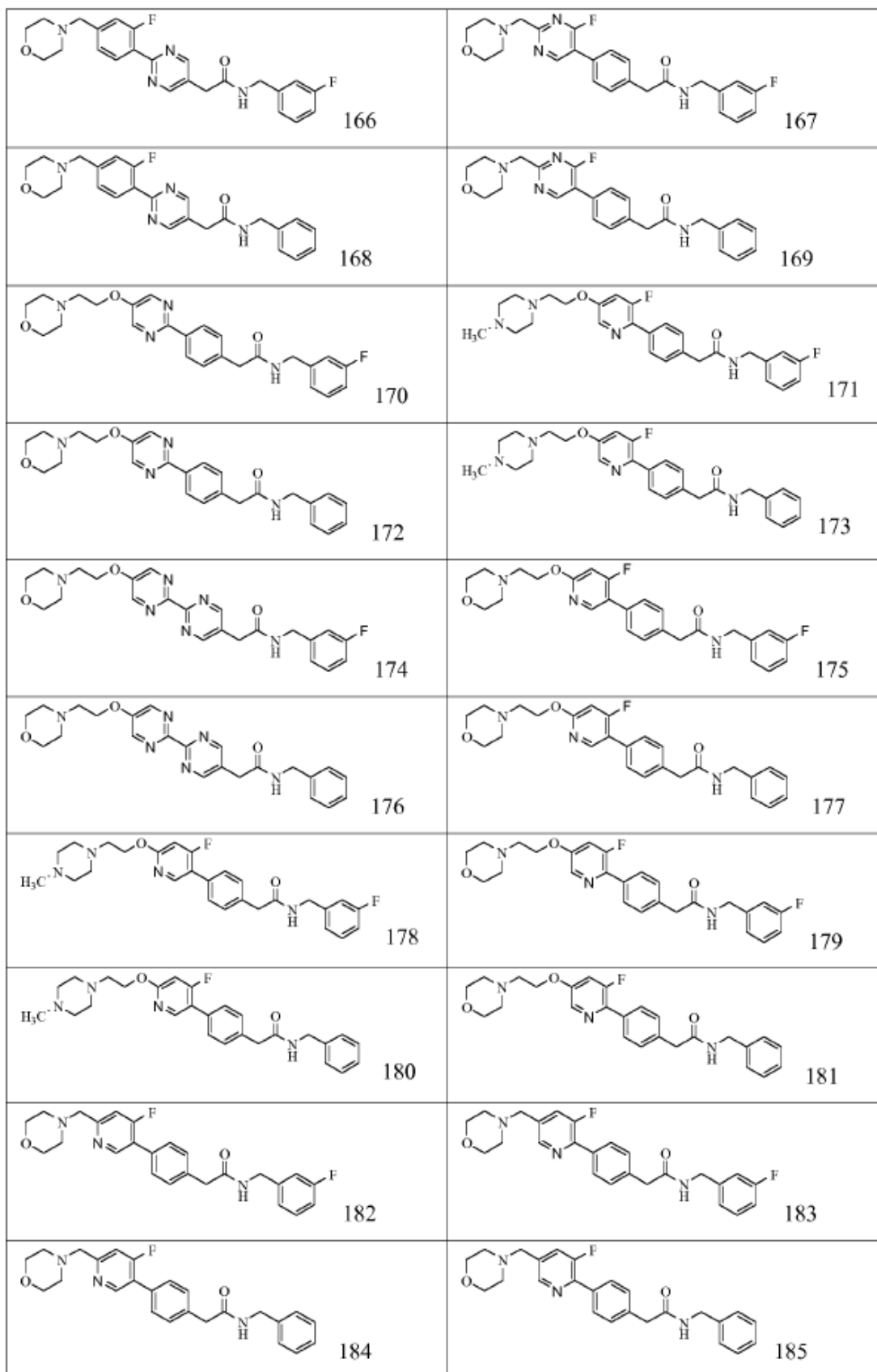
134	
135	
136	
137	

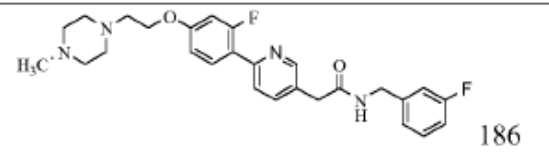
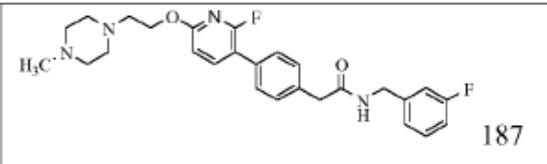
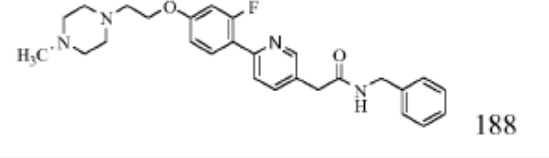
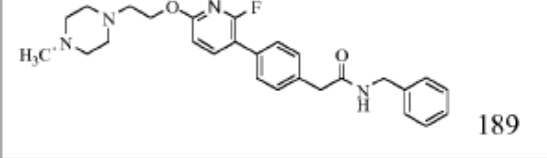
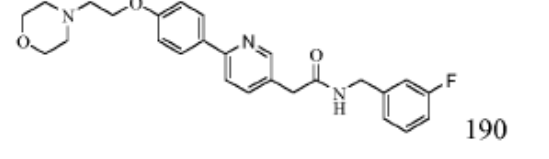
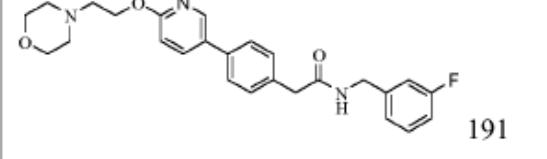
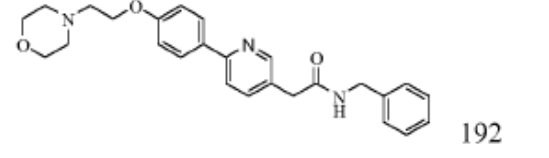
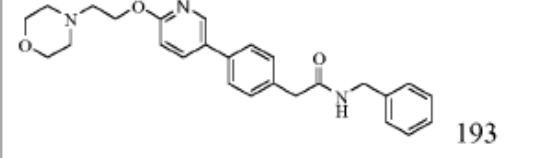
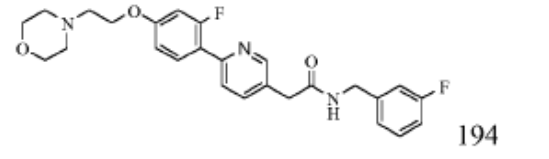
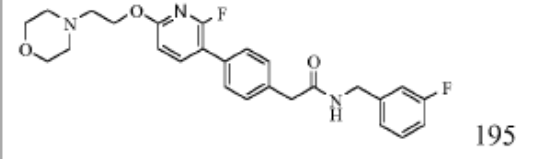
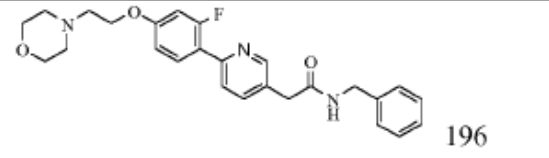
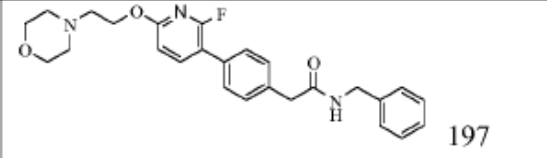
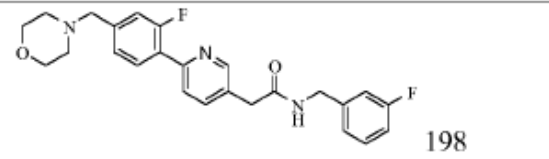
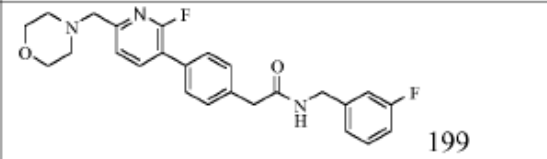
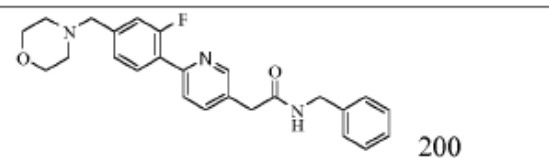
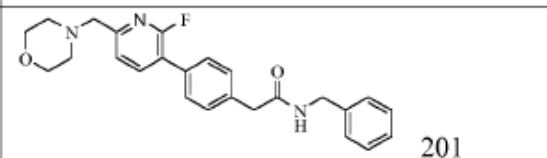
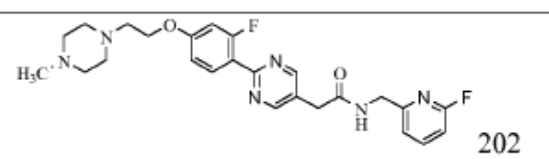
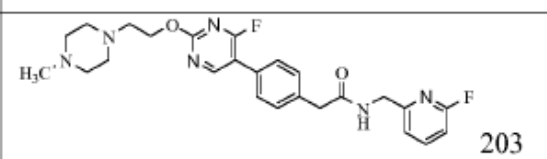
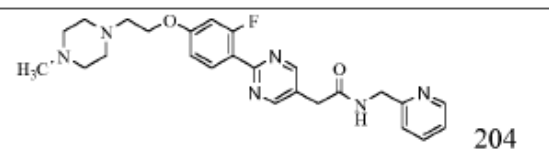
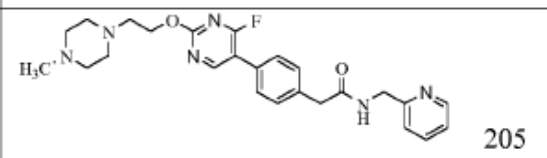
Otros compuestos se enumeran en la tabla 2.

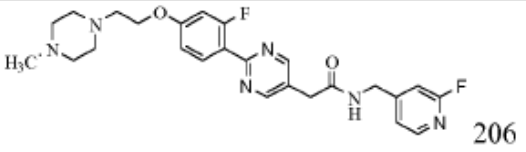
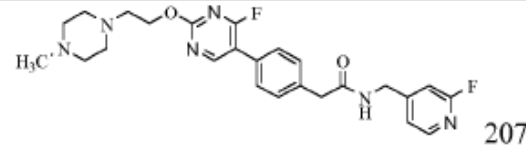
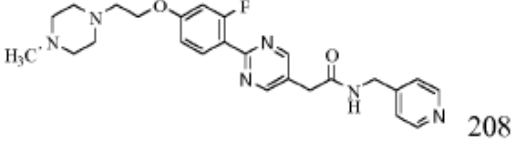
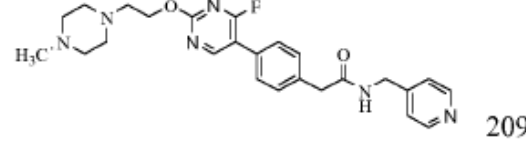
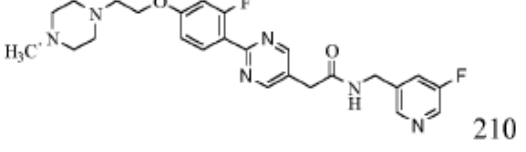
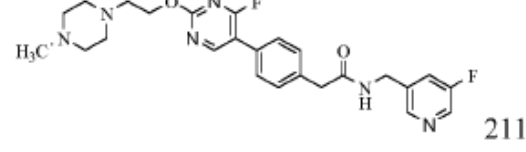
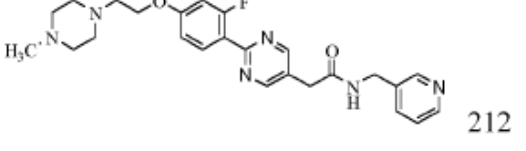
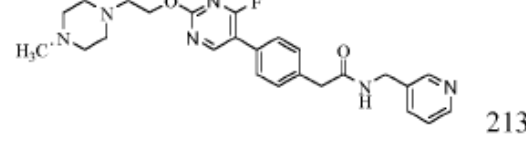
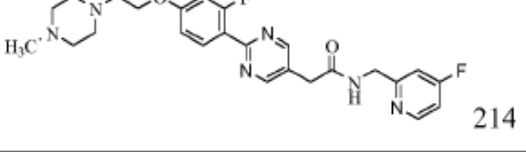
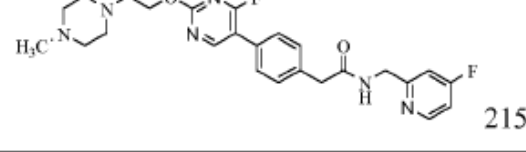
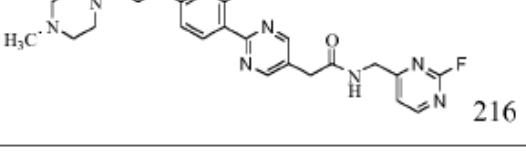
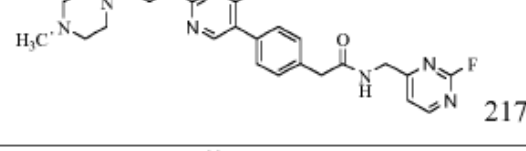
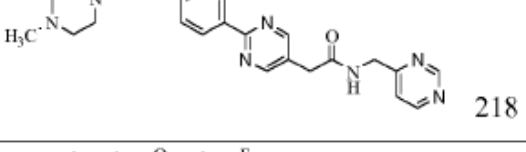
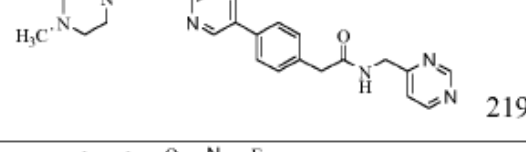
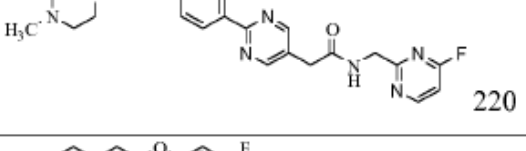
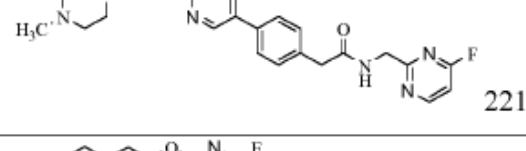
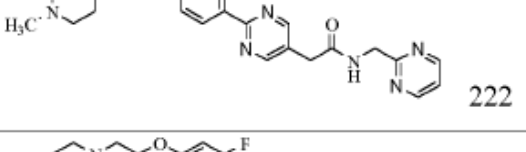
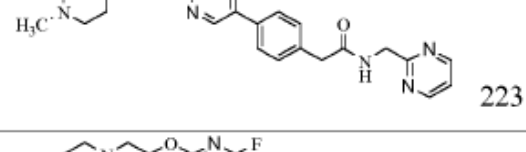
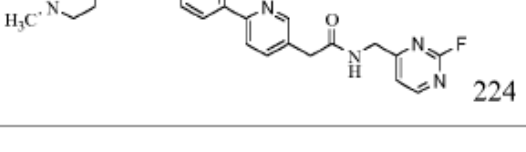
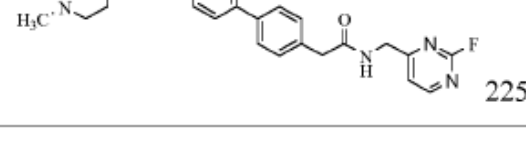
Tabla 2

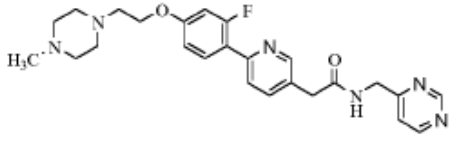
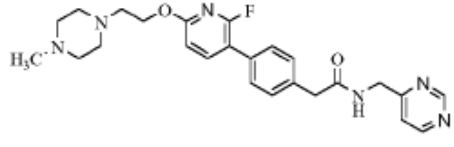
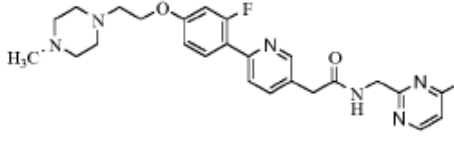
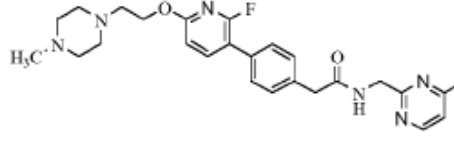
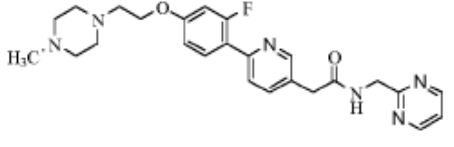
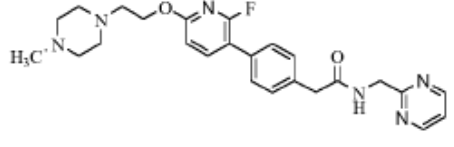
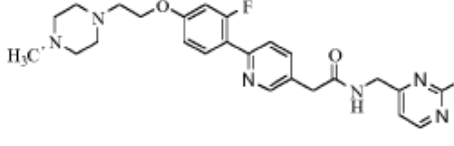
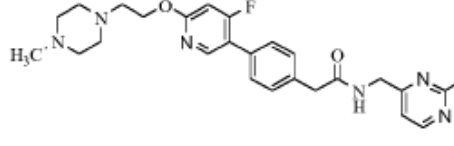
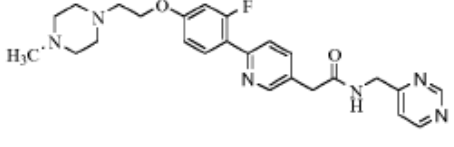
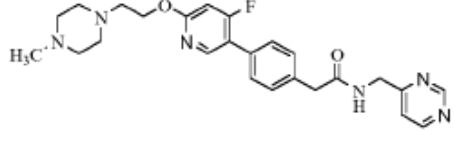
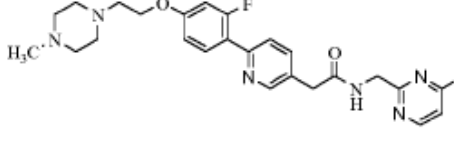
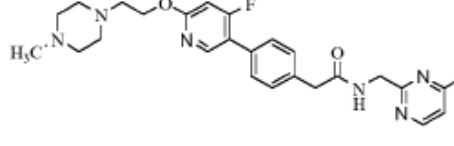
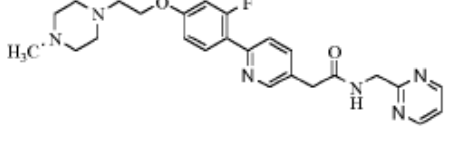
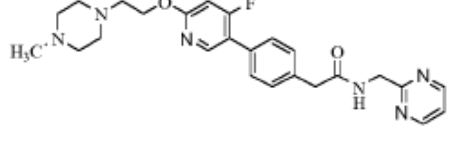
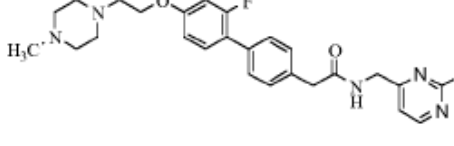
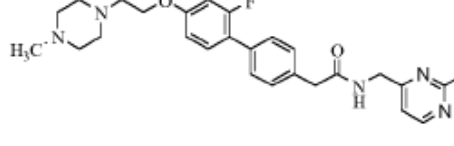
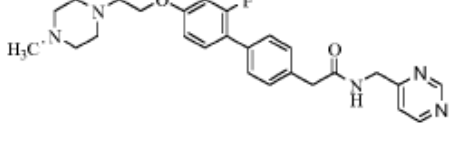
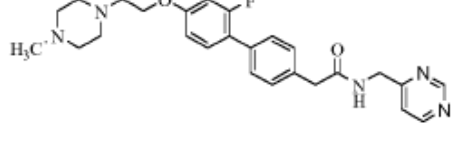
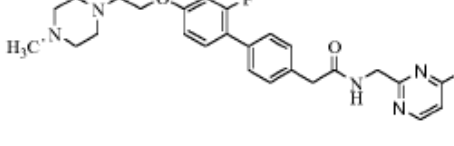
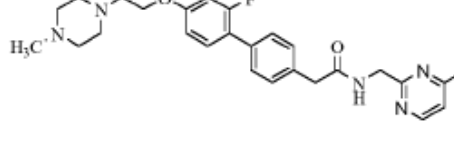


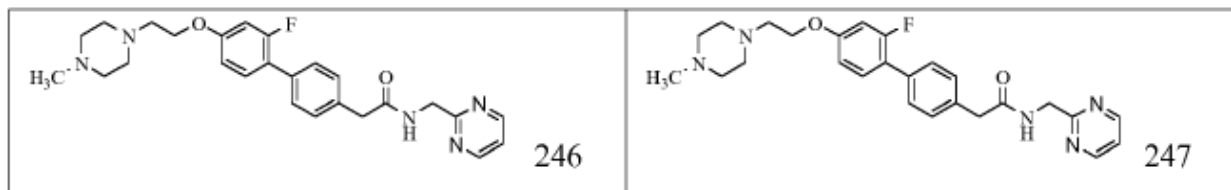




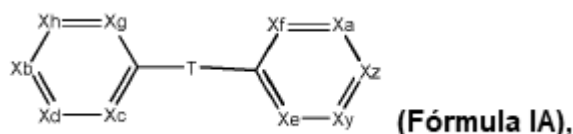
 186	 187
 188	 189
 190	 191
 192	 193
 194	 195
 196	 197
 198	 199
 200	 201
 202	 203
 204	 205

 206	 207
 208	 209
 210	 211
 212	 213
 214	 215
 216	 217
 218	 219
 220	 221
 222	 223
 224	 225

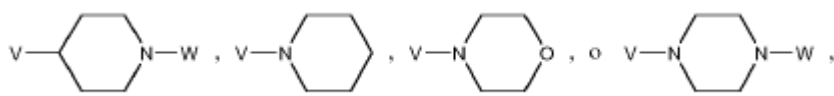
 226	 227
 228	 229
 230	 231
 232	 233
 234	 235
 236	 237
 238	 239
 240	 241
 242	 243
 244	 245



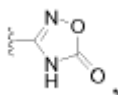
Los compuestos de la divulgación incluyen compuestos de fórmula IA, y sales, solvatos, hidratos o profármacos farmacéuticamente aceptables:



- 5 en la que: T está ausente (esto es, los anillos están conectados por un enlace), CR₁₂R₁₃, C(O), O, S, S(O), S(O)₂, NR₁₄, C(R₁₅R₁₆)C(R₁₇R₁₈), CH₂O, o OCH₂;
- X_y es CZ, CY, N, o N-O;
- X_z es CZ, CY, N, o N-O;
- al menos uno de X_y y X_z es CZ;
- 10 Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, y O-bencilo;
- X_a es CR_a, N, o N-O;
- X_b es CR_b, N, o N-O;
- X_c es CR_c, N, o N-O;
- 15 X_d es CR_d, N, o N-O;
- X_e es CR_e, N, o N-O;
- X_f es CR_f, N, o N-O;
- X_g es CR_g, N, o N-O;
- X_h es CR_h, N, o N-O;
- 20 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, O-bencilo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,

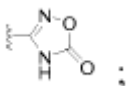


- 25 en la que W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;
- P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

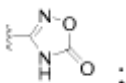


tetrazol, O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, además en donde el alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es alquilo lineal o ramificado;

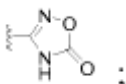
- 5 K es arilo, heteroarilo, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



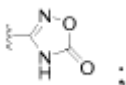
L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



- 10 M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



- 15 R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son independientemente alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno unido forman un anillo de cinco miembros;

V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-;

R₁₂, R₁₃, R₁₄, R₁₅, R₁₆, R₁₇, y R₁₈, son, independientemente, H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆; y

- 20 Z es (CHR₁)_n-C(O)-NR₂(CHR₃)_m-Ar, donde Ar es un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno o arilo sustituido o no sustituido, R₁, R₂, y R₃ son independientemente H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆; y n y m son independientemente 0, 1, o 2;

con la condición de que al menos uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ es P.

En una realización, solo uno de R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R₄, R₅, y R₆ es P.

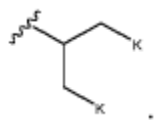
- 25 En una realización, al menos uno de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_f, X_g, X_h, X_y y X_z es N. En otra realización, al menos dos de X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_f, X_g, X_h, X_y y X_z son N. En otra realización, al menos uno de X_a y X_y es N. Por ejemplo, ambos X_a y X_y son N. En otra realización, X_a, X_b, X_c, X_d, X_e, X_f, X_g y X_h no son cada uno N o N-O. En otra realización, X_c, X_d, y X_e no son cada uno N o N-O.

- 30 En una realización, X_a es N. En una realización, X_b es N. En una realización, X_c es N. En una realización, X_d es N. En una realización, X_e es N. En una realización, X_f es N. En una realización, X_g es N. En una realización, X_h es N.

En una realización, X_a y X_y son cada uno N. En una realización, X_e y X_f son cada uno N. En una realización, X_c y X_g son cada uno N. En una realización, X_d y X_h son cada uno N.

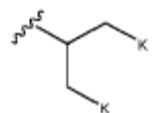
En una realización, X_e, X_f, X_c y X_g son cada uno N.

- 35 En una realización, T está ausente, por ejemplo, un enlace. En otra realización, X_b es CR_b. En otra realización, R_b es P. Por ejemplo, en una realización, P es O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K. En una realización, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es CH₂CH₂CH₂. En una realización, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior es alquilo ramificado. Por ejemplo, alquilo ramificado es



En otra realización, K, L, M, o Q, si está presente, es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ inferior. Por ejemplo, K es metoxi.

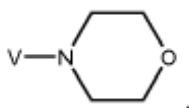
En una realización, el alquilo ramificado es



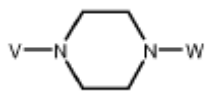
5 y K es metoxi. En otra realización, K, L, M o Q, si está presente, es COOH. Por ejemplo, en una realización, K es COOH. En otra realización, K, L, M o Q, si está presente, es arilo o heteroarilo. Por ejemplo, el heteroarilo es tetrazol.

10 y K es metoxi. En otra realización, K, L, M, o Q, si está presente, es COOH. Por ejemplo, en una realización, K es COOH. En otra realización, K, L, M, o Q, si está presente, es arilo o heteroarilo. Por ejemplo, el heteroarilo es tetrazol.

En una realización, R_b es

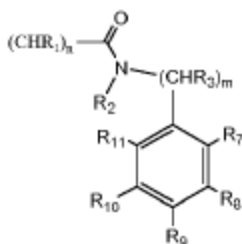


En otra realización, R_b es

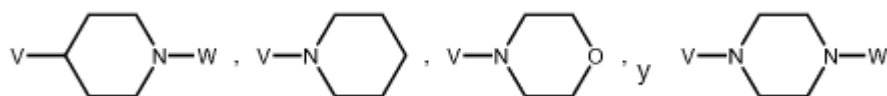


15 En una realización, V es -OCH₂CH₂. En otra realización, V es un enlace. En una realización, W es alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. Por ejemplo, W es metilo o etilo.

En una realización, X_z es CZ, además en la que Z es



20 y R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ se seleccionan entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, O-bencilo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-O-alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆,



25 donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆. En otra realización, al menos uno de R₇, R₈, R₉, R₁₀, y R₁₁ es halógeno, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, u O-bencilo. En otra realización, al menos uno de R₈ o R₁₀ es halógeno. Por ejemplo, halógeno es flúor. En otra realización, al menos uno de R₇ o R₁₁ es alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ u O-bencilo. Por ejemplo, al menos uno de R₇ o R₁₁ es etoxi o al menos uno de R₇ o R₁₁ es O-

bencilo. En una realización, R_1 es H. En una realización, n es 1. En una realización, R_2 es H. En una realización, R_3 es H. En una realización, m es 1. En otra realización, m y n son cada uno 1 y R_2 y R_3 son cada uno H.

En una realización, R_4 y R_6 son cada uno H. En otra realización R_5 se selecciona entre halógeno y alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . En una realización, R_5 es halógeno. Por ejemplo, R_5 es Cl o F. En otra realización, R_5 es alquilo C_1 , C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , o C_6 . Por ejemplo, R_5 es metilo o etilo.

En otra realización, R_b no es hidrógeno.

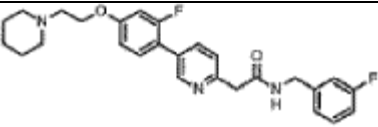
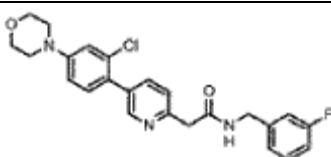
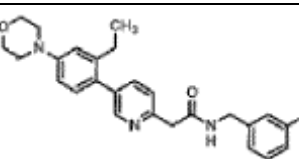
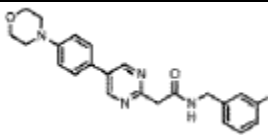
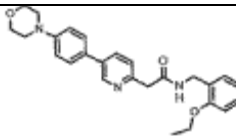
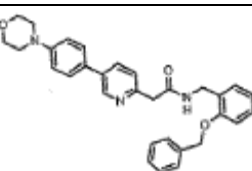
La divulgación incluye un solvato de un compuesto de acuerdo con la fórmula IA. La divulgación incluye un hidrato de compuesto de acuerdo con la fórmula IA. La divulgación incluye una sal de adición de ácido de un compuesto de acuerdo con la fórmula IA. Por ejemplo, una sal clorhidrato. En otra realización, la invención incluye una sal farmacéuticamente aceptable. La divulgación incluye una composición que comprende un compuesto de fórmula IA y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Determinados compuestos de la divulgación incluyen compuestos seleccionados de la tabla 3.

Tabla 3.

Compuesto #	Estructura
248	
249	
250	
251	
252	
253	
254	
255	

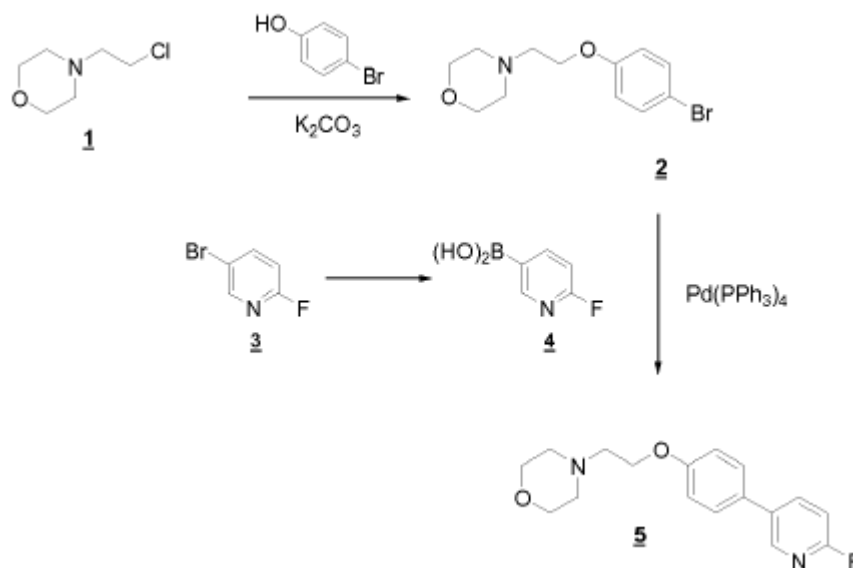
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262	
263	
264	
265	
266	
267	
268	

269	
270	
271	
272	
273	
274	

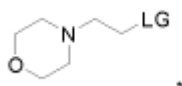
Con respecto a los compuestos químicos descritos en la presente invención, los términos usados en este documento, cuando corresponda, se describen en la Patente de los Estados Unidos No.7,300,931 y publicación PCT no. WO 2008/144045. Los métodos de preparación de los compuestos descritos en este documento se describen en la Patente de los Estados Unidos No: 7,300,931 y en la publicación PCT no. WO 2008/144045 A1.

Por ejemplo, el compuesto 134 y sus sales se pueden preparar de la siguiente manera.

La síntesis de 4-(2-(4-(6-fluoropiridin-3-il)fenoxi)etil)morfolina se muestra en el siguiente esquema:



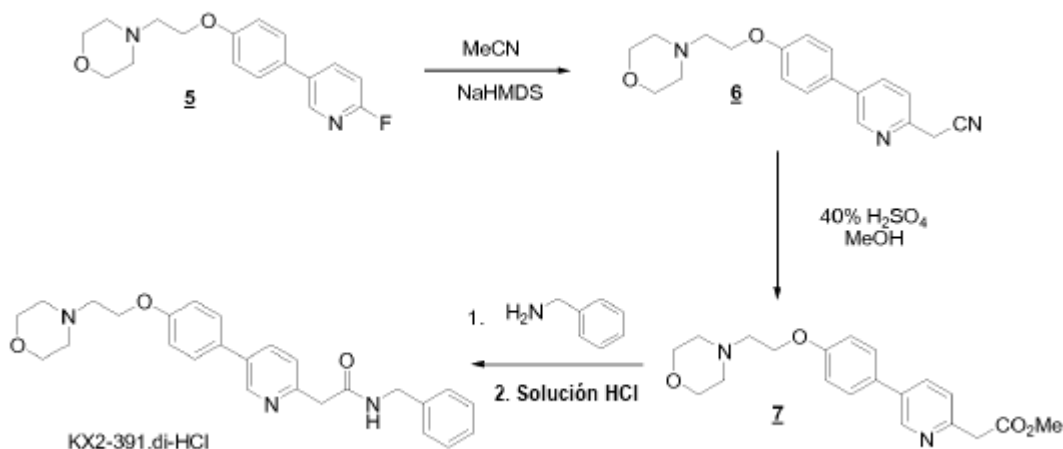
4-(2-(4-(6-fluoropiridin-3-il)fenoxi)etil)morfolina (5) se sintetizó en 3 etapas. El intermedio 2 se sintetizó usando una reacción de acoplamiento de éter, por ejemplo, usando la síntesis de éter de Williamson. La formación de éter entre 4-(2 cloroetil)morfolina (1) y 4-bromofenol se llevó a cabo en presencia de carbonato de potasio y DMF para proporcionar 4-(2-(4-bromofenoxi)etil)morfolina (2). Las condiciones rigurosamente secas no fueron esenciales para esta reacción y se usó un lavado básico con hidróxido de sodio para eliminar el 4-bromofenol restante. En otro aspecto de la invención, el intermedio 2 se sintetiza usando cualquier reacción de formación de éter. El intermedio 2 se sintetiza a partir del compuesto 1 que contiene cualquier grupo saliente. Por ejemplo, el químico experto comenzaría con compuestos de la fórmula general:



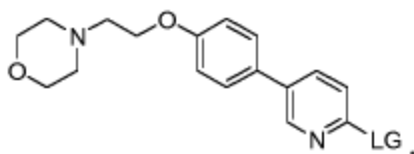
en la que el grupo saliente "LG" incluye, pero no se limita a, halógeno, tosilato, mesilato, triflato, etc.

El compuesto 5 se formó usando una reacción de Suzuki. La formación del borato de arilo, ácido 6-fluoropiridin-3-il-3-borónico (4), se llevó a cabo formando el anión de arilo usando *n*-BuLi seguido por enfriamiento in situ con triisopropilborato (Li, et al., J. Org. Chem. 2002, 67, 5394-5397). El ácido 6-fluoropiridin-3-il-3-borónico resultante (4) se acopló a 4-(2-(4-bromofenoxi)etil)morfolina (2) en una solución de DME y carbonato de sodio acuoso usando tetrakis (trifenilfosfina) paladio para proporcionar 4-(2-(4-(6-fluoropiridin-3-il)fenoxi)etil)morfolina (5), que se purificó usando cromatografía de sílica gel. El químico experto sabría que se usa otra reacción de acoplamiento de metal de transición para preparar el compuesto 5.

La síntesis de diclorhidrato de 2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)-*N*-bencilacetamida se muestra a continuación:



- 5 Se sintetizó diclorhidrato de 2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)-N-bencilacetamida (compuesto 134-HCl) en cuatro etapas lineales. El flúor de 4-(2-(4-(6-fluoropiridin-3-il)fenoxi)etil)morfolina (5) se desplazó por el anión de acetonitrilo formado usando NaHMDS disponible comercialmente. Se adicionó lentamente acetonitrilo a una mezcla enfriada del compuesto 5 y la base para formar 2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)acetonitrilo (6). En otro aspecto de la divulgación, el intermedio 5 puede tener un grupo saliente distinto de flúor. De este modo, los compuestos de la fórmula general:

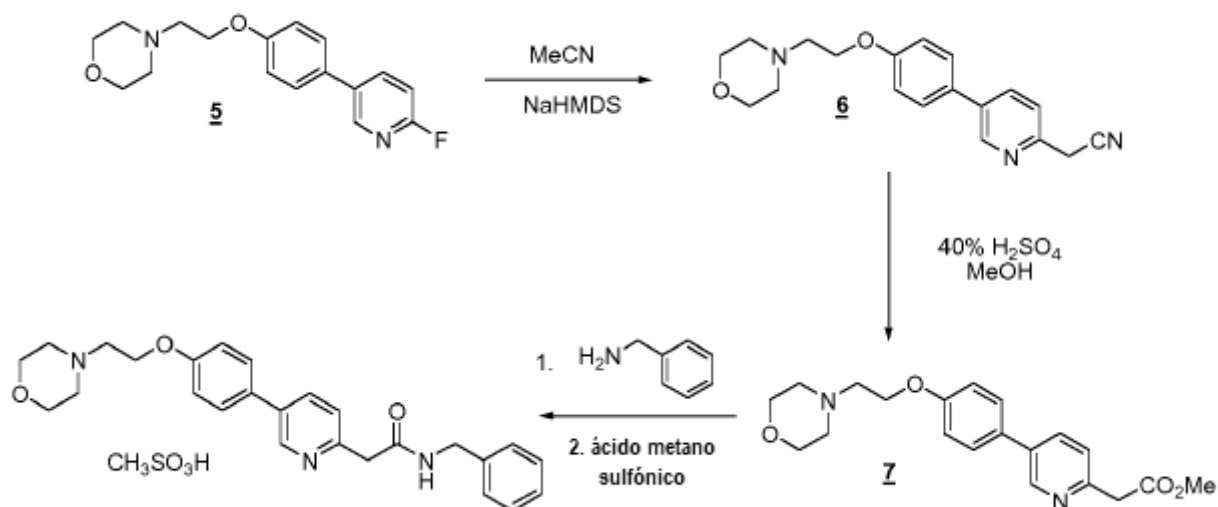


sería perseguido donde LG incluye otros grupos salientes conocidos por el químico experto.

- 10 Se llevó a cabo metanolisis catalizada con ácido de 2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)acetonitrilo (6) usando una mezcla de ácido sulfúrico concentrado y sulfúrico fumante. El uso de ácido sulfúrico fumante eliminó el agua residual de la mezcla de reacción y redujo la cantidad de subproducto del ácido carboxílico formado. La mezcla de reacción se inactivó adicionando la mezcla de reacción a una solución de bicarbonato de sodio saturado y diclorometano mientras se mantenía la temperatura por debajo de 20°C. Cualquier contaminante de ácido carboxílico se eliminó fácilmente con el tratamiento acuoso. En otro aspecto de la divulgación, se usan otras condiciones de ácido catalizado por el experto en el arte para la alcoholisis del nitrilo del compuesto 6 para producir el compuesto 7.

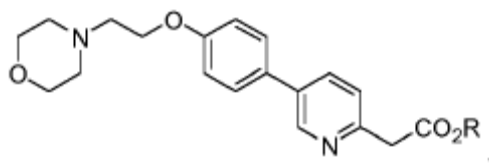
- 20 El 2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)acetato de metilo resultante (7) y la bencilamina se acoplaron en anisol a alta temperatura para proporcionar 2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)-N-bencilacetamida (compuesto 134). Se adicionó una solución de HCl formada mediante la adición de cloruro de acetilo a etanol absoluto al compuesto 134 para formar la sal de bis-HCl, diclorhidrato de 2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)-N-bencilacetamida, (KX2-di-HCl).

La síntesis de la sal mesilato del compuesto 134 (compuesto 134-MSA) se representa en el siguiente esquema:



Se sintetizó el mesilato de 2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)-N-bencilacetamida (compuesto 134·MSA) en cuatro etapas lineales a partir del compuesto 5. Las primeras 3 etapas se llevaron a cabo de forma similar al procedimiento descrito anteriormente para el compuesto 134·MSA para proporcionar el 2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)acetato de metilo (compuesto 134). El compuesto 134 se convirtió en la sal de metanosulfonato por tratamiento con ácido metanosulfónico (MSA) en acetona a 50°C para proporcionar el mesilato de 2-(5-(4-(2-morfolinoetoxi)fenil)piridin-2-il)-N-bencilacetamida (compuesto 134·MSA).

En otro aspecto de la divulgación, el intermedio 7 se puede sintetizar con un grupo que no sea -C(O)OMe. El químico experto buscaría compuestos intermedios de la fórmula general:



10

en la que el grupo "R" incluye, pero no se limita a hidrógeno y alquilo.

15

20

25

30

Las composiciones farmacéuticas apropiadas para uso inyectable incluyen soluciones acuosas estériles (donde son solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. Para la administración intravenosa, los portadores apropiados incluyen solución salina fisiológica, agua bacteriostática, Cremophor EL™ (BASF, Parsippany, N.J.) o solución salina reguladora de fosfato (PBS). En todos los casos, la composición debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil capacidad de ser inyectada. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y se debe conservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un solvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares), y mezclas apropiadas de los mismos. La fluidez adecuada se puede mantener, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento como la lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de los microorganismos se puede lograr mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido ascórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares, polialcoholes tales como manitol, sorbitol, cloruro de sodio en la composición. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede llevar a cabo mediante la inclusión en la composición de un agente que retrase la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Se pueden preparar soluciones inyectables estériles incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en un solvente apropiado con uno o una combinación de ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando el compuesto activo en un portador estéril que contiene un medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles,

los métodos de preparación son secado a vacío y liofilización que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución filtrada previamente estéril del mismo.

- 5 Las composiciones orales generalmente incluyen un diluyente inerte o un portador comestible farmacéuticamente aceptable. Se pueden incluir en cápsulas o comprimir en forma de comprimidos. Para el propósito de la administración terapéutica oral, el compuesto activo se puede incorporar con excipientes y usar en forma de comprimidos, trociscos o cápsulas. Las composiciones orales también se pueden preparar usando un portador fluido para usar como un enjuague bucal, en el que se aplica el compuesto en el portador fluido por vía oral y se agita y se expectora o se traga. Los aglutinantes farmacéuticamente compatibles y/o los materiales adyuvantes se pueden incluir como parte de la composición. Las comprimidos, píldoras, cápsulas, trociscos y similares pueden contener cualquiera de los siguientes ingredientes, o compuestos de una naturaleza similar: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina; un excipiente tal como almidón o lactosa, un agente desintegrante tal como ácido alginico, Primogel o almidón de maíz; un lubricante tal como el estearato de magnesio o Sterotes; un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal; un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina; o un agente aromatizante como la hierbabuena, el salicilato de metilo o el sabor a naranja.
- 10
- 15 Para la administración por inhalación, los compuestos se suministran en forma de una pulverización de aerosol desde un contenedor a presión o un dispensador, que contiene un propulsor apropiado, por ejemplo, un gas tal como dióxido de carbono o un nebulizador.

- La administración sistémica también puede ser por medios transmucosos o transdérmicos. Para la administración transmucosa o transdérmica, se usan penetrantes apropiados para la barrera que se va a penetrar en la formulación. Tales penetrantes son generalmente conocidos en la técnica, e incluyen, por ejemplo, para la administración transmucosa, detergentes, sales biliares y derivados de ácido fusídico. La administración transmucosa se puede lograr mediante el uso de aerosoles nasales o supositorios. Para la administración transdérmica, los compuestos activos se formulan en ungüentos, pomadas, geles o cremas, como generalmente se conoce en la técnica.
- 20

- Los compuestos activos se pueden preparar con portadores farmacéuticamente aceptables que protegerán el compuesto contra la eliminación rápida del cuerpo, tal como una formulación de liberación controlada, que incluye implantes y sistemas de administración microencapsulados. Se pueden usar polímeros biocompatibles biodegradables, tales como etileno vinil acetato, polianhídridos, ácido poliglicólico, colágeno, poliortoésteres y ácido poliláctico. Los métodos para la preparación de tales formulaciones serán evidentes para los expertos en el arte. Los materiales también se pueden obtener comercialmente de Alza Corporation and Nova Pharmaceuticals, Inc. También se pueden usar suspensiones liposomales (incluidos liposomas dirigidos a células infectadas con anticuerpos monoclonales contra antígenos virales) como portadores farmacéuticamente aceptables. Estos se pueden preparar de acuerdo con métodos conocidos para los expertos en el arte, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos No. 4,522,811.
- 25
- 30

- Es especialmente ventajoso formular composiciones orales o parenterales en forma de unidad de dosificación para facilitar la administración y la uniformidad de la dosificación. La forma unitaria de dosificación como se usa en este documento se refiere a unidades discretas físicamente apropiadas como dosis unitarias para el sujeto que se va a tratar; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de compuesto activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. La especificación para las formas de unidad de dosificación de la divulgación está dictada y depende directamente de las características únicas del compuesto activo y el efecto terapéutico particular que se debe lograr.
- 35
- 40

- En aplicaciones terapéuticas, las dosis de las composiciones farmacéuticas usadas de acuerdo con la invención varían dependiendo del agente, la edad, peso y estado clínico del paciente receptor, y la experiencia y juicio del médico o profesional de la administración de la terapia, entre otros factores que afectan la dosificación seleccionada. En general, la dosis debería ser suficiente para provocar una desaceleración, y preferiblemente una regresión, del crecimiento de los tumores y también, preferiblemente causar una regresión completa del cáncer. Las dosis descritas en este documento se pueden proporcionar en dosis únicas, divididas o continuas (cuya dosis se puede ajustar para el peso del paciente en kg, el área superficial corporal en m² y la edad en años). La dosis se puede proporcionar en una cantidad eficaz de un agente farmacéutico que proporcione una mejora objetivamente identificable según lo indicado por el médico u otro observador calificado. Por ejemplo, la regresión de un tumor en un paciente se puede medir con referencia al diámetro de un tumor. La disminución del diámetro de un tumor indica una regresión. La regresión también se indica por la falla de los tumores para volver a ocurrir después de que el tratamiento se haya detenido. Como se usa en este documento, el término "forma eficaz de dosificación" se refiere a la cantidad de un compuesto activo para producir el efecto biológico deseado en un sujeto o célula.
- 45
- 50

- Las composiciones farmacéuticas se pueden incluir en un contenedor, paquete o dispensador junto con instrucciones para la administración.
- 55

Los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales adicionales. Todas estas formas también se contemplan dentro del alcance de la invención reivindicada.

Como se usa en este documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos de la presente invención en los que el compuesto original se modifica haciendo sales ácidas o básicas de los mismos. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos orgánicos o minerales de residuos básicos tales como aminas, sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales convencionales no tóxicas o las sales de amonio cuaternario del compuesto original formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen, pero no se limitan a, las derivadas de ácidos inorgánicos y orgánicos seleccionados entre 2-acetoxibenzoico, 2-hidroxietano sulfónico, acético, ascórbico, bencenosulfónico, benzoico, bicarbónico, carbónico, cítrico, edético, etano disulfónico, 1,2-etano sulfónico, fumárico, glucoheptónico, glucónico, glutámico, glicólico, glicol arsanílico, hexilresorcínico, hidrabámico, bromhídrico, clorhídrico, yodhídrico, hidroximaleico, hidroxinaftoico, isetiónico, láctico, lactobiónico, lauril sulfónico, maleico, málico, mandélico, metanosulfónico, napsílico, nítrico, oxálico, pamoico, pantoténico, fenilacético, fosfórico, poligalacturónico, propiónico, salicílico, esteárico, subacético, succínico, sulfámico, sulfanílico, sulfúrico, tánico, tartárico, toluenosulfónico, y los aminoácidos que se producen comúnmente, por ejemplo, glicina, alanina, fenilalanina, arginina, etc.

Otros ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen ácido hexanoico, ácido ciclopentano propiónico, ácido pirúvico, ácido malónico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil) benzoico, ácido cinámico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluensulfónico, ácido canforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo-[2.2.]oct-2-eno-1-carboxílico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido butilacético terciario, ácido mucónico y similares. La presente invención también abarca sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original se reemplaza por cualquiera un ion metálico, por ejemplo, un ion de metal alcalino, un ion alcalinotérreo o un ion de aluminio; o se coordina con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Se debe entender que todas las referencias a sales farmacéuticamente aceptables incluyen formas de adición de solvente (solvatos) o formas cristalinas (polimorfos) como se definen en este documento, de la misma sal.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como ésteres, por ejemplo, ésteres farmacéuticamente aceptables. Por ejemplo, un grupo de función de ácido carboxílico en un compuesto se puede convertir en su éster correspondiente, por ejemplo, un metilo, etilo u otro éster. También, un grupo alcohol en un compuesto se puede convertir en su éster correspondiente, por ejemplo, un acetato, propionato u otro éster.

Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar como profármacos, por ejemplo, profármacos farmacéuticamente aceptables. Los términos "pro-fármaco" y "profármaco" se usan indistintamente en este documento y se refieren a cualquier compuesto que libera un fármaco original activo in vivo. Como se sabe que los profármacos aumentan numerosas cualidades deseables de productos farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.), los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de profármaco. La presente divulgación pretende cubrir los profármacos de los compuestos actualmente reivindicados, los métodos de administración de los mismos y las composiciones que los contienen. Los "profármacos" están destinados a incluir cualquier portador unido covalentemente que libere un fármaco original activo de la presente invención in vivo cuando tal profármaco se administra a un sujeto. Los profármacos se preparan modificando los grupos funcionales presentes en el compuesto de tal manera que las modificaciones se escinden, ya sea en la manipulación de rutina o in vivo, en el compuesto original. Los profármacos incluyen compuestos de la presente invención en los que un grupo hidroxilo, amino, sulfhidrilo, carboxi o carbonilo está unido a cualquier grupo que se puede escindir in vivo para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre, sulfhidrilo libre, carboxi libre o carbonilo libre respectivamente.

Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, ésteres (por ejemplo, acetato, dialquilaminoacetatos, formiatos, fosfatos, sulfatos y derivados de benzoato) y carbamatos (por ejemplo, N, N-dimetilaminocarbonilo) de grupos funcionales hidroxilo, ésteres (por ejemplo, ésteres de etilo, ésteres de morfolinoetanol) de grupos funcionales carboxilo, derivados de N-acilo (por ejemplo, N-acetilo) bases de N-Mannich, bases de Schiff y enamionas de grupos funcionales amino, oximas, acetales, cetales y ésteres de enol de grupos funcionales de cetona y aldehído en compuestos de la invención, y similares, véase Bundegaard, H., Design of Prodrugs, p1-92, Elsevier, New York-Oxford (1985).

Los compuestos, o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o profármacos de los mismos, se administran por vía oral, nasal, transdérmica, pulmonar, por inhalación, bucalmente, por vía sublingual, intraperitoneal, subcutánea, intramuscular, intravenosa, rectal, intrapleural, intratecal y parenteral. En una realización, el compuesto se administra por vía oral. Un experto en el arte reconocerá las ventajas de ciertas rutas de administración.

El régimen de dosificación que utiliza los compuestos se selecciona de acuerdo con una variedad de factores que incluyen el tipo, la especie, la edad, el peso, el sexo y el estado médico del paciente; la gravedad de la condición que se va a tratar; la ruta de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto particular o sal del mismo empleado. Un médico o veterinario ordinariamente calificado puede determinar y prescribir fácilmente la cantidad eficaz del medicamento requerido para prevenir, contrarrestar o detener el progreso de la condición.

Las técnicas para la formulación y administración de los compuestos descritos de la invención se pueden encontrar en Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995). En una realización, los compuestos descritos en este documento, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, se usan en preparaciones farmacéuticas en combinación con un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.

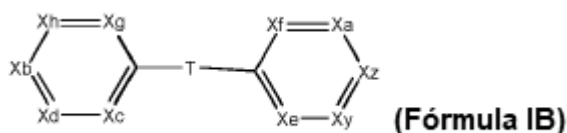
5 Los portadores farmacéuticamente aceptables apropiados incluyen cargas sólidas inertes o diluyentes y soluciones acuosas u orgánicas estériles. Los compuestos estarán presentes en tales composiciones farmacéuticas en cantidades suficientes para proporcionar la cantidad de dosificación deseada en el intervalo descrito en este documento.

10 Todos los porcentajes y proporciones usados en este documento, a menos que se indique lo contrario, son en peso. Otras características y ventajas de la presente invención son evidentes a partir de los diferentes ejemplos. Los ejemplos proporcionados ilustran diferentes componentes y metodología útiles para practicar la presente invención. Los ejemplos no limitan la invención reivindicada. En base a la presente divulgación, el experto en el arte puede identificar y emplear otros componentes y una metodología útil para la práctica de la presente invención.

2. Métodos de tratamiento

15 La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno proliferativo celular que comprende administrar a un sujeto que lo necesite un compuesto de la presente invención.

La presente divulgación proporciona un método de tratamiento de un trastorno proliferativo celular que comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula IB:



20 o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que:

T es un enlace;

X_y es CY, N o N-O;

X_z es CZ;

25 Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, y O-bencilo;

X_a es CR_a, N, o N-O;

X_b es CR_b, N, o N-O;

X_c es CR_c, N, o N-O;

30 X_d es CR_d, N, o N-O;

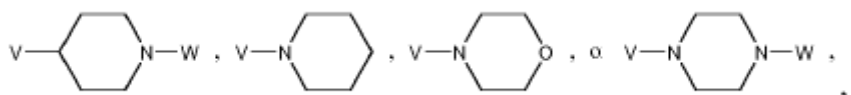
X_e es CR_e, N, o N-O;

X_f es CR_f, N, o N-O;

X_g es CR_g, N, o N-O;

X_h es CR_h, N, o N-O;

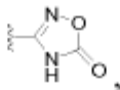
35 R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, y R_h son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, O-bencilo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



ES 2 645 367 T3

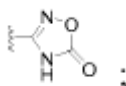
donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;

P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,

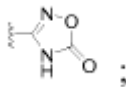


- 5 tetrazol, O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, además en donde alquilo inferior es alquilo lineal o ramificado;

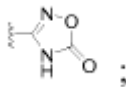
K es arilo, heteroarilo, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



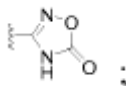
- 10 L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



- 15 Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno unido forman un anillo de cinco miembros;

- 20 V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-;

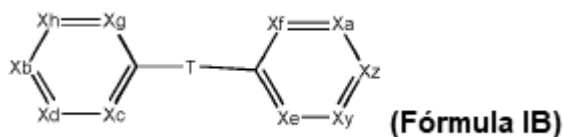
Z es (CHR₁)_n-C(O)-NR₂(CHR₃)_m-Ar, donde Ar es un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno o arilo sustituido o no sustituido, R₁, R₂, y R₃ son independientemente H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆; y

n y m son independientemente 0, 1, o 2.

- 25 en el que la cantidad terapéuticamente eficaz está entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg (o cualquier número entero dentro de dicho intervalo y en la que el compuesto se administra una vez por un período de 24 horas.

La presente divulgación proporciona un método de prevención de la recurrencia de un trastorno proliferativo celular en un sujeto previamente diagnosticado con un trastorno proliferativo celular que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención.

- 30 La presente divulgación proporciona un método de prevención de la recurrencia de un trastorno proliferativo celular en un sujeto previamente diagnosticado con un trastorno proliferativo celular que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula IB:



o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable, en la que:

T es un enlace;

X_y es CY, N, o N-O;

5 X_z es CZ;

Y se selecciona entre hidrógeno, hidroxilo, halógeno, alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, y O-bencilo;

X_a es CR_a, N, o N-O;

X_b es CR_b, N, o N-O;

10 X_c es CR_c, N, o N-O;

X_d es CR_d, N, o N-O;

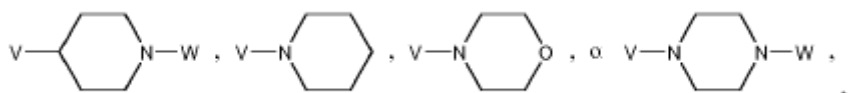
X_e es CR_e, N, o N-O;

X_f es CR_f, N, o N-O;

X_g es CR_g, N, o N-O;

15 X_h es CR_h, N, o N-O;

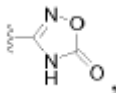
R_a, R_b, R_c, R_d, R_e, R_f, R_g, y R_h son, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, halógeno, P, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, O-alquilo-arilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, O-bencilo, alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆-OH, COOH, COO-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior, SO₂H, SO₂-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior,



20

donde W es H, o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆, alquilo-arilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆;

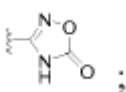
P es SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₂₀R₂₁,



25

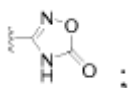
tetrazol, O-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-K, O-C(O)-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-L, NH-alquilo (C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆) inferior-M, u O-aril-Q, además en donde el alquilo inferior es alquilo lineal o ramificado;

K es arilo, heteroarilo, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o

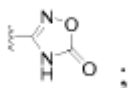


30

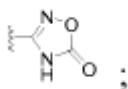
L es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



M es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



5 Q es arilo, heteroarilo, OH, C(O)NH₂, COOH, SO₃H, OSO₃H, PO₃H₂, OPO₃H₂, NH₂, NHR₁₉, NR₁₉R₂₀, SO₂R₂₁, glucósido, alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆ inferior, tetrazol, o



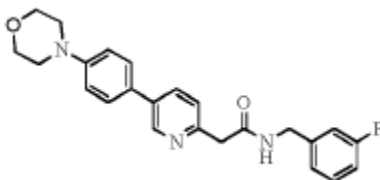
R₁₉, R₂₀ y R₂₁ son alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆ o R₁₉ y R₂₀ tomados junto con el átomo de nitrógeno unido forman un anillo de cinco miembros;

10 V es un enlace, -CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -O-CH₂-, -OCH₂CH₂- o -OCH₂CH₂CH₂-;

Z es (CHR₁)_n-C(O)-NR₂(CHR₃)_m-Ar, donde Ar es un grupo heteroarilo que contiene nitrógeno o arilo sustituido o no sustituido, R₁, R₂, y R₃ son independientemente H o alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, o C₆; y

n y m son independientemente 0, 1, o 2.

15 Preferiblemente, el compuesto es



o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.

20 La cantidad terapéuticamente eficaz puede estar entre aproximadamente 50 mg y aproximadamente 500 mg (o cualquier número entero dentro de dicho intervalo (por ejemplo, 50, 51, 52, 53...)), entre aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg, entre aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, aproximadamente 250 mg o 250 mg.

El tratamiento, o el tratamiento anterior, puede producir memoria inmunológica y/o producir en el sujeto. El tratamiento o tratamiento anterior puede producir células B de memoria y/o células T de memoria en el sujeto.

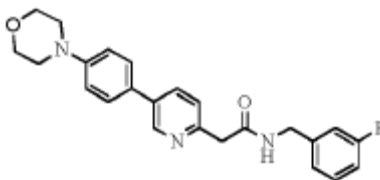
25 Como se usa en este documento, "memoria inmune" o "memoria inmunológica" se refiere a la capacidad del sistema inmune para responder más rápida y eficazmente a patógenos tales como células tumorales que se han encontrado previamente, y refleja la preexistencia de una población de linfocitos específicos de antígeno expandida clonalmente. Las respuestas de la memoria, que pueden ser llamadas secundarias, terciarias, así sucesivamente, dependen del número de exposiciones al antígeno, también difieren cualitativamente de las respuestas primarias. "Memoria inmune" o "memoria inmunológica" se refiere a cuando un sujeto desarrolla un sistema protector o defensivo contra

30 células tumorales después de que el sujeto haya sido tratado con una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención. "Memoria inmune" o "memoria inmunológica" como se usa en este documento incluye activación y replicación de memoria de células B de memoria y/o células T de memoria, donde algunos de sus descendientes se convierten en células de memoria de larga vida. Estas células de memoria pueden recordar el cáncer específico o el trastorno proliferativo encontrado y pueden generar una respuesta fuerte si el cáncer o el

35 trastorno proliferativo se detecta nuevamente (Janeway, C. A. et al., Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, (Garland, 3rd ed. 1997)).

Como se usa en este documento, "inmunocompetente" se refiere a un sujeto cuyo sistema inmune contiene células B y T. "Inmunocomprometido" se refiere a un sujeto cuyo sistema inmunológico carece de células B y T. Preferiblemente, el sujeto es inmunocompetente.

- 5 El sujeto se puede tratar previamente para el trastorno de proliferación celular. Preferiblemente, el sujeto se trató previamente para el trastorno de proliferación celular con un compuesto de la invención. Más preferiblemente, el sujeto se trató previamente para el trastorno de proliferación celular con el compuesto que tiene la fórmula



o una sal, solvato, hidrato o profármaco del mismo farmacéuticamente aceptable.

- 10 Se puede describir que el sujeto está en remisión después del tratamiento para el trastorno de proliferación. Como se usa en este documento, la "remisión" se refiere al estado de ausencia de enfermedad o actividad del trastorno o ausencia de síntomas o signos de una enfermedad o trastorno en un sujeto que se sabe que tiene la enfermedad o trastorno. Se puede definir una remisión parcial para el cáncer como la reducción en el tamaño del tumor en un 5% o más en relación con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, el tamaño del tumor se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más o mayor reducción en los parámetros medibles del crecimiento tumoral como se puede encontrar en el examen físico, estudio radiológico o por niveles de biomarcadores a partir de una prueba de sangre u orina. El tamaño de un tumor se puede medir por cualquier medio reproducible de medición. El tamaño de un tumor se puede medir como un diámetro del tumor. Una remisión completa se define como la desaparición completa de todas esas manifestaciones de la enfermedad. Para ser considerado en remisión, un sujeto no debe tener la recurrencia de la enfermedad o trastorno dentro de los 30 días del último tratamiento para dicha enfermedad o trastorno.

- 25 El trastorno proliferativo celular puede ser cáncer o una condición precancerosa. La presente divulgación proporciona además el uso de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo, derivado, análogo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de un trastorno proliferativo celular.

- 30 La presente divulgación también proporciona métodos para proteger contra un trastorno proliferativo celular en un sujeto que lo necesite mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto que necesite tal tratamiento. El trastorno proliferativo celular puede ser cáncer o una condición precancerosa. La presente divulgación también proporciona el uso del compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para la preparación de un medicamento útil para la prevención de un trastorno proliferativo celular.

- 35 Como se usa en este documento, un "sujeto que lo necesita" es un sujeto que tiene un trastorno proliferativo celular, o un sujeto que tiene un mayor riesgo de desarrollar un trastorno proliferativo celular en relación con la población en general. Un sujeto que lo necesite puede tener una condición precancerosa. Preferiblemente, un sujeto que lo necesite tiene cáncer. Un "sujeto" incluye un mamífero. El mamífero puede ser, por ejemplo, cualquier mamífero, por ejemplo, un ser humano, primate, ave, ratón, rata, ave de corral, perro, gato, vaca, caballo, cabra, camello, oveja o un cerdo. Preferiblemente, el mamífero es un ser humano.

- 40 Como se usa en este documento, el término "trastorno proliferativo celular" se refiere a las condiciones en las cuales el crecimiento no regulado o anormal, o ambos, de las células puede conducir al desarrollo de una condición o enfermedad no deseada, que puede ser cancerosa o no. Los trastornos proliferativos celulares de ejemplo de la invención abarcan una variedad de condiciones en las que la división celular está desregulada. El trastorno proliferativo celular de ejemplo incluye, pero no se limita a, neoplasias, tumores benignos, tumores malignos, condiciones precancerosas, tumores in situ, tumores encapsulados, tumores metastásicos, tumores líquidos, tumores sólidos, tumores inmunológicos, tumores hematológicos, cánceres, carcinomas, leucemias, linfomas, sarcomas y células que se dividen rápidamente. El término "célula que se divide rápidamente", como se usa en este documento, se define como cualquier célula que se divide a una velocidad que excede o es mayor de lo que se espera u observa entre células vecinas o yuxtapuestas dentro del mismo tejido. Un trastorno proliferativo celular incluye un precáncer o una condición precancerosa. Un trastorno proliferativo celular incluye cáncer. Preferiblemente, los métodos proporcionados en este documento se usan para tratar o aliviar un síntoma de cáncer. El término "cáncer" incluye tumores sólidos, así como tumores hematológicos y/o neoplasias malignas.

Una "célula precáncer" o "célula precancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo celular que es un precáncer o una condición precancerosa. Una "célula de cáncer" o "célula cancerosa" es una célula que manifiesta un trastorno proliferativo celular que es un cáncer. Cualquier medio reproducible de medición se puede usar para identificar células cancerosas o células precancerosas. Las células cancerosas o las células precancerosas se pueden identificar mediante tipificación o clasificación histológica de una muestra de tejido (por ejemplo, una muestra de biopsia). Las células cancerosas o las células precancerosas se pueden identificar mediante el uso de marcadores moleculares apropiados.

Por ejemplo, el tumor sólido (o tumores) es un glioblastoma, oligodendroglioma, astrocitoma o meduloblastoma. El tumor sólido puede ser glioblastoma.

Las afecciones o trastornos no cancerosos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, artritis reumatoide; inflamación; enfermedad autoinmune; condiciones linfoproliferativas; acromegalia; espondilitis reumatoide; osteoartritis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; shock séptico; choque endotóxico; septicemia gramnegativa; síndrome de shock tóxico; asma; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedad pulmonar obstructiva crónica; inflamación pulmonar crónica; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; psoriasis; eczema; colitis ulcerosa; fibrosis pancreática; fibrosis hepática; enfermedad renal aguda y crónica; síndrome del intestino irritable; piresis; reestenosis; malaria cerebral; accidente cerebrovascular y lesión isquémica; trauma neural; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo y crónico; rinitis alérgica; conjuntivitis alérgica; insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; hernia, ruptura o prolapso del síndrome del disco intervertebral; osteopetrosis; trombosis; reestenosis; silicosis; sarcosis pulmonar; enfermedades de reabsorción ósea, tal como la osteoporosis; reacción de injerto contra huésped; esclerosis múltiple; lupus; fibromialgia; AIDS y otras enfermedades virales tales como Herpes Zoster, Herpes Simplex I o II, virus de la influenza y citomegalovirus; y diabetes mellitus

Los cánceres de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, carcinoma adrenocortical, cánceres relacionados con el AIDS, linfoma relacionado con el AIDS, cáncer anal, cáncer anorrectal, cáncer del canal anal, cáncer de apéndice, astrocitoma cerebeloso infantil, astrocitoma cerebral infantil, carcinoma de células basales, cáncer de piel (no melanoma), cáncer biliar, cáncer de vías biliares extrahepáticas, cáncer de vías biliares intrahepáticas, cáncer de vejiga, cáncer de vejiga urinaria, cáncer de huesos y articulaciones, osteosarcoma e histiocitoma fibroso maligno, cáncer de cerebro, tumor cerebral, glioma del tronco encefálico, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebeloso/glioma maligno, ependimoma, meduloblastoma, tumores neuroectodermiales primitivos supratentoriales, glioma hipotalámico y de las vías ópticas y, cáncer de mama, adenomas/carcinoides bronquiales, tumor carcinoide, cáncer gastrointestinal, sistema nervioso, linfoma del sistema nervioso, cáncer del sistema nervioso central, linfoma del sistema nervioso central, cáncer de cuello uterino, cánceres infantiles, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer de colon, cáncer colorrectal, linfoma cutáneo de células T, neoplasia linfoide, micosis fungoide, síndrome de Sezary, cáncer de endometrio, cáncer de esófago, tumor de células germinales extracraneales, tumor de células germinales extragonadales, cáncer de vías biliares extrahepáticas, cáncer de ojo, melanoma intraocular, retinoblastoma, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico (estómago), tumor carcinoide gastrointestinal, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumor de células germinales, tumor de células germinales ováricas, glioma tumoral trofoblástico gestacional, cáncer de cabeza y cuello, cáncer (hígado) hepatocelular, linfoma de Hodgkin, cáncer hipofaríngeo, melanoma intraocular, cáncer ocular, tumores de células de los islotes (páncreas endocrino), sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer renal, cáncer de riñón, cáncer de laringe, leucemia linfoblástica aguda, leucemia mieloide aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, leucemia de células pilosas, cáncer de labio y cavidad bucal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de pulmón de células pequeñas, linfoma relacionado con el AIDS, linfoma no Hodgkin, linfoma primario del sistema nervioso central, macroglobulinemia de Waldenström, meduloblastoma, melanoma, melanoma (ojo) intraocular, carcinoma de células de Merkel, mesotelioma maligno, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso metastásico, cáncer de boca, cáncer de la lengua, síndrome de neoplasia endocrina múltiple, micosis fungoide, síndromes mielodisplásicos, enfermedades mielodisplásicas/mieloproliferativas, leucemia mielógena crónica, leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, trastornos mieloproliferativos crónicos, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, cáncer oral, cáncer de cavidad oral, cáncer de orofaringe, cáncer de ovario, cáncer de epitelio de ovario, tumor de ovario de bajo potencial maligno, cáncer de páncreas, cáncer de páncreas de células de islote, cáncer de seno nasal y paranasal, cáncer de paratiroides, cáncer de pene, cáncer de faringe, feocromocitoma, pineoblastoma y tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, tumor pituitario, neoplasia de células plasmáticas/mieloma múltiple, blastoma pleuropulmonar, cáncer de próstata, cáncer rectal, pelvis renal y uréter, cáncer de células de transición, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, cáncer de glándulas salivales, familia ewing de tumores de sarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de tejidos blandos, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer de piel (no melanoma), cáncer de piel (melanoma), carcinoma de piel de células de Merkel, cáncer de intestino delgado, sarcoma de tejidos blandos, carcinoma de células escamosas, cáncer de estómago (gástrico), tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, cáncer testicular, cáncer de garganta, timoma, timoma y carcinoma tímico, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter y otros órganos urinarios, tumor trofoblástico gestacional, cáncer uretral, cáncer uterino endometrial, sarcoma uterino, cáncer de cuerpo uterino, cáncer vaginal, cáncer vulvar, y el tumor de Wilm.

Un "trastorno proliferativo celular del sistema hematológico" es un trastorno proliferativo celular que implica células del sistema hematológico. Un trastorno proliferativo celular del sistema hematológico puede incluir linfoma, leucemia, neoplasias mieloides, neoplasia de mastocitos, mielodisplasia, gammapatía monoclonal benigna, granulomatosis linfomatoide, papulosis linfomatoide, policitemia vera, leucemia mielocítica crónica, metaplasia mieloide agnogénica y trombocitemia esencial. Un trastorno proliferativo celular del sistema hematológico puede incluir hiperplasia, displasia y metaplasia de células del sistema hematológico. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar un cáncer seleccionado del grupo que consiste en un cáncer hematológico de la presente invención o un trastorno proliferativo celular hematológico de la presente invención. Un cáncer hematológico de la presente invención puede incluir mieloma múltiple, linfoma (que incluye linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, linfomas infantiles y linfomas de origen linfático y cutáneo), leucemia (incluyendo leucemia infantil, leucemia de células pilosas, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielocítica crónica, leucemia mielógena crónica y leucemia de mastocitos), neoplasias mieloides y neoplasias de mastocitos.

Un "trastorno proliferativo celular del pulmón" es un trastorno proliferativo celular que implica a las células del pulmón. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células pulmonares. Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir cáncer de pulmón, una condición precáncer o precancerosa del pulmón, crecimientos o lesiones benignos del pulmón, y crecimientos o lesiones malignos del pulmón, y lesiones metastásicas en el tejido y los órganos del cuerpo que no sean el pulmón. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar cáncer de pulmón o trastornos proliferativos celulares del pulmón. El cáncer de pulmón puede incluir todas las formas de cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasias pulmonares malignas, carcinoma in situ, tumores carcinoides típicos, y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de pulmón puede incluir cáncer de pulmón de células pequeñas ("SCLC"), cáncer de pulmón de células no pequeñas ("NSCLC"), carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células pequeñas, carcinoma de células grandes, carcinoma adenoescamoso y mesotelioma. El cáncer de pulmón puede incluir "carcinoma cicatricial", carcinoma bronquioalveolar, carcinoma de células gigantes, carcinoma de células fusiformes y carcinoma neuroendocrino de células grandes. El cáncer de pulmón puede incluir neoplasias pulmonares con heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos de células mixtas).

Los trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células pulmonares. Los trastornos celulares proliferativos del pulmón pueden incluir cáncer de pulmón, condiciones precancerosas del pulmón. Los trastornos celulares proliferativos del pulmón pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia pulmonar. Los trastornos celulares proliferativos del pulmón pueden incluir hiperplasia inducida por asbesto, metaplasia escamosa, y metaplasia mesotelial reactiva benigna. Los trastornos celulares proliferativos del pulmón pueden incluir el reemplazo del epitelio columnar con epitelio escamoso estratificado, y displasia de la mucosa. Las personas expuestas a agentes ambientales perjudiciales inhalados, como el humo del cigarrillo y el asbesto, pueden estar en mayor riesgo de desarrollar trastornos proliferativos celulares del pulmón. Las enfermedades pulmonares previas que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos celulares del pulmón pueden incluir enfermedad pulmonar intersticial crónica, enfermedad pulmonar necrosante, esclerodermia, enfermedad reumatoide, sarcoidosis, neumonitis intersticial, tuberculosis, neumonías repetidas, fibrosis pulmonar idiopática, granulomas, asbestosis, alveolitis fibrosante y enfermedad de Hodgkin.

Un "trastorno proliferativo celular del colon" es un trastorno proliferativo celular que afecta a las células del colon. Preferiblemente, el trastorno proliferativo celular del colon es cáncer de colon. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar cáncer de colon o trastornos proliferativos celulares del colon. El cáncer de colon puede incluir todas las formas de cáncer del colon. El cáncer de colon puede incluir cáncer de colon esporádico y hereditario. El cáncer de colon puede incluir neoplasias malignas de colon, carcinoma in situ, tumores carcinoides típicos y tumores carcinoides atípicos. El cáncer de colon puede incluir adenocarcinoma, carcinoma de células escamosas, y carcinoma adenoescamoso. El cáncer de colon se puede asociar con un síndrome hereditario seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil. El cáncer de colon puede ser causado por un síndrome hereditario seleccionado del grupo que consiste en cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Gardner, síndrome de Peutz-Jeghers, síndrome de Turcot y poliposis juvenil.

Los trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células del colon. Los trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir cáncer de colon, condiciones precancerosas del colon, pólipos adenomatosos del colon y lesiones metacrónicas del colon. Un trastorno proliferativo celular del colon puede incluir adenoma. Los trastornos celulares proliferativos del colon se pueden caracterizar por hiperplasia, metaplasia y displasia del colon. Las enfermedades previas del colon que pueden predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos celulares del colon pueden incluir el cáncer de colon anterior. La enfermedad actual que puede predisponer a los individuos al desarrollo de trastornos proliferativos celulares del colon puede incluir la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa. Un trastorno proliferativo celular del colon se puede asociar con una mutación en un gen seleccionado del grupo que consiste en p53, ras,

FAP y DCC. Un individuo puede tener un riesgo elevado de desarrollar un trastorno proliferativo celular del colon debido a la presencia de una mutación en un gen seleccionado del grupo que consiste en p53, ras, FAP y DCC.

5 Un "trastorno proliferativo celular del páncreas" es un trastorno proliferativo celular que implica células del páncreas. Los trastornos celulares proliferativos del páncreas pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células pancreáticas. Los trastornos proliferativos celulares del páncreas pueden incluir 10 cáncer de páncreas, una condición precáncer o precancerosa del páncreas, hiperplasia del páncreas y displasia del páncreas, crecimientos o lesiones benignos del páncreas y crecimientos o lesiones malignos del páncreas y lesiones metastásicas en los tejidos y órganos del cuerpo que no sean el páncreas. El cáncer pancreático incluye todas las formas de cáncer del páncreas. El cáncer pancreático puede incluir adenocarcinoma ductal, carcinoma 15 adenoescamoso, carcinoma de células gigantes pleomórficas, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células gigantes tipo osteoclasto, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma acinar, carcinoma de células grandes no clasificado, carcinoma de células pequeñas, pancreatoblastoma, neoplasia papilar, cistadenoma mucinoso, neoplasia quística papilar y cistoadenoma seroso. El cáncer pancreático también puede incluir neoplasias pancreáticas con heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos de células mixtas).

15 Un "trastorno proliferativo celular de la próstata" es un trastorno proliferativo celular que implica las células de la próstata. Los trastornos celulares proliferativos de la próstata pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células de la próstata. Los trastornos proliferativos celulares de la próstata 20 pueden incluir cáncer de próstata, una condición precáncer o precancerosa de la próstata, crecimientos o lesiones benignos de la próstata, y crecimientos o lesiones malignos de la próstata, y lesiones metastásicas en el tejido y órganos del cuerpo que no sean la próstata. Los trastornos celulares proliferativos de la próstata pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la próstata.

25 Un "trastorno proliferativo celular de la piel" es un trastorno proliferativo celular que implica las células de la piel. Los trastornos celulares proliferativos de la piel pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células de la piel. Los trastornos proliferativos celulares de la piel pueden incluir una condición precáncer o precancerosa de la piel, crecimientos o lesiones benignos de la piel, melanoma, melanoma maligno y otros crecimientos o lesiones malignos de la piel, y lesiones metastásicas en el tejido y órganos del cuerpo que no sean de la piel. Los trastornos celulares proliferativos de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la piel.

30 Un "trastorno proliferativo celular del ovario" es un trastorno proliferativo celular que implica las células del ovario. Los trastornos celulares proliferativos del ovario pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células del ovario. Los trastornos proliferativos celulares del ovario pueden incluir una condición precáncer o precancerosa del ovario, crecimientos o lesiones benignos del ovario, cáncer de ovario, crecimientos o lesiones malignos del ovario y lesiones metastásicas en el tejido y los órganos del cuerpo que no sean el ovario. Los trastornos celulares proliferativos de la piel pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de células del ovario.

35 Un "trastorno proliferativo celular de la mama" es un trastorno proliferativo celular que implica las células de la mama. Los trastornos celulares proliferativos de la mama pueden incluir todas las formas de trastornos proliferativos celulares que afectan a las células de la mama. Los trastornos celulares proliferativos de la mama pueden incluir 40 cáncer de mama, una condición precáncer o precancerosa de la mama, crecimientos o lesiones benignos de la mama, y crecimientos o lesiones malignos de la mama, y lesiones metastásicas en el tejido y órganos del cuerpo que no sean el pecho. Los trastornos celulares proliferativos de la mama pueden incluir hiperplasia, metaplasia y displasia de la mama.

45 Un trastorno proliferativo celular de la mama puede ser una condición precancerosa de la mama. Las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar una condición precancerosa de la mama. Una condición precancerosa de la mama puede incluir hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar in situ (LCIS), neoplasia lobular y crecimiento en estadio 0 o grado 0 o lesión de la mama (por ejemplo, estadio 0 o grado 0 de cáncer de mama, o carcinoma in situ). Una condición precancerosa de la mama se puede clasificar de acuerdo con el esquema de clasificación de TNM aceptado por the American Joint Committee on Cancer (AJCC), donde al tumor primario (T) se le ha asignado un estadio de T0 o Tis; y donde a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado un estadio de N0; y donde a la metástasis a distancia (M) se le ha asignado un estadio de M0.

50 El trastorno proliferativo celular de la mama puede ser cáncer de mama. Preferiblemente, las composiciones de la presente invención se pueden usar para tratar el cáncer de mama. El cáncer de mama incluye todas las formas de cáncer de mama. El cáncer de mama puede incluir cáncer de mama epitelial primario. El cáncer de mama puede incluir cánceres en los que la mama está afectado por otros tumores, tal como linfoma, sarcoma o melanoma. El 55 cáncer de mama puede incluir carcinoma de mama, carcinoma ductal de mama, carcinoma lobulillar de mama, carcinoma indiferenciado de mama, cistosarcoma filodes de mama, angiosarcoma de mama y linfoma primario de mama. El cáncer de mama puede incluir cáncer de mama en estadio I, II, IIIA, IIIB, IIIC y IV. El carcinoma ductal de mama puede incluir carcinoma invasivo, carcinoma invasivo in situ con componente intraductal predominante, cáncer de mama inflamatorio y un carcinoma ductal de mama con un tipo histológico seleccionado del grupo que 60 consiste en comedones, mucinosos (coloides), medulares y medulares con infiltrado linfocitario, papilar, escurroso y

tubular. El carcinoma lobular de mama puede incluir carcinoma lobular invasivo con componente in situ predominante, carcinoma lobulillar invasivo y carcinoma lobulillar infiltrante. El cáncer de mama puede incluir la enfermedad de Paget, la enfermedad de Paget con carcinoma intraductal y la enfermedad de Paget con carcinoma ductal invasivo. El cáncer de mama puede incluir neoplasias de mama con heterogeneidad histológica y ultraestructural (por ejemplo, tipos de células mixtas).

Preferiblemente, el compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede usar para tratar el cáncer de mama. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir cáncer de mama familiar. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir cáncer de mama esporádico. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en un sujeto masculino. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en un sujeto femenino. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en un sujeto femenino premenopáusico o en un sujeto femenino posmenopáusico. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en un sujeto igual o mayor de 30 años, o un sujeto menor de 30 años. Un cáncer de mama que se va a tratar se ha presentado en un sujeto con una edad igual o mayor de 50 años, o un sujeto menor de 50 años. Un cáncer de mama que se va a tratar puede surgir en un sujeto con una edad igual o mayor de 70 años, o un sujeto menor de 70 años.

Un cáncer de mama que se va a tratar puede ser tipificado para identificar una mutación familiar o espontánea en BRCA1, BRCA2 o p53. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como que tiene una amplificación del gen HER2/neu, que sobreexpresa HER2/neu, o que tiene un nivel bajo, intermedio o alto de expresión de HER2/neu. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar para un marcador seleccionado del grupo que consiste en receptor de estrógeno (ER), receptor de progesterona (PR), receptor-2 del factor de crecimiento epidérmico humano, Ki-67, CA15-3, CA 27 -29 y c-Met. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como ER-desconocido, ER-rico o ER-pobre. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como ER negativo o ER positivo. La tipificación ER de un cáncer de mama se puede realizar mediante cualquier medio reproducible. La tipificación ER de un cáncer de mama se puede realizar como se establece en Onkologie 27: 175-179 (2004). Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como PR-desconocido, PR-rico o PR-pobre. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como PR-negativo o PR-positivo. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como receptor positivo o como receptor negativo. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede tipificar como asociado con niveles elevados en sangre de CA 15-3, o CA 27-29, o ambos.

Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor localizado de la mama. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama que está asociado con una biopsia de ganglio linfático centinela negativo (SLN). Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que está asociado con una biopsia de ganglio linfático centinela positivo (SLN). Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de la mama que está asociado con uno o más ganglios linfáticos axilares positivos, donde los ganglios linfáticos axilares se han organizado por cualquier método aplicable. Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama que ha sido tipificado como que tiene un estado de ganglio negativo (por ejemplo, ganglio negativo) o un estado de ganglio positivo (por ejemplo, un ganglio positivo). Un cáncer de mama que se va a tratar puede incluir un tumor de mama que haya metastatizado en otras ubicaciones del cuerpo. Un cáncer de mama que se va a tratar se puede clasificar como metástasis en un lugar seleccionado del grupo que consiste en hueso, pulmón, hígado o cerebro. Un cáncer de mama que se trata se puede clasificar según una característica seleccionada del grupo que consiste en metastásico, local, regional, local-regional, localmente avanzado, distante, multicéntrico, bilateral, ipsilateral, contralateral, recién diagnosticado, recurrente e inoperable.

Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede usar para tratar o prevenir un trastorno proliferativo celular de la mama, o para tratar o prevenir el cáncer de mama, en un sujeto que tiene un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es un sujeto femenino con antecedentes familiares o antecedentes personales de cáncer de mama. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es un sujeto femenino que tiene una línea germinal o una mutación espontánea en BRCA1 o BRCA2, o ambos. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es un sujeto femenino con antecedentes familiares de cáncer de mama y una línea germinal o mutación espontánea en BRCA1 o BRCA2, o ambos. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es una mujer mayor de 30 años, mayor de 40 años, mayor de 50 años, mayor de 60 años, mayor de 70 años, mayor de 80 años o mayor de 90 años. Un sujeto con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en relación con la población en general es un sujeto con hiperplasia atípica de la mama, carcinoma ductal in situ (DCIS), carcinoma intraductal, carcinoma lobulillar in situ (LCIS), neoplasia lobular o un estadio 0 de crecimiento o lesión de la mama (por ejemplo, estadio 0 o grado 0 de cáncer de mama o carcinoma in situ).

Un cáncer de mama que se va a tratar puede graduarse histológicamente de acuerdo con el sistema Scarff-Bloom-Richardson, en el que a un tumor de mama se le ha asignado una puntuación de conteo de mitosis de 1, 2 o 3; una puntuación nuclear de pleiomorfismo de 1, 2 o 3; una puntuación de formación de túbulos de 1, 2 o 3; y una puntuación total de Scarff-Bloom-Richardson de entre 3 y 9. Se puede asignar un grado del tumor al cáncer de

mama que se va a tratar de acuerdo con the International Consensus Panel on the Treatment of Breast Cancer seleccionado del grupo que consiste en grado 1, grado 1-2, grado 2, grado 2-3 o grado 3.

Un cáncer que se va a tratar se puede organizar de acuerdo con el sistema de clasificación TNM de the American Joint Committee on Cancer (AJCC), en la que al tumor (T) se le ha asignado un estadio de TX, T1, T1mic, T1a, T1b, T1c, T2, T3, T4, T4a, T4b, T4c o T4d; y donde a los ganglios linfáticos regionales (N) se les ha asignado un estadio de NX, N0, N1, N2, N2a, N2b, N3, N3a, N3b, o N3c; y donde una metástasis distante (M) se le puede asignar un estadio de MX, M0 o M1. Un cáncer que se va a tratar se puede organizar de acuerdo con una clasificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC) como Estadio I, Estadio IIA, Estadio IIB, Estadio IIIA, Estadio IIIB, Estadio IIIC o Estadio IV. Un cáncer que se va a tratar se le puede asignar una calificación de acuerdo con una clasificación AJCC como Grado GX (por ejemplo, la calificación no se puede evaluar), Grado 1, Grado 2, Grado 3 o Grado 4. Un cáncer que se va a tratar puede ser según la clasificación patológica AJCC (pN) de pNX, pN0, PN0 (I-), PN0 (I +), PN0 (mol-), PN0 (mol +), PN1, PN1(mi), PN1a, PN1b, PN1c, pN2, pN2a, pN2b, pN3, pN3a, pN3b o pN3c.

Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que es menor o igual que aproximadamente 2 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que tiene desde aproximadamente 2 a aproximadamente 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que es mayor o igual a aproximadamente 3 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar puede incluir un tumor que se ha determinado que mide más de 5 centímetros de diámetro. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por aspecto microscópico, bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado o indiferenciado. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por aspecto microscópico en relación con el recuento de mitosis (por ejemplo, cantidad de división celular) o pleiomorfismo nuclear (por ejemplo, cambio en las células). Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar por aspecto microscópico como asociado a áreas de necrosis (por ejemplo, áreas de células que mueren o degeneran). Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar como un cariotipo anormal, que tiene un número anormal de cromosomas o que tiene uno o más cromosomas que son anormales en apariencia. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar como aneuploide, triploide, tetraploide o como una ploidía alterada. Un cáncer que se va a tratar se puede clasificar como que tiene una translocación cromosómica, o una delección o duplicación de un cromosoma completo, o una región de delección, duplicación o amplificación de una porción de un cromosoma.

Un cáncer que se va a tratar se puede evaluar mediante citometría de ADN, citometría de flujo o citometría de imagen. Un cáncer que se va a tratar se puede tipificar como que tiene 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, o 90% de células en el estadio de síntesis de la división celular (por ejemplo, en la fase S de la división celular). Un cáncer que se va a tratar se puede tipificar como que tiene una fracción de fase S baja o una fracción de fase S alta.

Como se usa en este documento, una "célula normal" es una célula que no se puede clasificar como parte de un "trastorno proliferativo celular". Una célula normal carece de crecimiento no regulado o anormal, o ambos, que pueden conducir al desarrollo de una condición o enfermedad no deseada. Preferiblemente, una célula normal posee mecanismos de control del punto de control del ciclo celular que funcionan normalmente.

Como se usa en este documento, "poner en contacto una célula" se refiere a una condición en la que un compuesto u otra composición de materia está en contacto directo con una célula, o está lo suficientemente cerca como para inducir un efecto biológico deseado en una célula.

Como se usa en este documento, el "compuesto candidato" se refiere a un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, que ha sido o será probado en uno o más ensayos biológicos in vitro o in vivo, con el fin de determinar si ese compuesto es probable que provoque una respuesta biológica o médica deseada en una célula, tejido, sistema, animal o ser humano que un investigador o un clínico estén buscando. Un compuesto candidato es un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo. La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento del cáncer. La respuesta biológica o médica puede ser el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular. Los ensayos biológicos in vitro o in vivo pueden incluir, pero no están limitados a, ensayos de actividad enzimática, ensayos de desplazamiento de movilidad electroforética, ensayos con genes indicadores, ensayos de viabilidad celular in vitro, y los ensayos descritos en este documento.

Como se usa en este documento, "monoterapia" se refiere a la administración de un único compuesto activo o terapéutico a un sujeto que lo necesite. Preferiblemente, la monoterapia implicará la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo. Por ejemplo, monoterapia contra el cáncer con uno de los compuestos de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que necesita tratamiento de cáncer. La monoterapia se puede contrastar con la terapia de combinación, en la que se administra una combinación de múltiples compuestos activos, preferiblemente con cada componente de la combinación presente en una cantidad terapéuticamente eficaz. En un aspecto, la monoterapia con un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, es más eficaz que la terapia de combinación para inducir un efecto biológico deseado.

Como se usa en este documento, "que trata" o "tratar" describe el manejo y cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, afección o trastorno e incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, para aliviar los síntomas o complicaciones de una enfermedad, afección o trastorno, o para eliminar la enfermedad, afección o trastorno.

Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, también se puede usar para prevenir una enfermedad, afección o trastorno. Como se usa en este documento, "que previene" o "prevenir" describe la reducción o eliminación de la aparición de los síntomas o complicaciones de la enfermedad, condición o trastorno.

Como se usa en este documento, el término "aliviar" pretende describir un proceso por el cual disminuye la gravedad de un signo o síntoma de un trastorno. Es importante destacar que un signo o síntoma se puede aliviar sin ser eliminado. En una realización preferida, la administración de composiciones farmacéuticas de la invención conduce a la eliminación de un signo o síntoma, sin embargo, no se requiere eliminación. Se espera que las dosis efectivas disminuyan la severidad de un signo o síntoma. Por ejemplo, un signo o síntoma de un trastorno como el cáncer, que puede ocurrir en múltiples ubicaciones, se alivia si la gravedad del cáncer disminuye en al menos una de las múltiples ubicaciones.

Como se usa en este documento, el término "severidad" pretende describir el potencial del cáncer para transformarse de un estado precanceroso o benigno en un estado maligno. Alternativamente, o, además, la severidad está destinada a describir un estadio de cáncer, por ejemplo, de acuerdo con el sistema TNM (aceptado por the International Union Against Cancer (UICC) y the American Joint Committee on Cancer (AJCC)) o por otros métodos reconocidos en la técnica. El estadio del cáncer se refiere a la extensión o severidad del cáncer, en función de factores tal como la ubicación del tumor primario, el tamaño del tumor, el número de tumores y la afectación de los ganglios linfáticos (diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos). Alternativamente, o, además, la severidad está destinada a describir el grado del tumor mediante métodos reconocidos por la técnica (véase, National Cancer Institute, www.cancer.gov). El grado del tumor es un sistema utilizado para clasificar las células cancerosas en términos de qué tan anormales se ven al microscopio y qué tan rápido es probable que crezca y se propague el tumor. Se consideran muchos factores al determinar el grado del tumor, incluida la estructura y el patrón de crecimiento de las células. Los factores específicos usados para determinar el grado del tumor varían con cada tipo de cáncer. La severidad también describe un grado histológico, también llamado diferenciación, que se refiere a cuánto se parecen las células tumorales a las células normales del mismo tipo de tejido (véase, National Cancer Institute, www.cancer.gov). Además, la severidad describe un grado nuclear, que se refiere al tamaño y la forma del núcleo en las células tumorales y al porcentaje de células tumorales que se dividen (véase, National Cancer Institute, www.cancer.gov).

En otro aspecto de la invención, la severidad describe el grado en que un tumor ha secretado factores de crecimiento, degradado la matriz extracelular, se vasculariza, pierde adherencia a los tejidos yuxtapuestos o se hace metástasis. Además, la gravedad describe la cantidad de lugares en los que un tumor primario se ha metastatizado. Finalmente, la severidad incluye la dificultad de tratar tumores de diferentes tipos y ubicaciones. Por ejemplo, los tumores inoperables, aquellos cánceres que tienen mayor acceso a múltiples sistemas del cuerpo (tumores hematológicos e inmunológicos) y aquellos que son más resistentes a los tratamientos tradicionales se consideran más severos. En estas situaciones, la prolongación de la esperanza de vida del sujeto y/o la reducción del dolor, la disminución de la proporción de células cancerosas o la restricción de células a un sistema y la mejora del estadio del cáncer/grado tumoral/grado histológico/grado nuclear se considera que alivian un signo o síntoma del cáncer.

Como se usa en este documento, el término "síntoma" se define como una indicación de enfermedad, enfermedad, lesión o que algo no está bien en el cuerpo. Los síntomas son palpados o notados por el individuo que experimenta el síntoma, pero otros no pueden notarlo fácilmente. Otros se definen como profesionales que no son profesionales de la salud.

Como se usa en este documento, el término "signo" también se define como una indicación de que algo no está bien en el cuerpo. Pero los signos se definen como cosas que pueden ver, un médico, una enfermera u otro profesional de la salud.

El cáncer es un grupo de enfermedades que pueden causar casi cualquier signo o síntoma. Los signos y síntomas dependerán de dónde está el cáncer, del tamaño del cáncer y de cuánto afecta a los órganos o estructuras cercanos. Si un cáncer se disemina (hace metástasis), entonces los síntomas pueden aparecer en diferentes partes del cuerpo.

A medida que el cáncer crece, comienza a presionar órganos, vasos sanguíneos y nervios cercanos. Esta presión crea algunos de los signos y síntomas del cáncer. Si el cáncer se encuentra en un área crítica, como ciertas partes del cerebro, incluso el tumor más pequeño puede causar síntomas iniciales.

Pero a veces los cánceres comienzan en lugares donde no causa ningún síntoma hasta que el cáncer ha crecido bastante. Los cánceres de páncreas, por ejemplo, no suelen crecer lo suficientemente grandes como para sentirse

desde el exterior del cuerpo. Algunos cánceres de páncreas no causan síntomas hasta que comienzan a crecer alrededor de los nervios cercanos (esto provoca un dolor de espalda). Otros crecen alrededor del conducto biliar, que bloquea el flujo de bilis y conduce a un color amarillento de la piel conocida como ictericia. Cuando un cáncer de páncreas causa estos signos o síntomas, generalmente ha alcanzado un estadio avanzado.

- 5 Un cáncer también puede causar síntomas tales como fiebre, fatiga o pérdida de peso. Esto puede deberse a que las células cancerosas absorben gran parte del suministro de energía del cuerpo o liberan sustancias que cambian el metabolismo del cuerpo. O el cáncer puede hacer que el sistema inmune reaccione de manera que produzca estos síntomas.

- 10 Algunas veces, las células cancerosas liberan sustancias en el torrente sanguíneo que causan síntomas que generalmente no se consideran como resultado de cánceres. Por ejemplo, algunos cánceres del páncreas pueden liberar sustancias que causan la formación de coágulos en las venas de las piernas. Algunos cánceres de pulmón producen sustancias similares a las hormonas que afectan los niveles de calcio en la sangre, afectan los nervios y los músculos y causan debilidad y mareos

- 15 El cáncer presenta varios signos o síntomas generales que ocurren cuando están presentes una variedad de subtipos de células cancerosas. La mayoría de las personas con cáncer perderán peso en algún momento con su enfermedad. Una pérdida de peso inexplicable (no intencionada) de 10 libras o más puede ser el primer signo de cáncer, en particular cánceres de páncreas, estómago, esófago o pulmón.

- 20 La fiebre es muy común con el cáncer, pero se ve más a menudo en la enfermedad avanzada. Casi todos los pacientes con cáncer tendrán fiebre en algún momento, especialmente si el cáncer o su tratamiento afecta el sistema inmunitario y dificulta que el cuerpo luche contra la infección. Con menos frecuencia, la fiebre puede ser un signo temprano de cáncer, tal como con la leucemia o el linfoma.

La fatiga puede ser un síntoma importante a medida que avanza el cáncer. Sin embargo, puede suceder pronto, en cánceres tal como la leucemia, o si el cáncer está causando una pérdida continua de sangre, como en algunos cánceres de colon o de estómago.

- 25 El dolor puede ser un síntoma temprano con algunos tipos de cáncer, tales como los cánceres óseos o el cáncer testicular. Pero la mayoría de las veces el dolor es un síntoma de enfermedad avanzada.

Junto con los cánceres de la piel (véase, la siguiente sección), algunos cánceres internos pueden causar signos de la piel que se pueden ver. Estos cambios incluyen la piel que parece más oscura (hiperpigmentación), amarilla (ictericia) o roja (eritema); picazón; o crecimiento excesivo del cabello.

- 30 Alternativamente, o, además, los subtipos de cáncer presentan signos o síntomas específicos. Los cambios en los hábitos intestinales o la función de la vejiga podrían indicar cáncer. El estreñimiento a largo plazo, la diarrea o un cambio en el tamaño de las heces pueden ser un signo de cáncer de colon. El dolor al orinar, la sangre en la orina o un cambio en la función de la vejiga (tal como la micción más frecuente o menos frecuente) podrían estar relacionados con el cáncer de próstata o de la vejiga.

- 35 Los cambios en el estado o el aspecto de la piel de una nueva condición de la piel podrían indicar cáncer. Los cánceres de piel pueden sangrar y parecer llagas que no sanan. Una úlcera de larga duración en la boca podría ser un cáncer oral, especialmente en pacientes que fuman, mastican tabaco o frecuentemente toman alcohol. Las úlceras en el pene o la vagina pueden ser signos de infección o un cáncer temprano.

- 40 El sangrado o la descarga inusual pueden indicar cáncer. Puede ocurrir sangrado inusual en el cáncer temprano o avanzado. La sangre en el esputo (flema) puede ser un signo de cáncer de pulmón. La sangre en las heces (o una heces negras o negras) podría ser un signo de colon o cáncer del recto. El cáncer del cuello uterino o el endometrio (revestimiento del útero) puede causar sangrado vaginal. La sangre en la orina puede ser un signo de cáncer de vejiga o de riñón. Una secreción sanguinolenta del pezón puede ser un signo de cáncer de mama.

- 45 Un engrosamiento o un bulto en la mama o en otras partes del cuerpo podría indicar la presencia de un cáncer. Muchos cánceres se pueden sentir a través de la piel, principalmente en la mama, los testículos, los ganglios linfáticos (glándulas), y los tejidos blandos del cuerpo. Un bulto o engrosamiento puede ser un signo temprano o tardío de cáncer. Cualquier bulto o engrosamiento podría ser indicativo de cáncer, especialmente si la formación es nueva o ha crecido en tamaño.

- 50 La indigestión o la dificultad para tragar podrían indicar cáncer. Si bien estos síntomas comúnmente tienen otras causas, la indigestión o problemas de deglución pueden ser un signo de cáncer del esófago, el estómago o la faringe (garganta).

Los cambios recientes en una verruga o lunar podrían ser indicativos de cáncer. Cualquier verruga, lunar o peca que cambia de color, tamaño o forma, o pierde sus bordes definidos indica el desarrollo potencial del cáncer. Por ejemplo, la lesión de la piel puede ser un melanoma.

Una tos persistente o ronquera podría ser indicativa del cáncer. Una tos que no desaparece puede ser un signo de cáncer de pulmón. La ronquera puede ser un signo de cáncer de la laringe (caja de la voz) o de la tiroides.

5 Si bien los signos y síntomas mencionados anteriormente son los más comunes vistos con cáncer, hay muchos otros que son menos comunes y no se enumeran en este documento. Sin embargo, todos los signos y síntomas de cáncer reconocidos en la técnica están contemplados y abarcados por la presente invención.

10 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una reducción en el tamaño de un tumor. Una reducción en el tamaño de un tumor también puede denominarse "regresión tumoral". Preferiblemente, después del tratamiento, el tamaño del tumor se reduce en un 5% o más en relación con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, el tamaño del tumor se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más; y lo más preferiblemente, se reduce en más del 75% o más. El tamaño de un tumor se puede medir por cualquier medio reproducible de medición. El tamaño de un tumor se puede medir como un diámetro del tumor.

15 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una reducción en el volumen del tumor. Preferiblemente, después del tratamiento, el volumen del tumor se reduce en un 5% o más en relación con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, el volumen del tumor se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más; y lo más preferiblemente, se reduce en más del 75% o más. El volumen del tumor se puede medir mediante cualquier medio de medición reproducible.

20 El tratamiento del cáncer da como resultado una disminución en el número de tumores. Preferiblemente, después del tratamiento, el número de tumores se reduce en un 5% o más en relación con el número antes del tratamiento; más preferiblemente, el número de tumor se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más; y lo más preferiblemente, se reduce en más del 75%. El número de tumores se puede medir mediante cualquier medio de medición reproducible. El número de tumores se puede medir contando tumores visibles a simple vista o con un aumento específico. Preferiblemente, la ampliación específica es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, o 50x.

30 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en el número de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario. Preferiblemente, después del tratamiento, el número de lesiones metastásicas se reduce en un 5% o más en relación con el número antes del tratamiento; más preferiblemente, el número de lesiones metastásicas se reduce en un 10% o más; más preferiblemente, se reduce en un 20% o más; más preferiblemente, se reduce en un 30% o más; más preferiblemente, se reduce en un 40% o más; incluso más preferiblemente, se reduce en un 50% o más; y lo más preferiblemente, se reduce en más del 75%. El número de lesiones metastásicas se puede medir mediante cualquier medio reproducible de medición. El número de lesiones metastásicas se puede medir contando lesiones metastásicas visibles a simple vista o con un aumento específico. Preferiblemente, la ampliación específica es 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, o 50x.

40 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe un portador solo. Preferiblemente, el tiempo promedio de supervivencia se aumenta en más de 30 días; más preferiblemente, en más de 60 días; más preferiblemente, en más de 90 días; y lo más preferiblemente, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. También se puede medir un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

50 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos no tratados. Preferiblemente, el tiempo promedio de supervivencia se aumenta en más de 30 días; más preferiblemente, en más de 60 días; más preferiblemente, en más de 90 días; y lo más preferiblemente, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. También se puede medir un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

55 El tratamiento del cáncer puede dar como resultado un aumento del tiempo promedio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo

farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, el tiempo promedio de supervivencia se aumenta en más de 30 días; más preferiblemente, en más de 60 días; más preferiblemente, en más de 90 días; y lo más preferiblemente, en más de 120 días. Un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. También se puede medir un aumento en el tiempo promedio de supervivencia de una población, por ejemplo, calculando para una población la duración promedio de supervivencia después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe un portador solo. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población no tratada. El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo. Preferiblemente, la tasa de mortalidad disminuye en más del 2%; más preferiblemente, en más del 5%; más preferiblemente, en más del 10%; y lo más preferiblemente, en más del 25%. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población de sujetos tratados se puede medir por cualquier medio reproducible. Una disminución en la tasa de mortalidad de una población se puede medir, por ejemplo, calculando para una población el número promedio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después del inicio del tratamiento con un compuesto activo. También se puede medir una disminución en la tasa de mortalidad de una población, por ejemplo, calculando para una población el número promedio de muertes relacionadas con la enfermedad por unidad de tiempo después de completar una primera ronda de tratamiento con un compuesto activo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en la tasa de crecimiento del tumor. Preferiblemente, después del tratamiento, la tasa de crecimiento del tumor se reduce al menos en un 5% con relación al número anterior al tratamiento; más preferiblemente, la tasa de crecimiento del tumor se reduce al menos en un 10%; más preferiblemente, se reduce al menos en un 20%; más preferiblemente, se reduce al menos en un 30%; más preferiblemente, se reduce al menos en un 40%; más preferiblemente, se reduce al menos en un 50%; incluso más preferiblemente, se reduce al menos en un 50%; y lo más preferiblemente, se reduce al menos en un 75%. La tasa de crecimiento del tumor se puede medir mediante cualquier medio reproducible de medición. La tasa de crecimiento tumoral se puede medir según un cambio en el diámetro del tumor por unidad de tiempo.

El tratamiento del cáncer puede dar como resultado una disminución en el rebrote del tumor. Preferiblemente, después del tratamiento, el rebrote del tumor es menos del 5%; más preferiblemente, el rebrote del tumor es menos del 10%; más preferiblemente, menos del 20%; más preferiblemente, menos del 30%; más preferiblemente, menos del 40%; más preferiblemente, menos del 50%; incluso más preferiblemente, menos del 50%; y lo más preferiblemente, menos del 75%. El rebrote del tumor se puede medir mediante cualquier medio reproducible de medición. El rebrote del tumor se mide, por ejemplo, midiendo un aumento en el diámetro de un tumor después de una reducción previa del tumor que siguió al tratamiento. Una disminución en el rebrote del tumor se indica por la falla de los tumores para volver a ocurrir después de que el tratamiento se haya detenido.

El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una reducción en la tasa de proliferación celular. Preferiblemente, después del tratamiento, la velocidad de proliferación celular se reduce al menos en un 5%; más preferiblemente, en al menos 10%; más preferiblemente, en al menos 20%; más preferiblemente, en al menos 30%; más preferiblemente, en al menos 40%; más preferiblemente, al menos en un 50%; incluso más preferiblemente, al menos en un 50%; y lo más preferiblemente, al menos en un 75%. La tasa de proliferación celular se puede medir mediante cualquier medio reproducible de medición. La velocidad de proliferación celular se mide, por ejemplo, midiendo el número de células divisorias en una muestra de tejido por unidad de tiempo.

El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una reducción en la proporción de células proliferantes. Preferiblemente, después del tratamiento, la proporción de células proliferantes se reduce al menos en un 5%; más preferiblemente, en al menos 10%; más preferiblemente, en al menos 20%; más preferiblemente, en al menos 30%; más preferiblemente, en al menos 40%; más preferiblemente, al menos en un 50%; incluso más preferiblemente, al menos en un 50%; y lo más preferiblemente, al menos en un 75%. La proporción de células proliferantes se puede medir mediante cualquier medio reproducible de medición. Preferiblemente, la proporción de células proliferantes se mide, por ejemplo, cuantificando el número de células divisorias en relación con el número de células no divididas en una muestra de tejido. La proporción de células proliferantes puede ser equivalente al índice mitótico.

El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una disminución en el tamaño de un área o zona de proliferación celular. Preferiblemente, después del tratamiento, el tamaño de un área o zona de proliferación celular se reduce al menos en un 5% en relación con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, se reduce al menos en un 10%; más preferiblemente, se reduce al menos en un 20%; más preferiblemente, se reduce al menos en un 30%; más preferiblemente, se reduce al menos en un 40%; más

preferiblemente, se reduce al menos en un 50%; incluso más preferiblemente, se reduce al menos en un 50%; y lo más preferiblemente, se reduce al menos en un 75%. El tamaño de un área o zona de proliferación celular se puede medir mediante cualquier medio reproducible de medición. El tamaño de un área o zona de proliferación celular se puede medir como un diámetro o ancho de un área o zona de proliferación celular.

5 El tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado una disminución en el número o la proporción de células que tienen una apariencia o morfología anormal. Preferiblemente, después del tratamiento, el número de células que tienen una morfología anormal se reduce al menos en un 5% en relación con su tamaño antes del tratamiento; más preferiblemente, se reduce en al menos 10%; más preferiblemente, se reduce al menos en un 20%; más preferiblemente, se reduce al menos en un 30%; más preferiblemente, se reduce al menos en un 40%; más preferiblemente, se reduce al menos en un 50%; incluso más preferiblemente, se reduce al menos en un 50%; y lo más preferiblemente, se reduce al menos en un 75%. Una apariencia o morfología celular anormal se puede medir mediante cualquier medio reproducible de medición. Se puede medir una morfología celular anormal mediante microscopía, por ejemplo, usando un microscopio de cultivo de tejido invertido. Una morfología celular anormal puede tomar la forma de pleiomorfismo nuclear.

15 Como se usa en este documento, el término "selectivamente" significa que tiende a producirse a una frecuencia más alta en una población que en otra población. Las poblaciones comparadas pueden ser poblaciones celulares. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, actúa selectivamente sobre un cáncer o célula precancerosa pero no sobre una célula normal. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, actúa selectivamente para modular una diana molecular (por ejemplo, una quinasa diana) pero no modula significativamente otra diana molecular (por ejemplo, una quinasa no diana). La divulgación también proporciona un método para inhibir selectivamente la actividad de una enzima, tal como una quinasa. Preferiblemente, un evento ocurre selectivamente en la población A en relación con la población B si ocurre más de dos veces más frecuentemente en la población A en comparación con la población B. Un evento ocurre selectivamente si ocurre más de cinco veces más frecuentemente en la población A. Un evento ocurre selectivamente si ocurre más de diez veces más frecuentemente en la población A; más preferiblemente, más de cincuenta veces; incluso más preferiblemente, más de 100 veces; y lo más preferiblemente, más de 1000 veces más frecuentemente en la población A en comparación con la población B. Por ejemplo, la muerte celular sería la que ocurriría selectivamente en las células cancerosas si ocurriera más del doble de frecuencia en las células cancerosas en comparación con las células normales.

Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede modular la actividad de una diana molecular (por ejemplo, una quinasa diana). La modulación se refiere a estimular o inhibir una actividad de una diana molecular. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, modula la actividad de una diana molecular si estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en al menos 2 veces en relación con la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones, pero que carece solo de la presencia del compuesto. Más preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, modula la actividad de una diana molecular si estimula o inhibe la actividad de la diana molecular en al menos 5 veces, al menos 10 veces, al menos 20 veces, al menos 50 veces, al menos 100 veces en relación con la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones, pero careciendo solo de la presencia del compuesto. La actividad de una diana molecular se puede medir por cualquier medio reproducible. La actividad de una diana molecular se puede medir in vitro o in vivo. Por ejemplo, la actividad de una diana molecular se puede medir in vitro mediante un ensayo de actividad enzimática o un ensayo de unión al ADN, o la actividad de una diana molecular se puede medir in vivo mediante el ensayo de la expresión de un gen indicador.

Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, no modula significativamente la actividad de una diana molecular si la adición del compuesto no estimula o inhibe la actividad del objetivo molecular en más del 10% en relación con la actividad de la diana molecular en las mismas condiciones, pero que carece solo de la presencia del compuesto.

50 Como se usa en este documento, el término "selectivo de isozima" significa inhibición o estimulación preferencial de una primera isoforma de una enzima en comparación con una segunda isoforma de una enzima (por ejemplo, inhibición o estimulación preferencial de una isoenzima quinasa alfa en comparación con una quinasa isoenzima beta). Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, demuestra un diferencial de cuatro veces, preferiblemente un diferencial de diez veces, más preferiblemente un diferencial de cincuenta veces, en la dosificación requerida para lograr un efecto biológico. Preferiblemente, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, demuestra este diferencial a lo largo del intervalo de inhibición, y el diferencial se ejemplifica en la IC_{50} , esto es, una inhibición del 50%, para una diana molecular de interés.

La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, a una célula o a un sujeto que lo necesite puede dar como resultado la modulación (esto es, la estimulación o inhibición) de una actividad de una quinasa de interés.

5 La presente divulgación proporciona métodos para evaluar la actividad biológica de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable. En un método, se puede utilizar un ensayo basado en la actividad enzimática. En un ensayo de actividad enzimática específica, la actividad enzimática es de una quinasa. Como se usa en este documento, "quinasa" se refiere a una clase grande de enzimas que catalizan la transferencia del γ -fosfato de ATP al grupo hidroxilo en la cadena lateral de Ser/Thr o Tyr en proteínas y péptidos y están íntimamente involucrados en el control de diversas funciones celulares importantes, quizás lo más notable: transducción de señal, diferenciación y proliferación. Se estima que hay aproximadamente de 2,000 proteínas quinasas distintas en el cuerpo humano, y aunque cada una de ellas fosforila sustratos particulares de proteínas/péptidos, todos se unen al mismo segundo sustrato ATP en un bolsillo altamente conservado. Aproximadamente el 50% de los productos de oncogén conocidos son proteínas tirosina quinasas (PTK), y su actividad quinasa ha demostrado conducir a la transformación celular. Preferiblemente, la quinasa ensayada es una tirosina quinasa.

Se puede medir un cambio en la actividad enzimática causada por un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en los ensayos descritos. El cambio en la actividad enzimática se puede caracterizar por el cambio en la extensión de la fosforilación de ciertos sustratos. Como se usa en este documento, "fosforilación" se refiere a la adición de grupos fosfato a un sustrato, que incluye proteínas y moléculas orgánicas; y, juega un papel importante en la regulación de las actividades biológicas de las proteínas. Preferiblemente, la fosforilación ensayada y medida implica la adición de grupos fosfato a residuos de tirosina. El sustrato puede ser un péptido o proteína.

En algunos ensayos, se emplean reactivos inmunológicos, por ejemplo, anticuerpos y antígenos. La fluorescencia se puede utilizar en la medición de la actividad enzimática en algunos ensayos. Como se usa en este documento, "fluorescencia" se refiere a un proceso a través del cual una molécula emite un fotón como resultado de la absorción de un fotón entrante de mayor energía por la misma molécula. Métodos específicos para evaluar la actividad biológica de los compuestos descritos se describen en los ejemplos.

Como se usa en este documento, una actividad de c-Met se refiere a cualquier función o actividad biológica que se lleve a cabo por c-Met. Por ejemplo, una función de c-Met incluye la fosforilación de proteínas diana en dirección 3'. Otras funciones de c-Met incluyen autofosforilación, unión de proteínas adaptadoras tales como Gab-1, Grb-2, Shc, SHP2 y c-Cbl, y la activación de transductores de señal tales como Ras, Src, PI3K, PLC- γ , STATs, ERK1 y 2 y FAK

La administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, a una célula o a un sujeto que lo necesite da como resultado una modulación (esto es, estimulación o inhibición) de una actividad de una diana intracelular (por ejemplo, sustrato). Se pueden modular varias dianas intracelulares con los compuestos de la presente invención, que incluyen, pero no se limitan a, proteínas adaptadoras tales como Gab-1, Grb-2, Shc, SHP2 y c-Cbl, y transductores de señal tales como Ras, Src, PI3K, PLC- γ , STATs, ERKS y 2 y FAK.

La activación se refiere a colocar una composición de materia (por ejemplo, proteína o ácido nucleico) en un estado apropiado para llevar a cabo una función biológica deseada. Una composición de materia capaz de ser activada también tiene un estado inactivado. Una composición de materia activada puede tener una función biológica inhibitoria o estimulante, o ambas.

La elevación se refiere a un aumento de la actividad biológica deseada de una composición de materia (por ejemplo, una proteína o un ácido nucleico). La elevación puede ocurrir a través de un aumento en la concentración de una composición de materia.

45 Como se usa en este documento, "una ruta de punto de control del ciclo celular" se refiere a una ruta bioquímica que está implicada en la modulación del punto de control del ciclo celular. Una ruta del punto de control del ciclo celular puede tener efectos estimulantes o inhibidores, o ambos, en una o más funciones que comprenden un punto de control del ciclo celular. Una ruta del punto de control del ciclo celular está compuesta por al menos dos composiciones de materia, preferiblemente proteínas, las cuales contribuyen a la modulación del punto de control del ciclo celular. La ruta del punto de control del ciclo celular se puede activar mediante la activación de uno o más miembros de la ruta del punto de control del ciclo celular. Preferiblemente, una ruta del punto de control del ciclo celular es una ruta de señalización bioquímica.

55 Como se usa en este documento, el "regulador del punto de control del ciclo celular" se refiere a una composición de materia que puede funcionar, al menos en parte, en la modulación del punto de control del ciclo celular. Un regulador del punto de control del ciclo celular puede tener efectos estimulantes o inhibidores, o ambos, en una o más funciones que comprenden un punto de control del ciclo celular. Un regulador del punto de control del ciclo celular puede ser una proteína o no una proteína.

El tratamiento del cáncer o un trastorno proliferativo celular puede dar como resultado la muerte celular, y preferiblemente, la muerte celular da como resultado una disminución de al menos el 10% en el número de células en una población. Más preferiblemente, la muerte celular significa una disminución de al menos 20%; más preferiblemente, una disminución de al menos 30%; más preferiblemente, una disminución de al menos 40%; más preferiblemente, una disminución de al menos 50%; más preferiblemente, una disminución de al menos 75%. El número de células en una población se puede medir por cualquier medio reproducible. Se puede medir un número de células en una población mediante clasificación de células activadas por fluorescencia (FACS), microscopía de inmunofluorescencia y microscopía de luz. Los métodos de medición de la muerte celular son como se muestra en Li et al., Proc Natl Acad Sci U S A. 100(5): 2674-8, 2003. En un aspecto, la muerte celular ocurre por apoptosis.

Preferiblemente, una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, no es significativamente citotóxica para las células normales. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no es significativamente citotóxica para las células normales si la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente eficaz no induce la muerte celular en más del 10% de las células normales. Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto no afecta significativamente la viabilidad de las células normales si la administración del compuesto en una cantidad terapéuticamente eficaz no induce la muerte celular en más del 10% de las células normales. En un aspecto, la muerte celular ocurre por apoptosis.

El contacto de una célula con un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, puede inducir o activar la muerte celular selectivamente en células cancerosas. La administración a un sujeto que lo necesite de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede inducir o activar la muerte celular selectivamente en células cancerosas. El contacto de una célula con un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, puede inducir la muerte celular selectivamente en una o más células afectadas por un trastorno proliferativo celular. Preferiblemente, la administración a un sujeto que lo necesite, de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, induce selectivamente la muerte celular en una o más células afectadas por un trastorno proliferativo celular.

La presente divulgación se refiere a un método para tratar o prevenir el cáncer mediante la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que lo necesite, donde la administración del compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, da como resultado uno o más de los siguientes: acumulación de células en G1 y/o fase S del ciclo celular, citotoxicidad a través de la muerte celular en células cancerosas sin una cantidad significativa de muerte celular en células normales, actividad antitumoral en animales con un índice terapéutico de al menos 2 y activación de un punto de control del ciclo celular. Como se usa en este documento, "índice terapéutico" es la dosis máxima tolerada dividida por la dosis eficaz.

Un experto en el arte se puede referir a textos de referencia generales para descripciones detalladas de técnicas conocidas discutidas en este documento o técnicas equivalentes. Estos textos incluyen Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990). Estos textos, por supuesto, también se pueden hacer referencia al hacer o usar un aspecto de la invención. Como se usa en este documento, la "terapia de combinación" o la "coterapia" incluye la administración de un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, y al menos un segundo agente como parte de un régimen de tratamiento específico destinado a proporcionar el efecto beneficioso de la acción conjunta de estos agentes terapéuticos. El efecto beneficioso de la combinación incluye, pero no se limita a, la acción conjunta farmacocinética o farmacodinámica resultante de la combinación de agentes terapéuticos. La administración de estos agentes terapéuticos en combinación por lo general se lleva a cabo durante un período de tiempo definido (generalmente minutos, horas, días o semanas dependiendo de la combinación seleccionada). La "terapia de combinación" puede ser, pero en general no lo está, destinada a abarcar la administración de dos o más de estos agentes terapéuticos como parte de regímenes de monoterapia separados que dan lugar de manera incidental y arbitraria a las combinaciones de la presente invención.

La "terapia de combinación" pretende incluir la administración de estos agentes terapéuticos de una manera secuencial, en la que cada agente terapéutico se administra en un momento diferente, así como la administración de estos agentes terapéuticos, o al menos dos de los agentes terapéuticos, de una manera sustancialmente simultánea. La administración sustancialmente simultánea se puede llevar a cabo, por ejemplo, administrando al sujeto una única cápsula que tiene una relación fija de cada agente terapéutico o en múltiples cápsulas individuales para cada uno de los agentes terapéuticos. La administración secuencial o sustancialmente simultánea de cada agente terapéutico se puede efectuar mediante cualquier ruta apropiada que incluye, pero no se limita a, rutas

orales, vías intravenosas, rutas intramusculares y absorción directa a través de los tejidos de la membrana mucosa. Los agentes terapéuticos se pueden administrar por la misma ruta o por diferentes rutas. Por ejemplo, un primer agente terapéutico de la combinación seleccionada se puede administrar por inyección intravenosa mientras que los otros agentes terapéuticos de la combinación se pueden administrar por vía oral. Alternativamente, por ejemplo, todos los agentes terapéuticos se pueden administrar por vía oral o todos los agentes terapéuticos se pueden administrar mediante inyección intravenosa. La secuencia en la que se administran los agentes terapéuticos no es estrictamente crítica.

La "terapia combinada" también abarca la administración de los agentes terapéuticos como se describe anteriormente en combinación adicional con otros ingredientes biológicamente activos y terapias no farmacológicas (por ejemplo, cirugía o tratamiento por radiación). Cuando la terapia de combinación comprende además un tratamiento no farmacológico, el tratamiento no farmacológico se puede llevar a cabo en cualquier momento apropiado siempre que se logre un efecto beneficioso a partir de la acción conjunta de la combinación de los agentes terapéuticos y el tratamiento no farmacológico. Por ejemplo, en los casos apropiados, el efecto beneficioso aún se logra cuando el tratamiento no farmacológico se elimina temporalmente de la administración de los agentes terapéuticos, tal vez por días o incluso semanas.

Un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede administrar en combinación con un segundo agente quimioterapéutico. El segundo agente quimioterapéutico (también denominado agente antineoplásico o agente antiproliferativo) puede ser un agente alquilante; un antibiótico; un antimetabolito; un agente desintoxicante; un interferón; un anticuerpo policlonal o monoclonal; un inhibidor de EGFR; un inhibidor de HER2; un inhibidor de histona desacetilasa; una hormona; un inhibidor mitótico; un inhibidor de MTOR; un inhibidor de multiquinasa; un inhibidor de serina/treonina quinasa; un inhibidor de la tirosina quinasa; un inhibidor de VEGF/VEGFR; un derivado de taxano o taxano, un inhibidor de la aromatasa, una antraciclina, un fármaco dirigido a microtúbulos, un fármaco venoso de topoisomerasa, un inhibidor de una diana molecular o enzima (por ejemplo, un inhibidor de quinasa), un fármaco análogo de citidina o cualquier agente quimioterapéutico, antineoplásico o antiproliferativo enumerado en www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp.

Los agentes alquilantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ciclofosfamida (Cytoxan; Neosar); clorambucil (Leukeran); melfalán (Alkeran); carmustina (BiCNU); busulfan (Busulfex); lomustina (CeeNU); dacarbazina (DTICDome); oxaliplatino (Eloxatin); carmustina (Gliadel); ifosfamida (Ifex); mecloretamina (Mustargen); busulfan (Myleran); carboplatino (Paraplatino); cisplatino (CDDP; platinol); temozolomida (Temodar); thiotepa (Thioplex); bendamustina (Treanda); o estreptozocina (Zanosar).

Los antibióticos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, doxorrubicina (Adriamicina); doxorrubicina liposomal (Doxil); mitoxantrona (Novantrone); bleomicina (Blenoxane); daunorrubicina (cerubidina); daunorubicina liposomal (DaunoXome); dactinomomicina (Cosmegen); epirubicina (Ellence); Idarubicina (Idamycin); plicamicina (Mithracin); mitomicina (Mutamycin); pentostatina (Nipent); o valrubicina (Valstar).

Los antimetabolitos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo (Acrucil); capecitabina (Xeloda); hidroxiurea (Hydrea); mercaptopurina (Purinethol); pemetrexed (Alimta); fludarabina (Fludara); nelarabina (Arranon); cladribina (Cladribine Novaplus); clofarabina (Clolar); citarabina (Cytosar-U); decitabina (Dacogen); citarabina liposomal (DepoCyt); hidroxiurea (Droxia); pralatrexato (Folotyn); floxuridina (FUDR); gemcitabina (Gemzar); cladribina (Leustatin); fludarabina (Oforta); metotrexato (MTX; Rheumatrex); metotrexato (Trexall); tioguanina (Tabloid); TS-1 o citarabina (Tarabine PFS).

Los agentes desintoxicantes de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, amifostina (Ethyol) o mesna (Mesnex).

Los interferones de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, interferón alfa-2b (Intron A) o interferón alfa-2a (Roferon-A).

Los anticuerpos policlonales o monoclonales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin); ofatumumab (Arzerra); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituximab); cetuximab (Erbix); Panitumumab (Vectibix); tositumomab/yodo131 tositumomab (Bexxar); alemtuzumab (Campath); ibritumomab (Zevalin; In-111; Y-90 Zevalin); gemtuzumab (Mylotarg); eculizumab (Soliris) ordenosumab.

Los inhibidores de EGFR de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, gefitinib (Iressa); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); erlotinib (Tarceva); Panitumumab (Vectibix); PKI-166; canertinib (CI-1033); Matuzumab (Emd7200) o EKB-569.

Los inhibidores de ejemplo de HER2 incluyen, pero no se limitan a, trastuzumab (Herceptin); lapatinib (Tykerb) o AC-480.

Los inhibidores de histona desacetilasa incluyen, pero no se limitan a, vorinostat (Zolinza).

Las hormonas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tamoxifeno (Soltamox; Nolvadex); raloxifeno (Evista); megestrol (Megace); leuprolida (Lupron; Lupron Depot; Eligard; Viadur); fulvestrant (Faslodex); letrozol (Femara);

triptorelina (Trelstar LA; Trelstar Depot); exemestano (Aromasin); goserelina (Zoladex); bicalutamida (Casodex); anastrozol (Arimidex); fluoximesterona (Androxy; Halotestin); medroxiprogesterona (Provera; Depo-Provera); estramustina (Emcyt); flutamida (Eulexin); toremifeno (Fareston); degarelix (Firmagon); nilutamida (Nilandron); Abarelix (Plenaxis); o testolactona (Teslac).

5 Los inhibidores mitóticos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel (Taxol; Onxol; Abraxane); docetaxel (Taxotere); vincristina (Oncovin; Vincasar PFS); vinblastina (Velban); etopósido (Toposar; Etopophos; VePesid); teniposida (Vumon); ixabepilona (Ixempra); nocodazol; epotilona; vinorelbina (Navelbine); camptotecina (CPT); Irinotecan (Camptosar); topotecan (Hycamtin); amsacrina o lamellarina D (LAM-D).

10 Los inhibidores de MTOR de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, everolimus (Afinitor) o temsirolimus (Torisel); rapamune, ridaforolimus; o AP23573.

Los inhibidores multiquinasas de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); BIBW 2992; E7080; Zd6474; PKC-412; motesanib; o AP24534.

15 Los inhibidores de serina/treonina quinasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, ruboxistaurina; eril/easudil clorhidrato; flavopiridol; seliciclib (CYC202; Roscovitine); SNS-032 (BMS-387032); Pkc412; briostatina; KAI-9803; SF1126; VX-680; And1152; Arry-142886 (AZD-6244); SCIO-469; GW681323; CC-401; CEP-1347 o PD 332991.

20 Los inhibidores de tirosina quinasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, erlotinib (Tarceva); gefitinib (Iressa); imatinib (Gleevec); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); trastuzumab (Herceptin); bevacizumab (Avastin); rituximab (Rituxan); lapatinib (Tykerb); cetuximab (Erbix); panitumumab (Vectibix); everolimus (Afinitor); alemtuzumab (Campath); gemtuzumab (Mylotarg); temsirolimus (Torisel); pazopanib (Votrient); dasatinib (Sprycel); nilotinib (Tasigna); vatalanib (Ptk787; ZK222584); CEP-701; SU5614; MLN518; XL999; VX-322; Azd0530; BMS-354825; SKI-606 CP-690; AG-490; WHI-P154; WHI-P131; AC-220; o AMG888.

Los inhibidores de VEGF/VEGFR de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, bevacizumab (Avastin); sorafenib (Nexavar); sunitinib (Sutent); ranibizumab; pegaptanib; o vandetinib.

25 Los fármacos dirigidos a microtúbulos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel, docetaxel, vincristina, vinblastina, nocodazol, epotilonas y navelbina.

Los fármacos venenosos de topoisomerasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, tenipósido, etopósido, adriamicina, camptotecina, daunorrubicina, dactinomomicina, mitoxantrona, amsacrina, epirubicina e idarrubicina.

Los taxanos ilustrativos o derivados de taxanos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y docetaxol.

30 Los agentes antiproliferativos, antineoplásicos y quimioterapéuticos generales de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, altretamina (Hexalen); isotretinoína (Accutane; Amnesteem; Claravis; Sotret); tretinoína (Vesanoïd); azacitidina (Vidaza); bortezomib (Velcade) asparaginasa (Elspar); levamisol (Ergamisol); mitotano (Lysodren); procarbazona (Matulane); pegaspargase (Oncaspar); denileukin difitox (Ontak); Porfimer (Photofrin); Aldesleukin (Proleukin); lenalidomida (Revlimid); bexaroteno (Targretin); talidomida (Thalomid); temsirolimus (Torisel); trióxido de arsénico (Trisenox); verteporfina (Visudyne); mimosina (leucenol); (tegafur1M -5-cloro-2,4-dihidroxipirimidina0.4M - oxonato de potasio 1 M) o lovastatina.

40 En otro aspecto, el segundo agente quimioterapéutico puede ser una citoquina tal como G-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos). En otro aspecto, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede administrar en combinación con radioterapia. La radioterapia también se puede administrar en combinación con un compuesto de la presente invención y otro agente quimioterapéutico descrito en este documento como parte de una terapia con múltiples agentes. En otro aspecto más, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, análogo o derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede administrar en combinación con combinaciones de quimioterapia estándar tales como, pero no limitadas a, CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo), CAF (ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracilo), AC (adriamicina y ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida), ACT o ATC (adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel), rituximab, Xeloda (capecitabina), cisplatino (CDDP), carboplatino, TS-1 (tegafur, gimestat y otastat potásico en una relación molar de 1:0.4:1), camptotecina 11 (CPT-11, Irinotecan o Camptosar™) o CMFP (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona).

50 En realizaciones preferidas, un compuesto de la presente invención, o una sal, profármaco, metabolito, polimorfo o solvato del mismo farmacéuticamente aceptable, se puede administrar con un inhibidor de una enzima, tal como un receptor o quinasa no receptora. Las quinasas receptoras y no receptoras son, por ejemplo, tirosina quinasas o serina/treonina quinasas. Los inhibidores de quinasa son moléculas pequeñas, ácidos polinucleicos, polipéptidos o anticuerpos.

55 Los inhibidores de quinasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, Bevacizumab (se dirige a VEGF), BIBW 2992 (se dirige a EGFR y Erb2), Cetuximab/Erbix (se dirige a Erb1), Imatinib/Gleevec (se dirige a Bcr-Abl), Trastuzumab (se dirige a Erb2), Gefitinib/Iressa (se dirige a EGFR), Ranibizumab (se dirige a VEGF), Pegaptanib (se dirige a

VEGF), Erlotinib/Tarceva (se dirige a Erb1), Nilotinib (se dirige a Bcr-Abl), Lapatinib (se dirige a Erb1 y Erb2/Her2), GW-572016/lapatinib ditosilato (se dirige a HER2/Erb2), Panitumumab/Vectibix (se dirige a EGFR), Vandetinib (se dirige a RET/VEGFR), E7080 (se dirige a múltiples incluidos RET y VEGFR), Herceptin (se dirige a HER2/Erb2), PKI-166 (se dirige a EGFR), Canertinib/CI-1033 (se dirige a EGFR), Sunitinib/SU-11464/Sutent (se dirige a EGFR y FLT3), Matuzumab/Emd7200 (se dirige a EGFR), EKB-569 (se dirige a EGFR), Zd6474 (se dirige a EGFR y VEGFR), PKC-412 (se dirige a VEGFR y FLT3), Vatalanib/Ptk787/ZK222584 (se dirige a VEGFR), CEP-701 (se dirige a FLT3), SU5614 (se dirige a FLT3), MLN518 (se dirige a FLT3), XL999 (se dirige a FLT3), VX-322 (se dirige a FLT3), Azd0530 (se dirige a SRC), BMS-354825 (se dirige a SRC), SKI-606 (se dirige a SRC), CP-690 (se dirige a JAK), AG-490 (se dirige a JAK), WHI-P154 (se dirige a JAK), WHI-P131 (se dirige a JAK), sorafenib/Nexavar (se dirige a RAF quinasa, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, PDGFR- β , KIT, FLT-3 y RET), Dasatinib/Sprycel (BCR/ABL y Src), AC-220 (se dirige a Flt3), AC-480 (se dirige a todas las proteínas HER, "panHER"), Motesanib difosfato (se dirige a VEGF1-3, PDGFR y c-kit), Denosumab (se dirige a RANKL, inhibe SRC) AMG888 (se dirige a HER3), y AP24534 (se dirige a múltiples incluido Flt3).

Los inhibidores de serina/treonina quinasa de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, Rapamune (se dirige a mTOR/FRAP1), Deforolimus (se dirige a mTOR), Certican/Everolimus (se dirige a mTOR/FRAP1), AP23573 (se dirige a mTOR/FRAP1), Erii/Fasudil clorhidrato (se dirige a RHO), Flavopiridol (se dirige a CDK), Seliciclib/CYC202/Roscovitine (se dirige a CDK), SNS-032BMS-387032 (se dirige a CDK), Ruboxistaurina (se dirige a PKC), Pkc412 (se dirige a PKC), Bryostatin (se dirige a PKC), KAI-9803 (se dirige a PKC), SF1126 (se dirige a PI3K), VX-680 (se dirige a Aurora quinasa), Azd1152 (se dirige a Aurora quinasa), Arry-142886/AZD-6244 (se dirige a MAP/MEK), SCIO-469 (se dirige a MAP/MEK), GW681323 (se dirige a MAP/MEK), CC-401 (se dirige a JNK), CEP-1347 (se dirige a JNK) y PD 332991 (se dirige a CDK).

El compuesto 76 es un inhibidor de polimerización de microtúbulos de moléculas pequeñas nuevo, sintético, biodisponible por vía oral, con penetración muy alta del CNS. El compuesto 76 se muestra en la tabla 1. La eficacia del compuesto 76 como un nuevo agente anticancerígeno se ensaya directamente usando el modelo de ratón de glioma maligno. El compuesto 76 es un inhibidor de la polimerización de tubulina administrado por vía oral que se une a un nuevo sitio en tubulina heterodimérica, y a una nueva conformación del dímero. El compuesto 76 puede inhibir la señalización de Src en tumores. El compuesto 76 se ha evaluado en diversas líneas celulares de tumores cerebrales. En todos los casos, el compuesto 76 inhibió la proliferación con GI50 <55 nM. Cuando se administró por vía oral a ratones a una dosis de 10 mg/kg, la proporción de los niveles de fármaco en el cerebro en comparación con los niveles plasmáticos fue de 0.76, lo que indica una excelente penetración de BBB como en el ejemplo 1.

El compuesto 76 se evaluó en diversas células tumorales cerebrales humanas y de ratón derivadas de glioblastoma multiforme, astrocitoma y meduloblastoma. El compuesto 76 inhibió potentemente el crecimiento de estas células tumorales cerebrales. Cuando se administró a ratones, el compuesto 76 penetró el cerebro en un 76%, con lo que abordó con éxito el primer gran desafío en el descubrimiento de fármacos para el cáncer de cerebro. Los fármacos que se usan para tratar los tumores cerebrales a menudo penetran solo el 20% o menos. En ratones con tumores cerebrales agresivos, el compuesto 76 no solo ralentiza de manera muy significativa la tasa de crecimiento tumoral, sino que también hasta el 60% de los ratones tratados con el fármaco experimentan una regresión completa del tumor y no vuelven a aparecer dentro de su vida normal (aproximadamente de 2 años para ratones). Temodar también ha sido evaluado en este modelo de ratón para su comparación, y no causa una regresión completa del tumor, sino que más bien ralentiza la tasa de crecimiento de los tumores. Además, se observó que los ratones tratados con el compuesto 76 tenían mucho menos edema cerebral que el placebo o los ratones tratados con Temodar.

El compuesto 76 también se evaluó en el modelo de glioma GL261 ortotrópico en ratones singénicos C57BL/6, inmunocompetentes. Los ratones implantados intracerebralmente con 1×10^5 células GL261 tratadas con portador solo (solución salina) tienen un tiempo de supervivencia medio (MeST) de 21 días (intervalo 18-28). Los ratones tratados con el compuesto oral 76 (30 mg/kg, b.i.d.) tienen un MeST de 30.5 días que varía entre 23 y 32 días. Por el contrario, cuando el compuesto 76 se administra oralmente (30 mg/kg, s.i.d.) el MeST aumenta a más de 120 días, con más del 60% del grupo de tratamiento todavía vivo 12 meses después ($p < 0.0001$). Las muestras de estos ratones también mostraron infiltración linfocítica del sitio del tumor. Se realizaron más experimentos usando una versión SCID de ratones C57BL/6 (B6.CB17-Prkdc^{scid}/SzJ), un modelo de ratón de referencia B6, pero está inmunocomprometido. En este modelo SCID, los ratones con tumores intracerebrales GL261 y tratados solo con vehículo tenían una supervivencia similar a la contraparte C57BL/6 inmunocompetente, sin embargo, los ratones tratados con el compuesto 76 ahora solo tenían un MeST de 40 días (intervalo 29-75). Los ratones SCID que sobrevivieron a más de 45 días, todos procedieron a desarrollar gliomas GL261 letales (observados por MRI) poco después de que se discontinuó el fármaco. Los ratones C57BL/6 "curados" en el grupo anterior (inmunocompetentes) también rechazaron posteriormente un segundo desafío de implante de tumor GL261. Estudios moleculares adicionales muestran que el compuesto 76 aumentó la expresión y alteró la localización de survivina intracelular, una molécula que puede ser dirigida por inmunoterapia.

Los resultados de cinco estudios independientes indican que el compuesto 76 ralentiza la tasa de crecimiento del glioma GL261 intracerebral en relación con los grupos de control. Cuando se administra en una dosis única por día (s.i.d.), el compuesto 76 condujo a la regresión completa del tumor en hasta el 60% de los ratones tratados sin

mayor progresión. El rechazo posterior de un segundo tumor en estos ratones es indicativo de memoria inmune. Esta magnitud del efecto antitumoral no se observó en los modelos SCID que llevaron a la posibilidad de que el compuesto 76 pudiera estar involucrado en una respuesta inmune antitumoral.

5 El compuesto 76 ralentiza la tasa de crecimiento del glioma GL261 intracerebral en relación con los grupos de control. Cuando se administró una única dosis por día (s.i.d.) el compuesto 76 condujo a la regresión completa del tumor en hasta el 60% de los ratones tratados sin progresión adicional. Los ratones C57BL/6 supervivientes a largo plazo rechazaron posteriormente un segundo desafío de implante de tumor GL261, consistente con la generación de memoria inmune productiva. Esta magnitud del efecto antitumoral no se observó en los ratones inmunocomprometidos, lo que sugiere que el régimen de dosificación una vez al día con el compuesto 76 permite la
10 generación de una respuesta inmune eficaz que contribuye a la cura a largo plazo.

3. Ejemplos

Ejemplo 1: Penetración en el tejido cerebral

El compuesto 76 muestra la penetración en el tejido cerebral, como se informa en la tabla 4.

15 Tabla 4: Parámetros farmacocinéticos del cerebro y del plasma del compuesto 76 en ratones CD-1 macho después de una Dosis oral única de 10 mg/kg

ID de muestra	Tmax (hr)	Cmax (ng/mL)	AUClast (ng·hr/mL)
Cerebro	1.00	279	656
Plasma	1.00	426	863

Cmax y AUClast del cerebro están en ng/g y ng·hr/g, respectivamente. El compuesto 76 tiene un 76% de penetración cerebral del plasma.

20 Para determinar la capacidad del compuesto 76 para penetrar en el tejido cerebral, los ratones recibieron una única dosis oral de 10 mg/kg. La concentración del compuesto 76 se midió en plasma y en homogeneizados de tejido cerebral. Este análisis indica que el 76% del fármaco que ingresa al plasma se divide en tejido cerebral.

Ejemplo 2: inhibición del crecimiento celular

25 La concentración del fármaco requerida para bloquear el crecimiento de las células netas en un 50% en relación con una muestra de control se mide como el GI₅₀. Los GI₅₀ para varios de los compuestos de la invención se ensayaron como se describe en este documento.

La línea celular HT29 es una línea celular de carcinoma de colon humano estándar NCI. Se obtuvieron células HT-29 de ATCC en el pasaje 125 y se usaron para estudios de inhibición entre el pasaje 126-151. Las células HT29 se cultivaron de manera rutinaria en el medio 5A de McCoy suplementado con suero bovino fetal (1.5% v/v) y L-glutamina (2 mM).

30 El c-Src 3T3 es una línea celular normal NIH 3T3 de fibroblasto de ratón que se ha transfectado con un punto-mutante de c-Src humano en el que la tirosina 527 se ha convertido en una fenilalanina. Esta mutación da como resultado c-Src "constitutivamente activo" porque la fosforilación de la tirosina 527 da como resultado la autoinhibición de Src haciendo que se doble en su propio dominio SH2. Con un Phe allí, esta fosforilación no puede ocurrir y, por lo tanto, no puede producirse inhibición automática. De este modo, el mutante siempre completamente
35 activo Src luego convierte los fibroblastos de ratón normales en células tumorales de rápido crecimiento. Dado que el Src hiperactivo es el principal factor que impulsa el crecimiento en estas células (particularmente cuando se cultiva bajo condiciones de suero de bajo crecimiento), se cree que los compuestos activos para bloquear este crecimiento funcionan bloqueando la señalización de Src (por ejemplo, como inhibidor directo de quinasa Src o como inhibidor actuando en otro lugar en la cascada de señalización de Src). Las células se cultivaron rutinariamente en DMEM
40 suplementado con suero fetal bovino (2.0% v/v), L-glutamina (2 mM) y piruvato de sodio (1 mM).

En el ensayo BrdU para la inhibición del crecimiento celular, la cuantificación de la proliferación celular se basó en la medición de la incorporación de BrdU durante la síntesis de ADN. El kit de ensayo BrdU de ELISA de proliferación celular (colorimétrico) se obtuvo de Roche Applied Science y se realizó según las instrucciones del proveedor.

45 La inhibición del crecimiento se expresó como un GI₅₀ donde el GI₅₀ es la dosis de muestra que inhibe el 50% del crecimiento celular. La inhibición del crecimiento (GI) se determina a partir de la fórmula $GI = (T_0 - T_n \times 100 / T_0 - CON_n)$ donde T₀ es el crecimiento BrdU de las células no tratadas en el momento "0", T_n es el crecimiento BrdU de las células tratadas en el día "n" y CON_n es el crecimiento BrdU control de las células de control en el día "n". El GI₅₀ fue extrapolado y los datos se graficaron usando el software XL-Fit 4.0.

5 Los cultivos en crecimiento activo se tripsinizaron y las células se volvieron a suspender en 190 μ L de medio de cultivo apropiado suplementado con FBS al 1.05% en cada pozo de una placa de cultivo de 96 pozos (1000 células HT-29; 2500 células c-Src 3T3). Para los experimentos de placa de cultivo de 96 pozos, el medio c-Src 3T3 se suplementó con solución reguladora HEPES 10 mM. Se sembraron las células HT-29 en placas de 96 pozos de cultivo de tejido estándar y se sembraron células c-Src 3T3 en placas de 96 pozos recubiertas con Poly-Dlysine (BIOCOAT™). Para aumentar la difusión de CO₂, las placas c-Src 3T3 de 96 pozos se incubaron con sus tapas elevadas en ~ 2 mm usando tapas de goma estériles.

10 Se dejaron unir las placas con 96 pozos sembradas y se dejaron unir durante la noche, por 18-24 horas, ya sea a 37°C y 5% de CO₂ para HT-29 o a 37°C y 10% de CO₂ para c-Src 3T3. Aproximadamente 18-24 horas después de la siembra, se determinó el crecimiento inicial de las células (T₀) para las células no tratadas usando el ensayo BrdU. Las muestras se reconstituyeron en DMSO a 20 mM y las diluciones intermedias se hicieron usando DMEM que contenía FBS al 10%. Las concentraciones finales del ensayo fueron 1.5% para FBS y 0.05% para DMSO. Las muestras se agregaron como alícuotas de 10 μ L por triplicado y las placas se incubaron como antes durante ~72 horas. Se incluyeron controles negativos (vehículo) y positivos (por ejemplo, AZ (KX2-328)). Se ensayaron las placas para BrdU y los datos se analizaron como anteriormente para GI₅₀.

20 Los resultados se muestran en la tabla 5. En esta tabla, los datos se enumeran como % de crecimiento de control, de manera que un número menor a una concentración indicada indica una mayor potencia del compuesto para bloquear el crecimiento de esa línea de células tumorales. Todos los compuestos se prepararon inicialmente como soluciones madre de DMSO 20 mM y luego se diluyeron en solución reguladora para los ensayos de crecimiento tumoral in vitro. NG significa que no hay crecimiento celular más allá del control y T significa que el número de células en los pozos tratados con fármaco fue menor que en el control (esto es, pérdida de células netas). NT indica que la prueba no se realizó. El compuesto AZ (KX2-328) es un inhibidor de la tirosina quinasa competitivo de ATP, como se describe en Plé et al., J. Med. Chem, 47:871-887 (2004).

25 Como se muestra en la tabla 5, se obtuvieron los GI₅₀ para varios compuestos en otras líneas celulares. Estos GI₅₀ se determinaron usando los ensayos estándar de inhibición del crecimiento tumoral, similares a los descritos en detalle para la línea celular HT29 anterior, y las siguientes líneas celulares: líneas celulares de tumor de colon KM12, línea celular de cáncer de pulmón H460 y línea celular de cáncer de pulmón A549 (todas son líneas celulares tumorales estándar NCI).

Tabla 5:

CMPD	Crecimiento HT-29, Media % de control, n = 3			GI ₅₀	Crecimiento c-Src 3T3, Media % de control, n=3		
	5uM	500 nM	50 nM		10 uM	1.0 uM	100 nM
AZ	T	10.0	73.0	99 nM (c-Src 3T3), 794 nM (HT29)	T	T	13.0
1	T	T	83.1	53 nM (c-Src 3T3), 484 nM (HT29) 105 nM (KM12) 280 nM (H460) 330 nM (A549)	T	T	46.3
2	T	T	107.7	349 nM (c-Src 3T3), 877 nM (HT29), 410 nM (KM12) 890 nM (H460) 1.03 uM (A549)	T	T	35.0
4	39.4	93.8	85.9		4.2	45.3	65.7
5	32.3	76.1	87.9		67.1	77.7	94.5
9	33.7	67.6	93.7		12.1	94.5	98.5
3	T	T	124.4		T	T	47.0
10	T	T	80.2		T	T	91.6
16	T	T	101.2		T	T	88.2
6	T	T	29.5		T	T	T
7	T	T	93.3		T	T	101.8
8	T	T	60.4		T	T	81.3

ES 2 645 367 T3

24	T	T	31.6	>200 nM (c-Src 3T3), 680 nM (HT29)	T	T	81.3
13	T	45.1	77.8	>200 nM (c-Src 3T3)	T	T	88.2
12	T	50.3	66.0		T	88.1	89.3
11	14.4	83.7	53.21		39.3	88.4	93.6
14	T	64.0	83.5		T	85.6	94.2
15	T	93.2	164.7		T	71.0	91.4
17	86.2	132.0	111.2		73.1	86.5	90.4
18	23.7	118.1	127.2		55.8	96.2	95.5
19	T	87.2	114.1	3,730 nM (Src 3T3)	T	T	94.6
20	60.8	106.9	105.6		93.2	97.3	96.6
21	NG	95.7	91.0		T	90.0	96.0
22	T	T	85.0	207 nM (c-Src 3T3), 215 nM (HT29)	T	54.2	97.6
23	43.7	73.2	65.4		55.7	87.3	92.2
25	T	T	101	269 nM (c-Src 3T3), 338 nM (HT29)	T	T	96.0
26	NT	NT	NT		9.0	95.4	101.3
27	NT	NT	NT		82.7	91.4	92.2
28	T	T	T	34 nM (c-Src 3T3), 45 nM (HT29)	T	T	T
54	T	T	91		T	T	106.0
76	T	T	T	11 nM (c-Src 3T3), 10 nM (HT29)	T	T	T
78	T	T	86	56 nM (c-Src 3T3), 56 nM (HT29)	T	T	101
79	T	67	92		100	70	92
82	T	80	105		T	81	92
40	T	T	88	133 nM (c-Src 3T3), 93 nM (HT29)	T	T	88
75	T	54	89		T	83	103
41	T	6	64		T	T	102
29	T	70	107		27	101	99
55	T	72	87		T	101	100
77	81	93	112		106	105	104
81	16	33	98		16	72	75
80	T	T	T	58 nM (c-Src 3T3); 67nM (HT-29)	T	T	T
72	T	T	64	96 nM (c-Src 3T3); 639 nM (HT-29)	T	T	97
115	T	57	74		T	84	110

ES 2 645 367 T3

36	T	T	99	206 nM (c-Src 3T3); 354 nM (HT-29)	T	T	T
74	T	93	96	>1,600 nM (c-Src 3T3); >400 nM (HT-29)	T	T	T
38	T	T	T	118 nM (c-Src 3T3); 111 nM (HT-29)	T	T	T
31	T	61	88		48	107	122
70	T	88	89		T	104	106
30	T	50	100		T	119	124
33	T	T	58	914 nM (c-Src 3T3); 375 nM (HT-29)	T	T	116
68	50	97	80		103	114	117
116				327 nM (c-Src 3T3); 248 nM (HT-29)			
64				1,430 nM (c-Src 3T3); inactivo (HT-29)			
83				232 nM (c-Src 3T3)			
37				897 nM (c-Src 3T3); inactivo (HT-29)			
38				Inactivo (c-Src 3T3); 1,860 nM (HT-29)			
66				>1,600 nM (c-Src 3T3); 906 nM (HT-29)			
60				Inactivo (c-Src 3T3); inactivo (HT-29)			
135				inactivo (c-Src 3T3); inactivo (HT-29)			
114				797 nM (c-Src 3T3); 868 nM (HT-29)			
134				13 nM (c-Src 3T3); 23 nM (HT-29)			
133				13 nM (c-Src 3T3); 21 nM (HT-29)			
136				24 nM (c-Src 3T3); 52 nM (HT-29)			
137				13 nM (c-Src 3T3); 26 nM (HT-29)			
NG = Sin crecimiento, inhibición total del crecimiento; T = Efecto citotóxico en las células, crecimiento negativo; NT = no probado							

La tabla 6 muestra la inhibición del compuesto 134 y el compuesto 76 en líneas celulares de tumor cerebral. Estos GI₅₀ se determinaron usando ensayos estándar de inhibición del crecimiento tumoral.

Tabla 6. GI₅₀ del compuesto 76, compuesto 134 y Dasatinib en líneas celulares de tumor cerebral:

Línea celular	IC50 Compuesto 76	IC50 Compuesto 134	IC50 Dasatinib	Organismo	Enfermedad	Morfología	Tumorigénico
Daoy	54.9 nM	13.6 nM	2927 nM	Humano	Meduloblastoma cerebelar desmoplásico	Poligonal	Sí
SK-N-MC	0.13 nM	5.8 nM	5114 nM	Humano	Neuroepitelioma	Epitelial	Sí
SW1088	22.1 nM	76.1 nM	897.3 nM	Humano	Astrocitoma	Fibroblasto	Sí

LN-18	2.9 nM	14.5 nM	565.3 nM	Humano	Glioblastoma; glioma	Epitelial	Sí
SK-N-FI	0.46 nM	1.7 nM	12.6 nM	Humano	Neuroblastoma	Epitelial	Sí
U87	9.7 nM	33.1 nM	1586 nM	Humano	Glioblastoma; astrocitoma	Epitelial	Sí
GL261	8.8 nM	13.7 nM	17.7 nM	Ratón	Glioblastoma	Epitelial	Sí

Ejemplo 3: Exposición al plasma y al cerebro

- 5 Los compuestos de la invención demuestran buena exposición de plasma/cerebro. Por ejemplo, la exposición al plasma y al cerebro del compuesto 134 (también denominado como compuesto 134 y compuesto 134) y compuesto 76 (también denominado compuesto 76) se describen a continuación. Las concentraciones plasmáticas se midieron en ratones después de la administración oral. Todas las dosis se formularon en agua purificada. Cuatro grupos de ratones CD-1 macho se dosificaron después de una noche de ayuno y se alimentaron 4 horas después de la dosis. La dosificación fue la siguiente:

Número de grupo	Ruta	Compuesto	Dosis (mg/kg)*	Dosis Vol. (mL/kg)
1	PO	Compuesto 134 Mesilato	10	10
2	PO	Compuesto 134 Mesilato	50	10
3	PO	Compuesto 76 2HCl	10	10
4	PO	Compuesto 76 2HCl	50	10

* Nota: las dosis administradas fueron mg de base libre/kg

- 10 La proteína se precipitó con 0.25 mL de acetonitrilo para el plasma, 0.25 mL para el cerebro. Después de la centrifugación, el sobrenadante se inyectó directamente en un sistema LC/MS. El límite de cuantificación fue de 1 ng/mL usando una alícuota de 50 µL para plasma y una alícuota de 50 µL para el cerebro. La curva estándar fue de 1 a 1,000 ng/mL tanto para el plasma como para el cerebro.

Las condiciones de HPLC fueron las siguientes:

Sistema HPLC:	Sistema Shimadzu SCL-10
Columna analítica:	Columna Aquasil C18 5 µm 100x2 mm.
Temperatura de la columna:	Temperatura ambiente
Temperatura del muestreador automático:	Temperatura ambiente
Fase móvil A)	Formiato de amonio 10 mM en agua (pH 4)
B)	Acetonitrilo.
Velocidad de flujo:	0.6 mL/min
Volumen de inyección:	2 µL

15

Gradiente:

Tiempo (minuto)	0.0	1.6	2.6	3.8	3.9	4.1	4.4	4.6	4.65	7.0
% B	20	20	65	65	20	20	95	95	20	Parada

Las condiciones de espectrometría de masas fueron las siguientes:

ES 2 645 367 T3

Instrumento: ABI Sciex API 4000
 Modo: ESI +
 Experimento: MRM (monitoreo de reacción múltiple)
 Transiciones: Compuesto 134: m/z 432.4 → 114.2 (Rt = 3,11 minuto)
 Compuesto 76: m/z 406,1 → 253.2 (Rt = 3.33 minuto)

Las tablas 7-10 a continuación muestran concentraciones en plasma y cerebro después de la administración de una única dosis oral del compuesto 76 a 10 mg/kg y 50 mg/kg.

5 Tabla 7. Concentraciones (ng/mL) en plasma del compuesto 76 en ratones CD-1 macho después de una dosis PO única de 10 mg/kg (Grupo 3)

Tiempo (hr)	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Media	SD	% CV
0	BLQ	BLQ	BLQ	0.00	0.00	NA
0.5	65.93	217.56	159.53	147.67	76.51	51.81
1	284.09	596.31	398.35	426.25	157.97	37.06
2	153.07	118.96	342.45	204.83	120.40	58.78
5	2.63	64.15	53.18	39.99	32.81	82.05

NA: no se aplica

BLQ: por debajo del límite de cuantificación (1 ng/mL)

BLQ = 0 cuando se calcula la media, SD y % CV

Tabla 8. Concentraciones (ng/g) en cerebro del compuesto 76 en ratones CD-1 macho después de una única dosis PO de 10 mg/kg (Grupo 3)

Tiempo (hr)	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Media	SD	% CV
0	BLQ	BLQ	BLQ	0.00	0.00	NA
0.5	43.98	138.55	116.84	99.79	49.54	49.64
1	227.97	334.71	273.32	278.67	53.57	19.22
2	109.78	78.76	336.07	174.87	140.46	80.32
5	BLQ	47.45	47.85	31.77	27.51	86.59

10 Tabla 9. Concentraciones (ng/mL) en plasma del compuesto 76 en ratones CD-1 macho después de una dosis PO única de 50 mg/kg (Grupo 4)

Tiempo (hr)	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Media	SD	% CV
0	BLQ	BLQ	BLQ	0.00	0.00	NA
0.5	1488.55	2316.91	1587.18	1797.54	452.48	25.17
1	1805.19	969.48	3635.91	2136.86	1363.81	63.82
2	475.13	1710.13	1709.02	1298.09	712.70	54.90
5	138.53	252.81	298.99	230.11	82.60	35.90

Tabla 10. Concentraciones (ng/g) en cerebro del compuesto 76 en ratones CD-1 macho después de una única dosis PO de 50 mg/kg (Grupo 4)

Tiempo (hr)	Grupo A	Grupo B	Grupo C	Media	SD	% CV
0	BLQ	BLQ	BLQ	0.00	0.00	NA
0.5	960.08	2124.87	1051.16	1378.70	647.80	46.99
1	850.96	1888.05	548.55	1095.85	702.53	64.11
2	413.89	985.90	874.17	757.99	303.19	40.00
5	121.56	260.41	238.66	206.88	74.68	36.10

5 Los parámetros farmacocinéticos del cerebro y del plasma del compuesto 76 en ratones después de una sola dosis de 10 mg/kg (Grupo 3) son los siguientes:

ID de muestra	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUClast (ng·hr/mL)
Cerebro	1.00	279	656
Plasma	1.00	426	863

Nota: Cmax y AUClast de cerebro están en ng/g y ng·hr/g, respectivamente.

La proporción de AUClast cerebro/AUClast plasma es 0.76.

Los parámetros farmacocinéticos del cerebro y el plasma del compuesto 76 en ratones después de una dosis única de 50 mg/kg (Grupo 4) son los siguientes:

ID de muestra	T _{max} (hr)	C _{max} (ng/mL)	AUClast (ng·hr/mL)
Cerebro	0.5	1379	3338
Plasma	1.00	2137	5443

Nota: Cmax y AUClast de cerebro están en ng/g y ng·hr/g, respectivamente.

10

La proporción AUClast cerebro/AUClast plasma es 0.61.

Ejemplo 4: estudios de supervivencia de glioma

15 Se realizó un estudio de xenoinjerto de tumor cerebral en ratón, comparando el compuesto 76 y el compuesto 134 (compuesto 134) con Temodar®. Los estudios se realizaron en ratones C57BL/6. Las células de glioma GL261 (1 x 10⁵ en 5 µL de DMEM) fueron implantadas en coordenadas intracraneales: bregma, lateral 2.0 mm, anterior 1.2 mm, 3.0 mm de profundidad dura. El tratamiento se inició 3 días después de la implantación. Los grupos fueron los siguientes (todas las dosis en 100 ml de H₂O):

Vehículo (H ₂ O)	
Compuesto 134 2.5 mg/kg	oral dos veces al día
Compuesto 134 5 mg/kg	oral dos veces al día
Compuesto 76 15 mg/kg	oral dos veces al día
Compuesto 76 30 mg/kg	oral dos veces al día
Temodar® 5 mg/kg	oral una vez por semana

La tabla 11 a continuación muestra un resumen de los resultados. La mediana del intervalo de supervivencia y los resultados de las pruebas estadísticas log-rank (Mantel-Cox) que comparan las distribuciones de supervivencia de

las muestras. El compuesto 76 mostró los mejores resultados cuando se administró por vía oral a 15 mg/kg/dosis dos veces al día separadas 7 horas.

Tabla 11

	Vehículo	Compuesto 134 2.5mg/kg oral dos veces al día	Compuesto 134 5mg/kg oral dos veces al día	Compuesto 76 15 mg/kg oral dos veces al día	Compuesto 76 30 mg/kg oral dos veces al día	Temodar® 5mg/kg una vez a la semana xl oral
Mediana del intervalo de supervivencia:	22 21-25	25 22-36	23 22-29	30.5 25-34	29 23-32	29 26-29
Prueba (Mantel-Cox) Log-Rank						
vs. Vehículo		P=0.1062	P=0.1762	P=0.0106	P=0.0425	P=0.0017
vs. Temodar	P=0.0017	P=0.3649	P=0.1366	P=0.2396	P=0.5237	
vs. Compuesto 134 2.5 mg/kg				P=0.7559	P=0.6530	P=0.8901
vs. Compuesto 134 5mg/kg				P=0.0605	P=0.1166	P=0.1366

- 5 Las figuras 2A-F muestran la ganancia de peso en cada uno de los ratones C57BL/6 en los diferentes grupos de tratamiento. El peso promedio en el punto final para cada uno de los grupos de tratamiento se muestra a continuación en la tabla 12. La figura 3 es un gráfico que muestra los pesos promedio durante un período de 40 días para cada uno de los grupos de tratamiento.

Tabla 12

Peso promedio en el punto final

Vehículo =	19.2g
Compuesto 76 15 mg/kg =	16.9 g
Compuesto 76 30 mg/kg =	15.0 g
Compuesto 134 2.5 mg/kg =	16.0 g
Compuesto 134 5 mg/kg =	14.3 g
Temodar® 5 mg/kg =	13.3 g

- 10 Ejemplo 5. Evaluación en el modelo de glioma GL261 ortotrópico

El compuesto 76 se evaluó en el modelo de glioma GL261 ortotrópico en ratones C57BL/6 singeneicos, inmunocompetente. El compuesto 76 se muestra en la tabla 1. Los ratones implantados intracerebralmente con 1×10^5 células GL261 tratadas con portador solo (solución salina) tienen un tiempo de supervivencia medio (MeST) de 21 días (intervalo 18-28). Los ratones tratados con el compuesto 76 oral (30 mg/kg, b.i.d.) tienen un MeST de 30.5 días que varía entre 23 y 32 días. Por el contrario, cuando el compuesto 76 se administra oralmente (30 mg/kg, s.i.d.) el MeST aumenta a más de 120 días, con más del 60% del grupo de tratamiento todavía vivo 12 meses después ($p < 0.0001$). Las muestras de estos ratones también mostraron infiltración linfocítica del sitio del tumor. Se realizaron más experimentos usando una versión SCID de ratones C57BL/6 (B6.CB17-Prkdc^{scid}/SzJ), un modelo de ratón de referencia B6, pero está inmunocomprometido. En este modelo SCID, los ratones con tumores intracerebrales GL261 y tratados solo con portador tenían una supervivencia similar a la contraparte C57BL/6 inmunocompetente, sin embargo, los ratones tratados con el compuesto 76 ahora solo tenían un MeST de 40 días (intervalo 29-75). Los ratones SCID que sobrevivieron a más de 45 días, todos procedieron a desarrollar gliomas GL261 letales (observados por MRI) poco después de que se discontinuó el fármaco. Los ratones C57BL/6

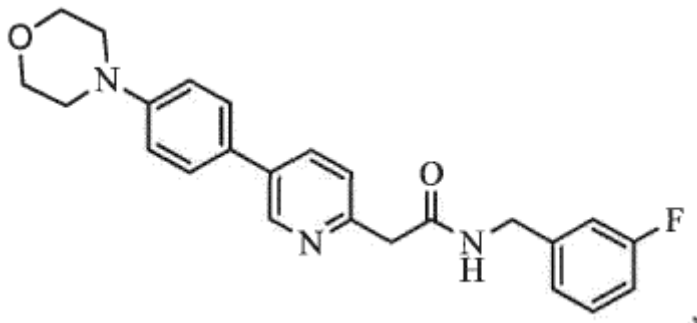
"curados" en el grupo anterior (inmunocompetentes) también rechazaron posteriormente un segundo desafío de implante de tumor GL261. Estudios moleculares adicionales muestran que el compuesto 76 aumentó la expresión y alteró la localización de survivina intracelular, una molécula que puede ser dirigida por inmunoterapia.

5 Los resultados de cinco estudios independientes indican que el compuesto 76 ralentiza la tasa de crecimiento del glioma GL261 intracerebral en relación con los grupos de control. Cuando se administra en una dosis única por día (s.i.d.), el compuesto 76 condujo a la regresión completa del tumor en hasta el 60% de los ratones tratados sin mayor progresión. El rechazo posterior de un segundo tumor en estos ratones es indicativo de memoria inmune. Esta magnitud del efecto antitumoral no se observó en los modelos SCID que llevaron a la posibilidad de que el compuesto 76 pudiera estar involucrado en una respuesta inmune antitumoral.

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto

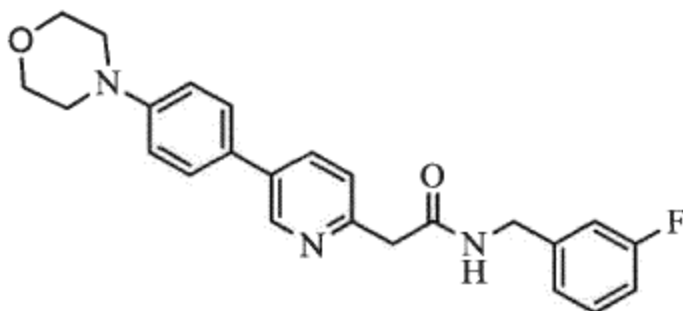


5 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que el compuesto está presente en una cantidad desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg en la composición.

2. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica está formulada para administración oral, intravenosa, intramuscular o subcutánea, preferiblemente para administración oral.

10 3. La composición farmacéutica de la reivindicación 1, en la que el compuesto está presente en una cantidad desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, preferiblemente en una cantidad de aproximadamente 250 mg.

4. Un compuesto



15 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo celular en un sujeto, en el que el compuesto está presente en una cantidad desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg y se administra una vez por un período de 24 horas.

5. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en el que el compuesto está presente en una cantidad desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, preferiblemente aproximadamente 250 mg.

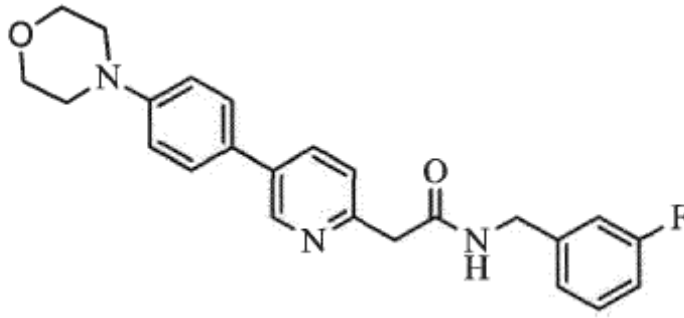
6. El compuesto para el uso de la reivindicación 4, en el que el tratamiento produce memoria inmunológica en el sujeto, preferiblemente en el que el tratamiento produce células B de memoria o células T en el sujeto.

20 7. El compuesto para el uso de cualquiera de las reivindicaciones 4-6, en el que el trastorno proliferativo celular es un cáncer, preferiblemente cáncer de cerebro; o un tumor hematológico o maligno; o un tumor sólido (o tumores), preferiblemente en el que el tumor sólido (o tumores) es un glioblastoma, oligodendroglioma, astrocitoma o meduloblastoma.

25 8. El compuesto para el uso de la reivindicación 7, en el que el tratamiento del cáncer comprende una reducción en el tamaño del tumor o una reducción de la invasión de células cancerosas metastásicas.

9. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 4-8, en el que el tratamiento comprende además un segundo agente antiproliferativo o radioterapia.

10. Un compuesto



o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en la prevención de la recurrencia de un trastorno proliferativo celular en un sujeto previamente diagnosticado con un trastorno proliferativo celular en el que el compuesto está presente en una cantidad desde aproximadamente 100 mg a aproximadamente 400 mg,

- 5 11. El compuesto para el uso de la reivindicación 10, en el que el compuesto está presente en una cantidad desde aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg, preferiblemente aproximadamente 250 mg, en la que opcionalmente el compuesto se administra una vez por período de 24 horas.
- 10 12. El compuesto para el uso de la reivindicación 10 u 11, en el que el sujeto se trató previamente para el trastorno de proliferación celular, preferiblemente en el que el sujeto estaba en remisión después del tratamiento para el trastorno de proliferación celular.
13. El compuesto para el uso de la reivindicación 10, en el que el tratamiento previo produce memoria inmunológica en el sujeto, preferiblemente en el que el tratamiento produce células B de memoria o células T en el sujeto.
- 15 14. El compuesto para el uso de una cualquiera de las reivindicaciones 10-13, en el que el trastorno proliferativo celular es un cáncer, preferiblemente cáncer de cerebro; o un tumor hematológico o maligno; o un tumor sólido (o tumores), preferiblemente un glioblastoma, oligodendroglioma, astrocitoma o meduloblastoma. 27596204v.3

Figura 1

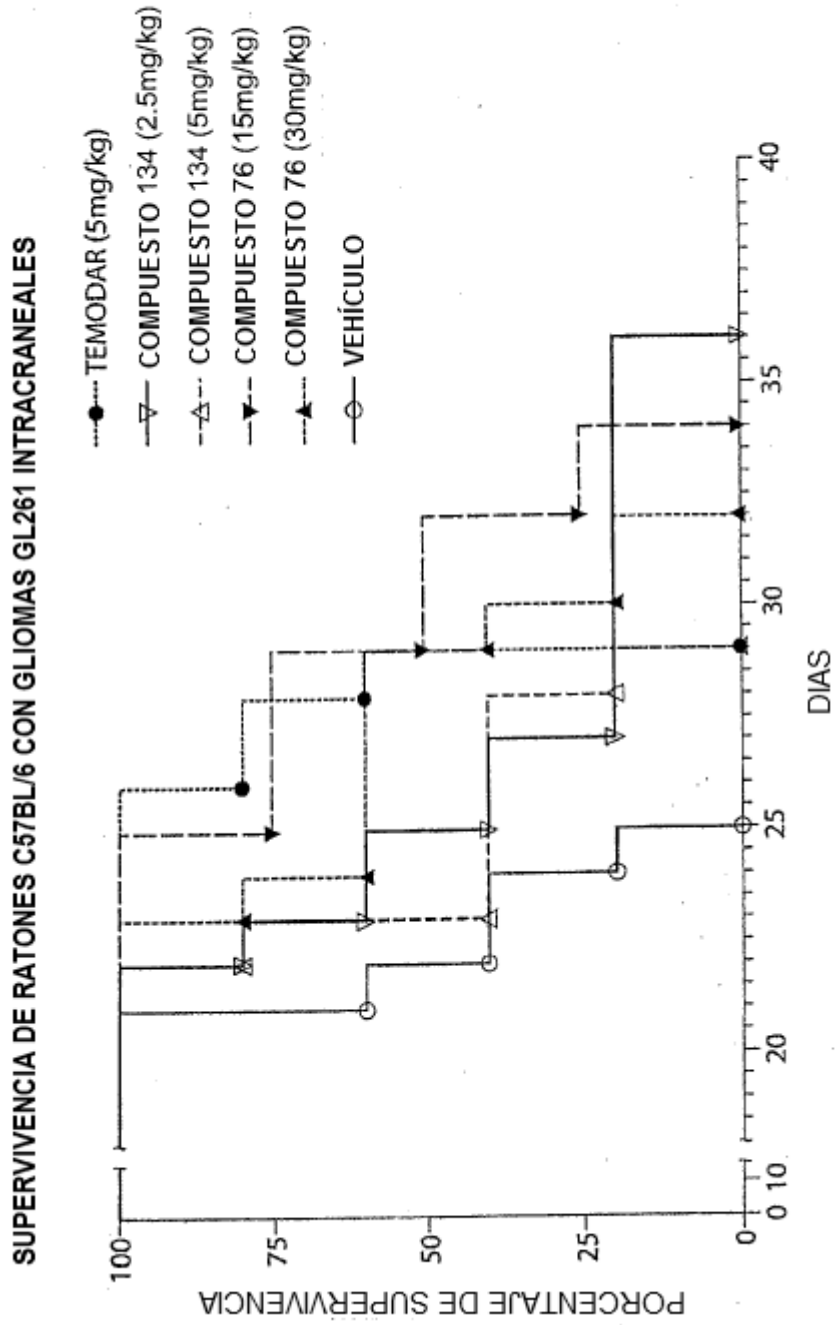


Figura 2A

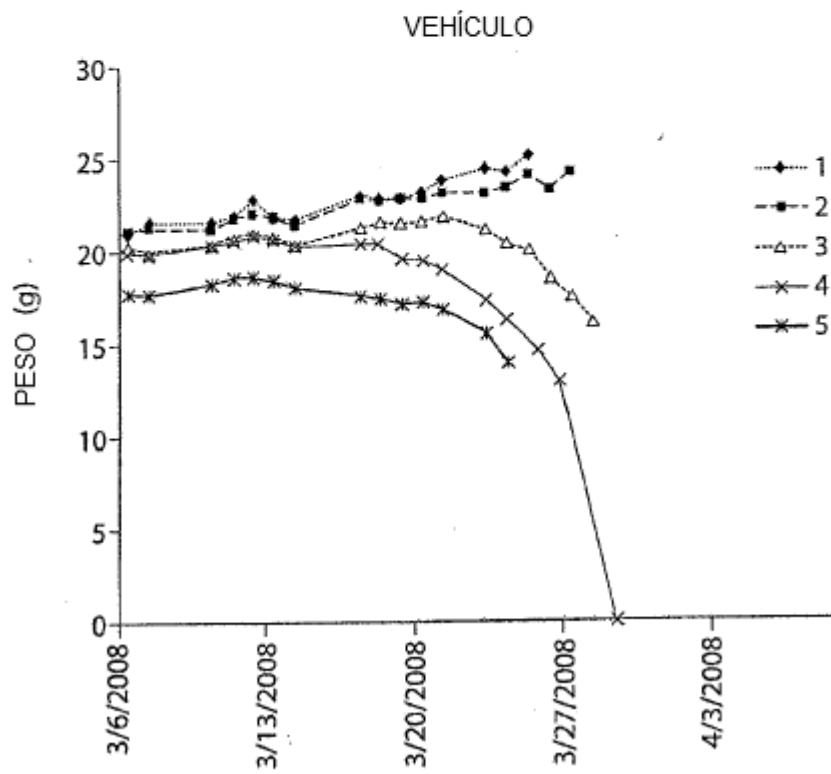


Figura 2B

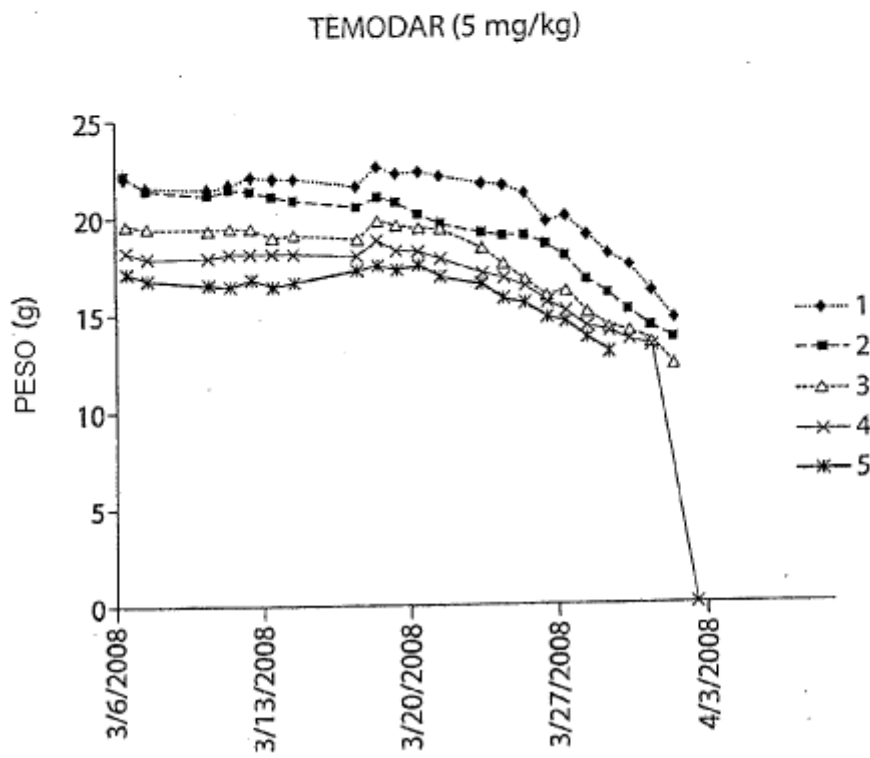


Figura 2C

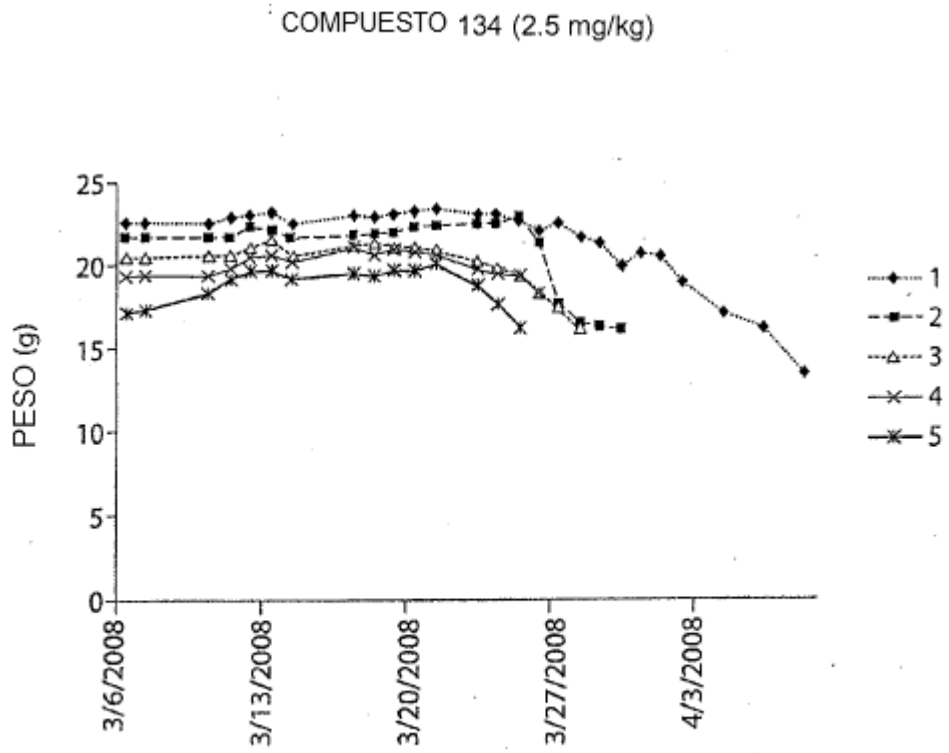


Figura 2D

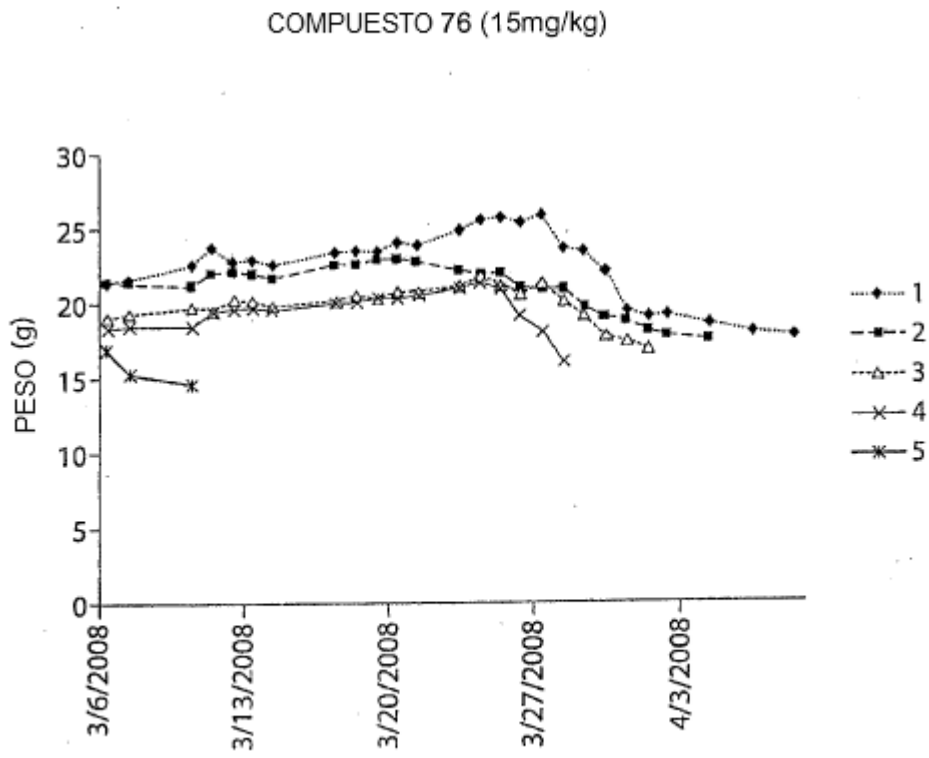


Figura 2E

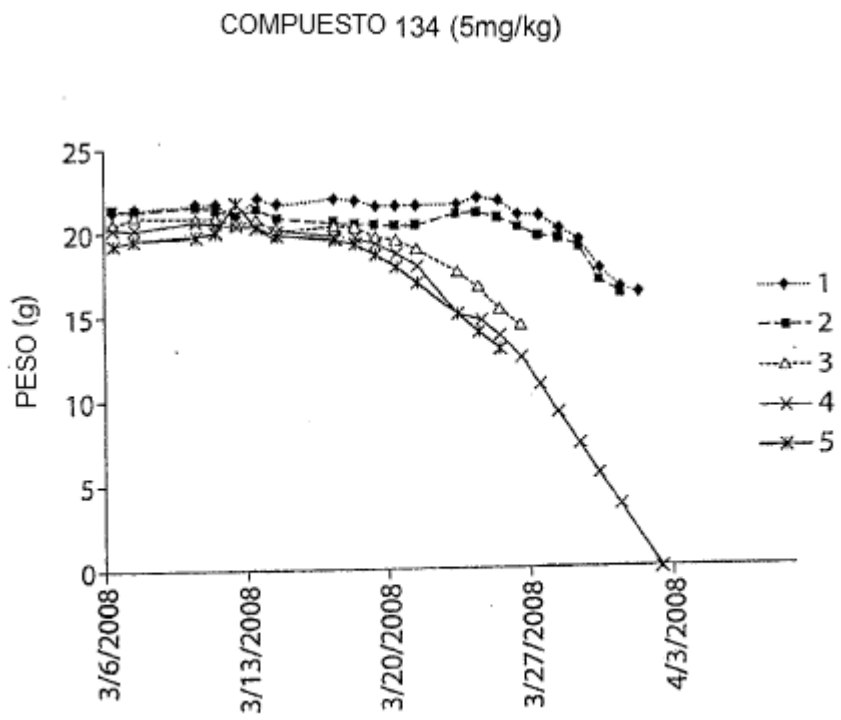


Figura 2F

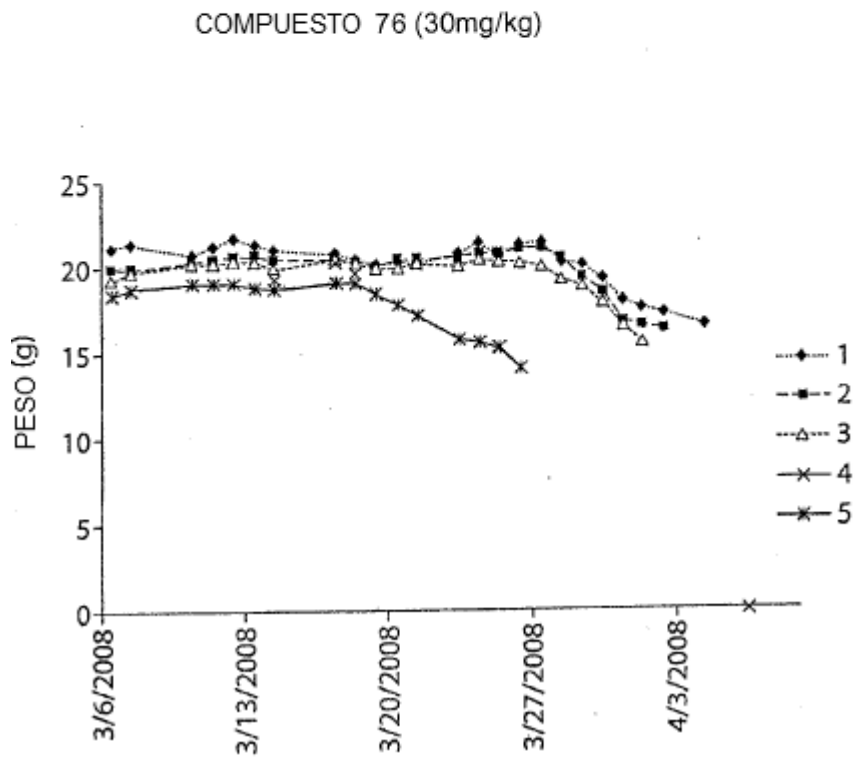
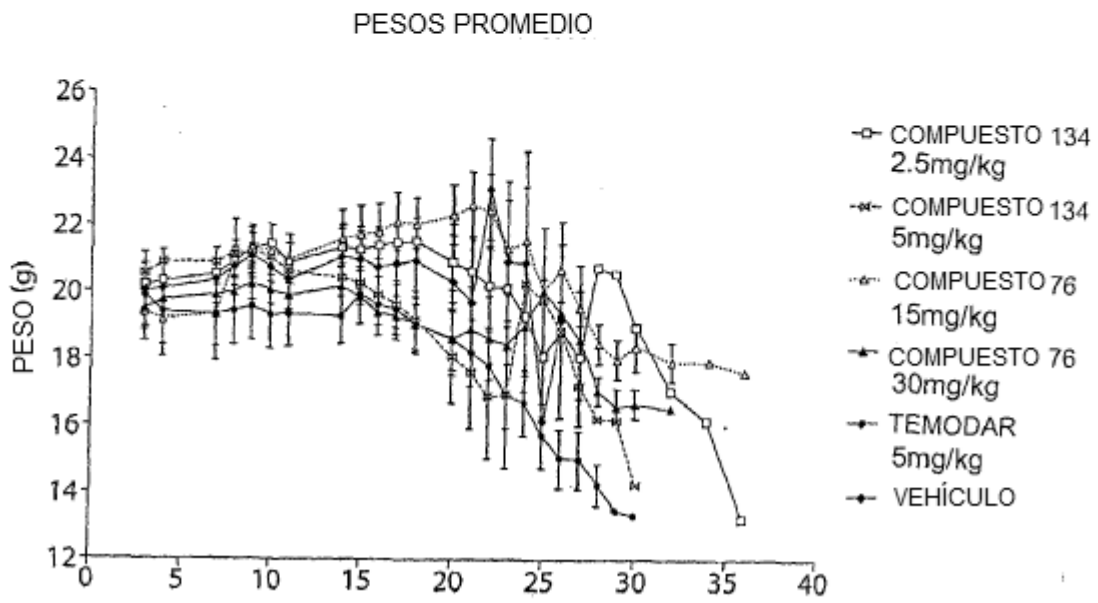


Figura 3



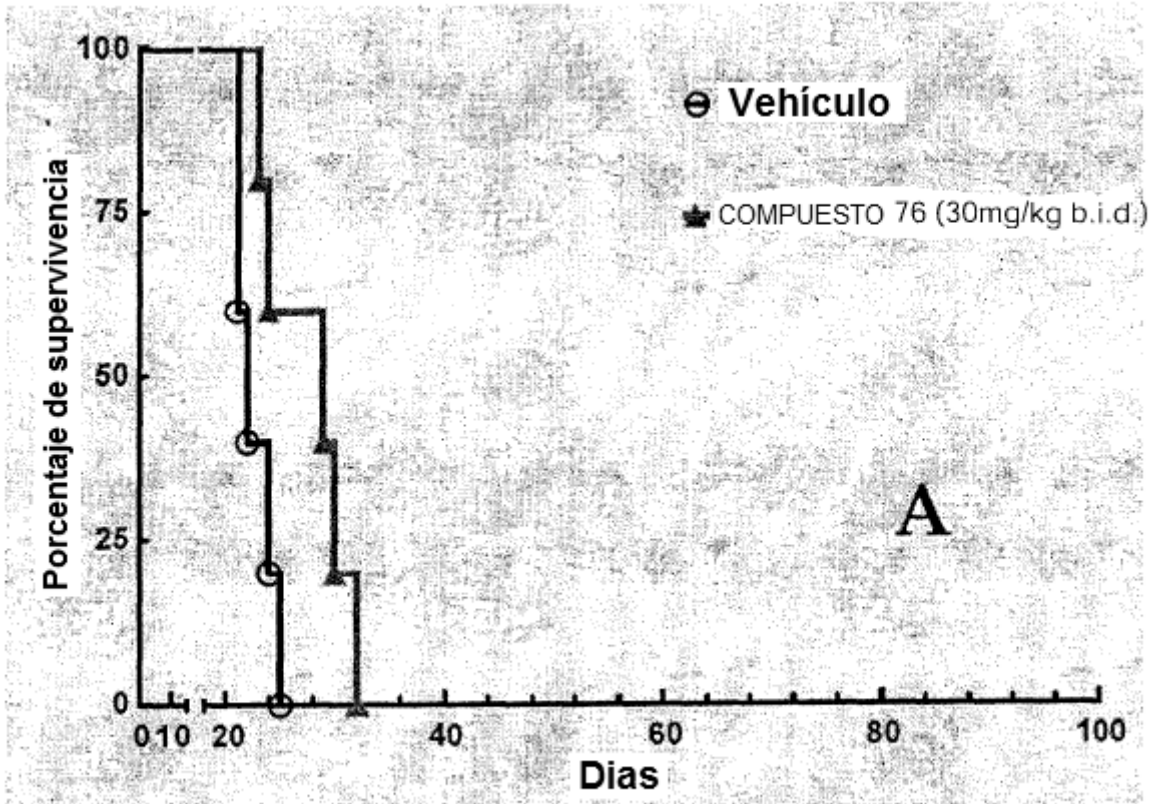


Figura 4A

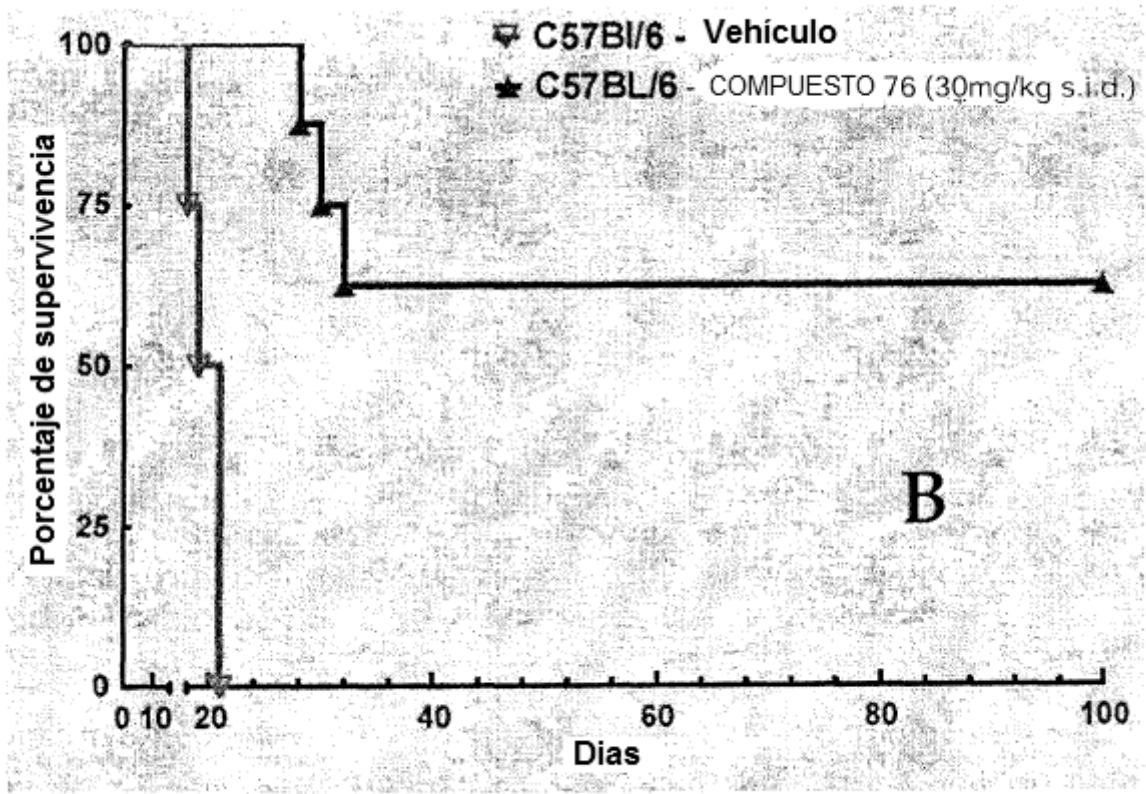


Figura 4B

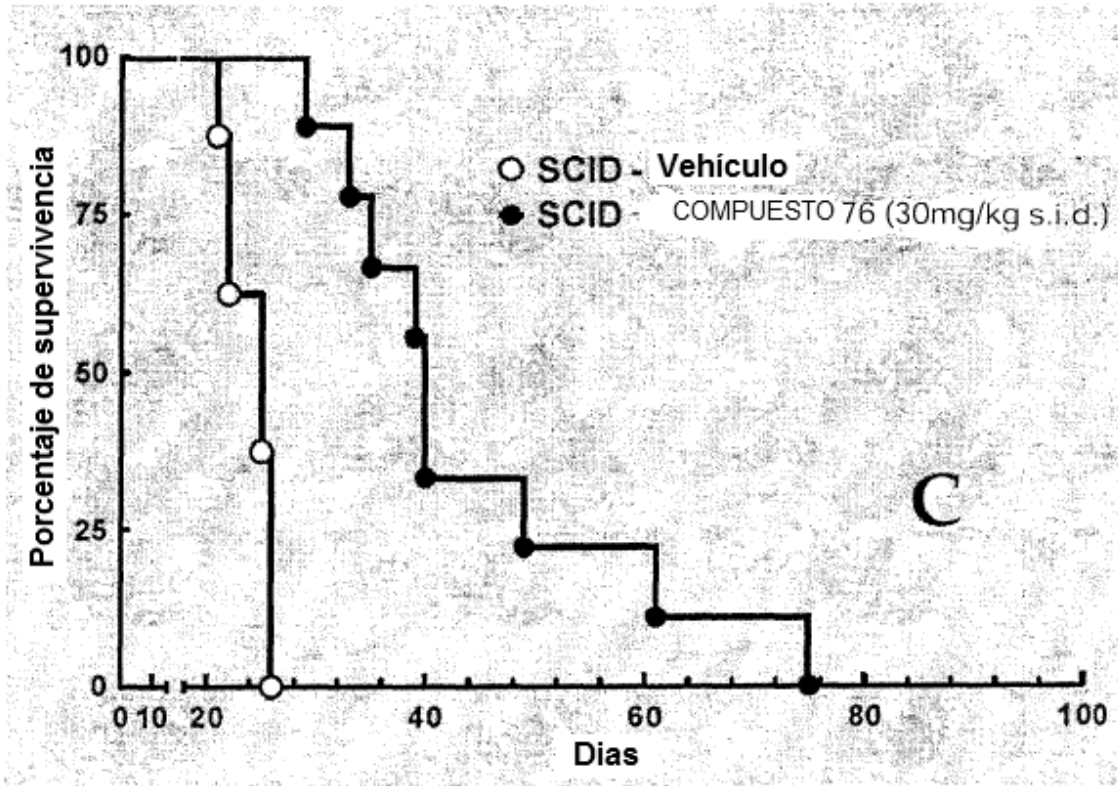


Figura 4C

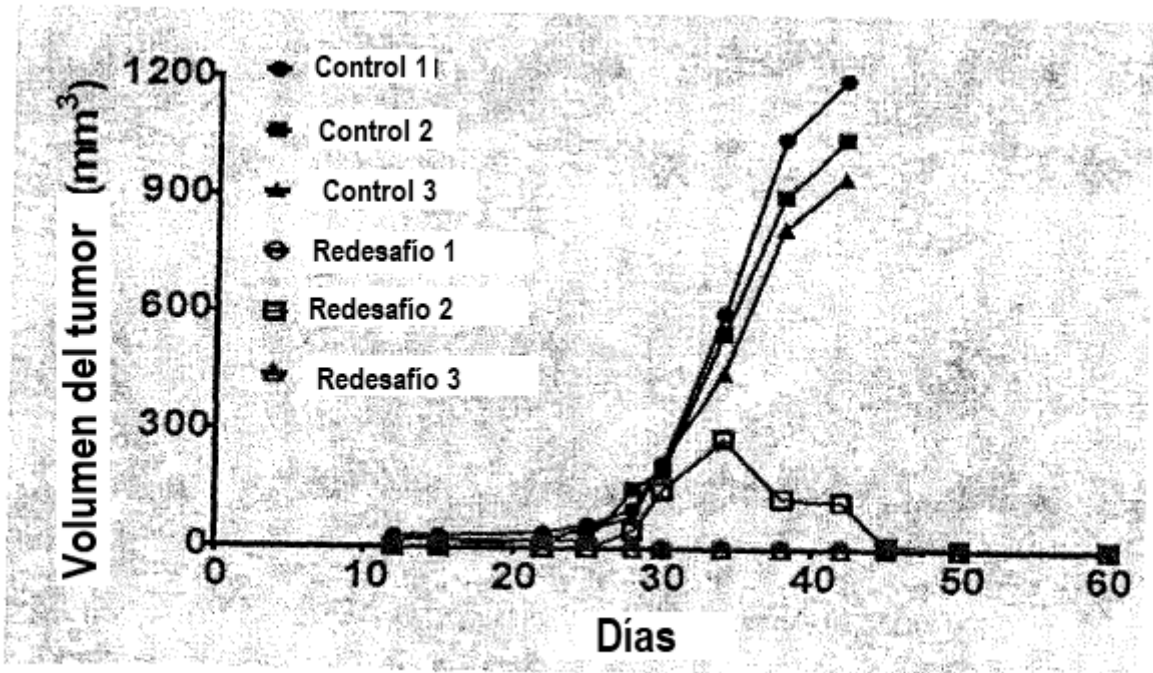


Figura 5

5

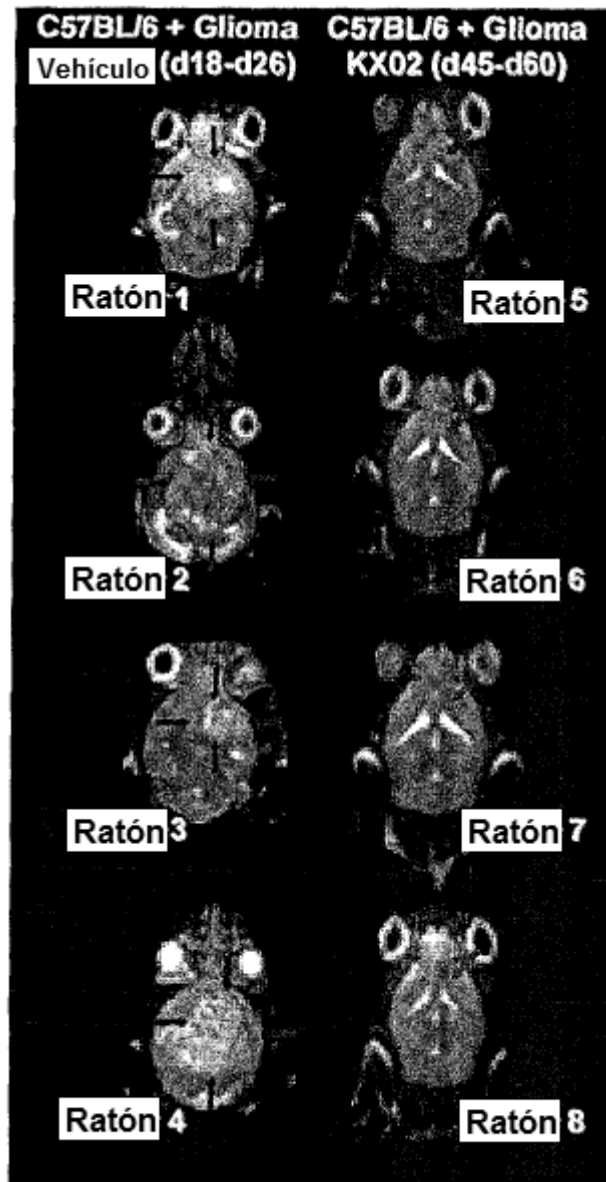


Figura 6A

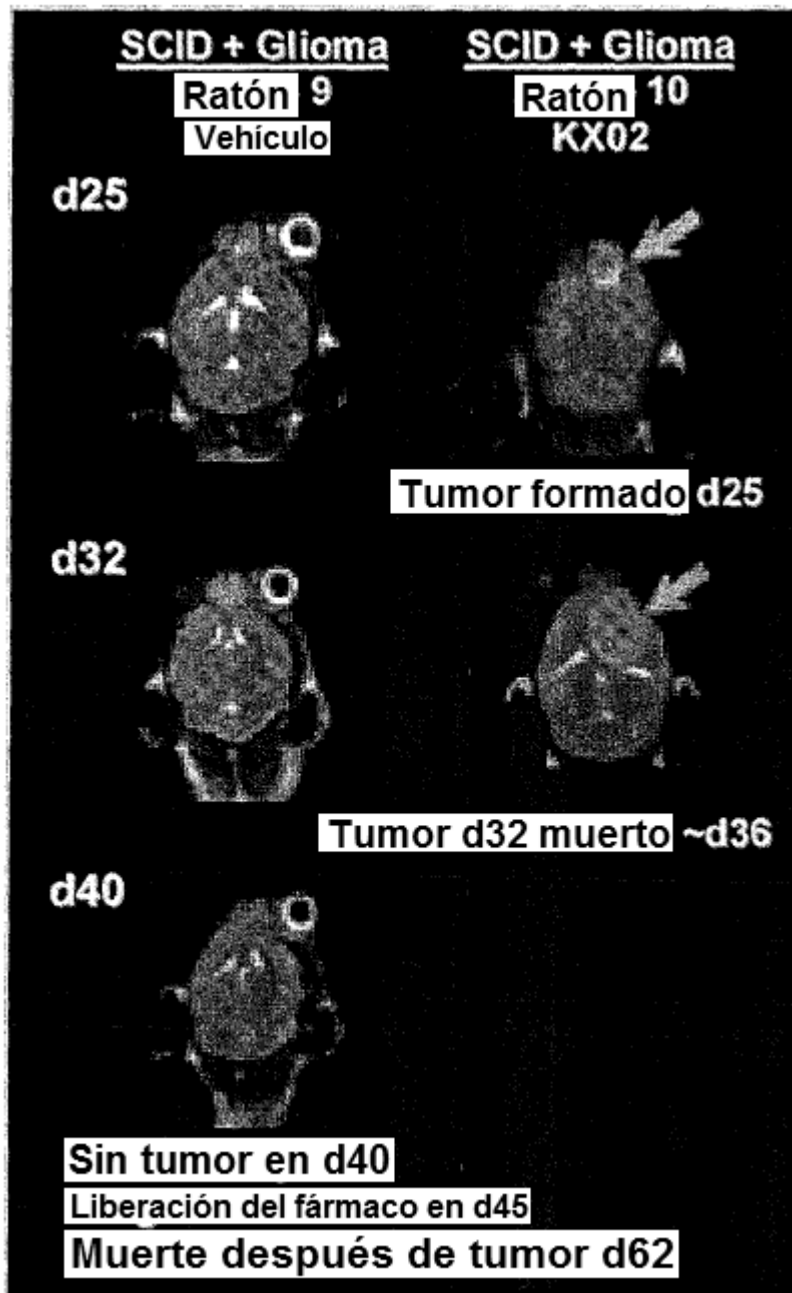


Figura 6B

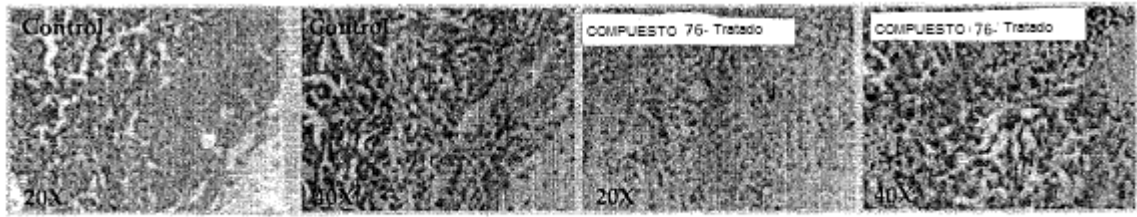


Figura 7 A B C D