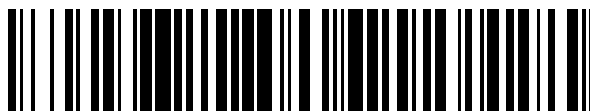


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 596**

51 Int. Cl.:
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/14 (2006.01)
C07D 513/14 (2006.01)
A61K 31/403 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **09075214 .8**
96 Fecha de presentación: **23.12.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **2088150**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **12.08.2009**

54 Título: **Pirrolocarbazoles fusionados y métodos para la preparación de los mismos**

30 Prioridad:
23.12.2003 US 532252 P
22.12.2004 US 17915

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.09.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.09.2012

73 Titular/es:
CEPHALON, INC.
41 MOORES ROAD P.O. BOX 4011
FRAZER, PA 19355, US

72 Inventor/es:
Hudkins, Robert L.;
Reddy, Dandu R.;
Tao, Ming;
Underiner, Theodore L. y
Zulli, Allison L.

74 Agente/Representante:
Izquierdo Faces, José

ES 2 387 596 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).

DESCRIPCION

Pirrolocarbazoles fusionados y métodos para la preparación de los mismos

5 REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reclama la prioridad de la Solicitud Provisional U.S. Nº 60/532.252, presentada el 23 de Diciembre del 2003, que se incorpora en la presente por referencia en su totalidad para todos los propósitos.

10 CAMPO DE LA INVENCION

[0002] La presente invención se refiere en general a pirrolocarbazoles fusionados, que incluyen composiciones farmacéuticas, kits diagnósticos, ensayos estándar o reactivos que contienen los mismos, y a los procedimientos para uso de los mismos como agentes terapéuticos. La invención se dirige también a los intermedios y a los procedimientos para fabricar estos compuestos novedosos.

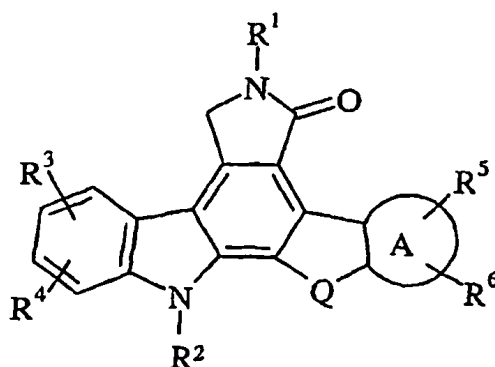
ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0003] Las publicaciones citadas a lo largo de esta divulgación están incorporadas en su totalidad por referencia.

[0004] Se han preparado diversas moléculas orgánicas sintéticas pequeñas que son biológicamente activas y se conocen generalmente en la técnica como "pirrolocarbazoles fusionados" (Véanse las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5.475.110; 5.591.855; 5.594.009; 5.616.724; y 6.630.500). Además, la Patente de los Estados Unidos 5.705.511 describe compuestos de pirrolocarbazol fusionados que poseen una variedad de actividades farmacológicas funcionales. Se describieron los pirrolocarbazoles fusionados para uso en una variedad de formas que incluyen: potenciando la función y/o la supervivencia de células de linajes neuronales, tanto singularmente como en combinación con factor(es) neurotrófico(s) y/o indolocarbazoles; potenciando la actividad inducida por un factor trófico; inhibición de la actividad de la proteína quinasa C ("PKC"); inhibición de la actividad de la tirosina quinasa trk; inhibición de la proliferación de líneas celulares de cáncer de próstata; inhibición de las rutas celulares implicadas en el proceso de inflamación; y potenciamiento de la supervivencia de células neuronales en peligro de extinción. Sin embargo, subsiste una necesidad de derivados de pirrolocarbazol novedosos que posean propiedades beneficiosas. Esta invención se dirige a esto, así como a otros objetivos importantes.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] La presente invención en un aspecto está dirigida a compuestos de pirrolocarbazoles fusionados de Fórmula II:



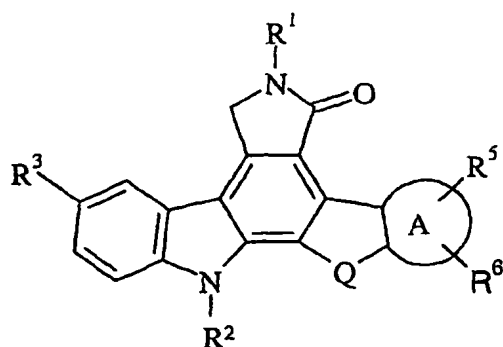
II

y sus formas estereoisómeras, mezclas de las formas estereoisómeras, o sus formas de sal farmacéuticamente aceptables, en las que los miembros constituyentes se definen más abajo.

[0006] Los pirrolocarbazoles fusionados de la presente invención se pueden usar en una variedad de formas, que incluyen: para la inhibición de la angiogénesis; como agentes antitumorales; para potenciar la función y/o la supervivencia de células de linajes neuronales, tanto singularmente como en combinación con factor(es) neurotrófico(s) y/o indolocarbazoles; para potenciar la actividad inducida por un factor trófico, inhibición de la actividad de quinasas, tal como la tirosina quinasa trk ("trk"), la quinasa del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular ("VEGFR"), preferiblemente VEGFR1 y VEGFR2, la quinasa de linajes mixtos ("MLK"), la quinasa

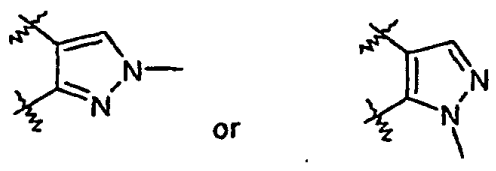
- R^{2a} es seleccionado de C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₂ arilo opcionalmente sustituido, OR^{2b}, NR^{2c}R^{2d}, (CH₂)_pNR^{2c}R^{2d}, y O(CH₂)_pNR^{2c}R^{2d}, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R¹⁰;
- 5 R^{2b} es seleccionado de H y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R¹⁰;
- R^{2c} y R^{2d} son cada uno independientemente seleccionado de H y C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, o
10 junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes son uno a tres grupos R¹⁰;
- al menos uno de R³, R⁴, R⁵, y R⁶ es seleccionado del grupo consistente de OR¹⁴, C(=O)R²², CH=NR²⁶, NR¹¹C(=O)R²⁰, NR¹¹C(=O)OR¹⁵, OC(=O)R²⁰, OC(=O)NR¹¹R²⁰, O-(C₁₋₈ alquilenilo)-R²⁴, Z¹-(C₁₋₈alquilenilo)-R²³,
15 en donde Z¹ es seleccionado de CO₂, O₂C, C(=O), NR¹¹C(=O), y NR¹¹C(=O)O; y (C₁₋₈ alquilenilo)-Z²-(C₁₋₈ alquilenilo)-R²³, en donde Z² es seleccionado de O, S(O)_y, C(=O)NR¹¹, NR¹¹C(=O), NR¹¹C(=O)NR¹¹, OC(=O)NR¹¹ y NR¹¹C(=O)O,
donde los mencionados grupos alquilenos están opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;
las otras fracciones R³, R⁴, R⁵, y R⁶ pueden ser seleccionados independientemente del grupo consistente de
20 H, R¹⁰, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₈ alquilenilo opcionalmente sustituido y C₂₋₈ alquiniilo
opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R¹⁰;
- Q es -CH₂-CH₂-;
- R¹⁰ es seleccionado de C₁₋₈ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ spirocicloalquilo, C₆₋₁₂ arilo, heteroarilo,
25 heterocicloalquilo, C₆₋₁₀ arilalquilo, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, NR^{27A}R^{27B}, NO₂, OR²⁵, OCF₃, =O, =NR²⁵,
=N-OR²⁵, =N-N(R²⁵)₂, OC(=O)NHR¹¹, O-Si(R¹⁶)₄, O-tetrahidropirano, oxido de etileno,
NR¹⁶C(=O)R²⁵, NR¹⁶CO₂R²⁵, NR¹⁶C(=O)NR^{27A}R^{27B}, NHC(=NH)NH₂, NR¹⁶S(O)₂R²⁵, S(O)_yR²⁵,
CO₂R²⁵, C(=O)NR^{27A}R^{27B}, C(=O)R²⁵, CH₂OR²⁵, (CH₂)_pOR²⁵, CH=NNR^{27A}R^{27B}, CH=NOR²⁵,
30 CH=NR²⁵, CH=NNHCH(N=NH)NH₂, S(=O)₂NR^{27A}R^{27B}, P(=O)(OR²⁵)₂, OR¹³ y un monosacárido
donde cada grupo hidroxilo del monosacárido está independientemente no sustituido o está
reemplazado por H, C₁₋₈ alquilcarboniloxi, o C₁₋₈ alcoxi;
- R¹¹ es seleccionado de H y opcionalmente C₁₋₈ alquilo sustituido, en donde los mencionados
35 sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R¹⁰;
- R¹² es seleccionado de C₁₋₈alquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₂ arilo opcionalmente sustituido, y
heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno
a tres grupos R¹⁰;
- 40 R¹³ es el residuo de un aminoácido después de la retirada de la fracción hidroxilo del grupo carboxilo
del mismo;
- R¹⁴ es un heteroarilo sustituido, en donde los mencionados sustituyentes es uno a tres grupos R¹⁰;
- 45 R¹⁵ es C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales es
uno a tres grupos R¹⁰;
- R¹⁶ es H o C₁₋₈ alquilo;
- 50 R¹⁷ es seleccionado de C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₂ arilo opcionalmente sustituido,
heteroarilo opcionalmente sustituido, C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales
son uno a tres grupos R¹⁰;
- 55 R¹⁸ es seleccionado de de H, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido; C₆₋₁₂ arilo opcionalmente sustituido,
heteroarilo opcionalmente sustituido, C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, y
heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales
son uno a tres grupos R¹⁰;
- 60 R¹⁹ es seleccionado de C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente
sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde ls mencionados sustituyentes
opcionales son uno a tres grupos R¹⁰;
- 65 R²⁰ es seleccionado de C₆₋₁₂ arilo sustituido, heteroarilo sustituido, C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente
sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes
son uno a tres grupos R¹⁰;

- 5 R^{21} es seleccionado de C_{6-12} alquilo sustituido, C_{2-8} alqueniilo opcionalmente sustituido, C_{2-8} alquinilo opcionalmente sustituido, C_{6-12} arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes son uno a tres grupos R^{10} ;
- 10 R^{22} es un C_{6-12} arilo sustituido, heteroarilo sustituido, en donde los mencionados sustituyentes son uno a tres grupos R^{10} ;
- 15 R^{23} es seleccionado de C_{2-8} alqueniilo opcionalmente sustituido, C_{2-8} alquinilo opcionalmente sustituido, C_{6-12} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, OR^{21} , $O(CH_2)_pOR^{21}$, SR^{18} , SOR^{17} , SO_2R^{18} , CN , $N(R^{20})_2$, $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$, $C(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$, $C(=NR^{18})OR^{18}$, $C(R^{12})=NOR^{18}$, $NHOR^{21}$, $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$, $NHCN$, $CONR^{18}OR^{18}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{17}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{17}$, y $C(=O)R^{18}$, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R^{10} ;
- 20 R^{24} es seleccionado de C_{2-8} alqueniilo opcionalmente sustituido, C_{6-12} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, CN , OR^{21} , $O(CH_2)_pOR^{21}$, $(CH_2)_pOR^{21}$, SR^{19} , SOR^{17} , SO_2R^{18} , $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$, $C(=O)NR^{11}R^{28}$, $C(=O)NR^{18}OR^{18}$, $C(=O)NR^{11}N(R^{11})_2$, $C(=O)NR^{11}(alqueniilo)NR^{27A}R^{27B}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{17}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{11}R^{18}$ y $C(=O)R^{18}$, en donde los mencionados sustituyentes son uno a tres grupos R^{10} ;
- 25 R^{25} es H, C_{1-8} alquilo, C_{6-12} arilo, heteroarilo, C_{3-10} cicloalquilo, o heterocicloalquilo;
- 30 R^{26} es seleccionado de C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R^{10} ;
- 35 R^{27A} y R^{27B} son cada uno independientemente seleccionados de H y C_{1-8} alquilo, o juntos con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son seleccionados de C_{1-8} alquilo, C_{6-12} arilo y heteroarilo;
- 40 en donde heterocicloalquilo se refiere a un sistema de anillo de alquilo mono o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono en el que uno o más átomos de carbono del anillo son reemplazados por al menos un átomo hetero como -O-, -N-, o -S-;
- 45 y en donde heteroarilo se refiere a un grupo arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono del anillo en el que uno o más átomos de carbono son reemplazado por al menos un átomo hetero como -O-, -N-, o -S-;
- 50 R^{28} es arilalquilo opcionalmente sustituido, en donde el mencionado sustituyente opcional es uno a tres grupos R^{10} ;
- 55 p es independientemente seleccionado de 1, 2, 3, y 4;
y es independientemente seleccionado de 0, 1 y 2; y
un esterosímero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 60 **[0010]** Otros aspectos de la presente invención incluyen aquellos compuestos en donde R^2 es preferiblemente H, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-8} alqueniilo opcionalmente sustituido, C_{2-8} alquinilo opcionalmente sustituido, o C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, y más preferiblemente R^2 es H o C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido. Aspectos adicionales incluyen aquellos compuestos en donde R^{14} es benzoxazol, benzotiazol, pirimidina, pirazina o triazina; R^{22} es un grupo heteroarilo de 5 eslabones; R^{20} es heterocicloalquilo o heteroarilo; R^{23} es heteroarilo o heterocicloalquilo; R^{24} es heteroarilo; y R^{26} es heterocicloalquilo. Aspectos adicionales de la presente invención incluyen cualquier combinación de los sustituyentes anteriormente preferidos, como, por ejemplo, un compuesto de Fórmula I con las fracciones preferidas de los grupos R^1 y R^2 ; o R^1 , R^2 ; etc.
- 65 **[0011]** En todavía otra realización de la presente invención, se incluyen compuestos que tienen una estructura de Fórmula III:

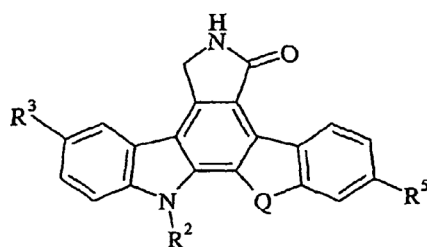


III

20 en donde preferiblemente el anillo A es fenileno o pirazolileno, preferiblemente



30 y R¹ es H o alquilo;
y Fórmula IV:



IV

50 **[0012]** En ciertos aspectos de la presente invención, se incluyen compuestos de Fórmulas III-IV, en donde R² es H, C(=O)R²⁰, C(=O)NR^{2c}R^{2d}, SO₂R^{2b}, CO₂R^{2b}, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₈ alqueno opcionalmente sustituido, C₂₋₈ alquinilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo opcionalmente sustituido, y preferiblemente H, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₈ alqueno opcionalmente sustituido, C₂₋₈ alquinilo opcionalmente sustituido, o cicloalquilo opcionalmente sustituido, y más preferiblemente R² es H o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, Q es CH₂CH₂. Aspectos adicionales de la presente invención incluyen cualquier combinación de los sustituyentes

55 anteriormente preferidos para cada una de las Fórmulas III-IV.

[0013] Los siguientes párrafos muestran aspectos adicionales de la invención para al menos un R³, R⁴, R⁵, y R⁶ para los compuestos de Fórmulas I-VI y sus realizaciones preferidas respectivas descritas hasta ahora.

- 60 1. OR¹⁴, particularmente aquellos en los que R¹⁴ es benzoxazol sustituido de manera opcional, benzotiazol sustituido de manera opcional, pirimidina sustituida de manera opcional, pirazina sustituida de manera opcional o triazina sustituida de manera opcional.
- 65 2. C(=O)R²², particularmente aquellos en los que R²² es un grupo heteroarilo de 5 miembros sustituido de manera opcional.
3. CH=NR²⁶, particularmente aquellos en donde R²⁶ es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.
4. NR¹¹C(=O)R²⁰, particularmente aquellos donde R²⁰ es heteroarilo opcionalmente sustituido.

5. $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{=O})\text{OR}^{15}$.

6. $\text{OC}(\text{=O})\text{R}^{20}$; particularmente aquellos en donde R^{20} es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

7. $\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^{11}\text{R}^{20}$; particularmente aquellos en donde R^{20} es cicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

8. $\text{O}(\text{alquilenilo})\text{-R}^{24}$, particularmente aquellos en donde R^{24} es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

9. $\text{Z}^1\text{-(C}_{2-8}\text{ alquilenilo)-R}^{23}$, en donde Z^1 es seleccionado de CO_2 , O_2C , $\text{c}(\text{=O})$, NR^{11} , $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{=O})$, y $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{=O})\text{O}$; particularmente aquellos en donde Z^1 es $\text{C}(\text{=O})$ o NR^{11} .

10. $(\text{C}_{2-8}\text{ alquilenilo})\text{-Z}^2\text{-(C}_{2-8}\text{ alquilenilo)-R}^{23}$, en donde Z^2 es seleccionado de O , $\text{S}(\text{O})_y$, $\text{C}(\text{=O})\text{NR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{=O})$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{=O})\text{NR}^{11}$, $\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^{11}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{=O})\text{O}$; particularmente aquellos en donde Z^2 es O , $\text{C}(\text{=O})\text{NR}^{11}$, o $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{=O})$.

[0014] Los párrafos anteriores pueden ser combinados para definir más realizaciones preferidas adicionales de los compuestos de Fórmulas I-IV. Por ejemplo, una de dichas combinaciones para R^3 , R^4 , R^5 , o R^6 puede incluir OR^{14} , $\text{C}(\text{=O})\text{R}^{22}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{=O})\text{R}^{20}$, $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{=O})\text{OR}^{15}$, $\text{OC}(\text{=O})\text{R}^{20}$; o $\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^{11}\text{R}^{20}$.

[0015] Otra de dichas combinaciones incluye OR^{14} ; $\text{C}(\text{=O})\text{R}^{22}$; y $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{=O})\text{OR}^{15}$.

[0016] Una tercera combinación incluye OR^{14} , en la que R^{14} es benzoxazol, benzotiazol, pirimidina, pirazina o triazina; $\text{C}(\text{=O})\text{R}^{22}$, en la que R^{22} es un grupo heteroarilo de 5 miembros; $\text{NR}^{11}\text{C}(\text{=O})\text{R}^{20}$, en la que R^{20} es heteroarilo; $\text{BR}^{11}\text{C}(\text{=O})\text{OR}^{15}$; $\text{OC}(\text{=O})\text{R}^{20}$, en el que R^{20} es heterocicloalquilo que tiene un sistema de anillo de 3-10 miembros; o $\text{OC}(\text{=O})\text{NR}^{11}\text{R}^{20}$, en la que R^{20} es cicloalquilo que tiene un anillo de 3-10 átomos de carbono, en la que cada R^{14} , R^{22} , y R^{20} está opcionalmente sustituido como se muestra anteriormente.

[0017] Los siguientes términos y expresiones usados en el presente documento tienen los significados indicados.

[0018] En las fórmulas descritas y reivindicadas en el presente documento, se pretende que cuando cualquier símbolo aparezca más de una vez en una fórmula o sustituyente concreto, esto signifique que cada ejemplo es independiente del otro.

[0019] Tal como se usa en el presente documento, el término "aproximadamente" se refiere a un intervalo de valores entre $\pm 10\%$ de un valor especificado. Por ejemplo, la frase "aproximadamente 50 mg" incluye $\pm 10\%$ de 50, o entre 45 y 55 mg.

[0020] Tal como se usa en el presente documento, un intervalo de valores en forma "x-y" o "x a y", o "de x a y", incluye los enteros X, y, y los números enteros entre ellos. Por ejemplo, las frases "1-6", o "1 a 6" o "de 1 a 6" se pretende que incluyan los enteros 1, 2, 3, 4, 5, y 6. Las formas de realización preferidas incluyen cada entero individual en el intervalo, así como cualquier subcombinación de enteros. Por ejemplo, los enteros preferidos de "1-6" pueden incluir 1, 2, 3, 4, 5, 6, 1-2, 1-3, 1-4, 1-5, 2-3, 2-4, 2-5, 2-6, etc.

[0021] Tal como se usa en el presente documento "compuesto estable" o "estructura estable" se refiere a un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento hasta un grado útil de pureza de una mezcla de reacción, y preferiblemente capaz de formulación en un agente terapéutico eficaz. La presente invención se dirige sólo a compuestos estables.

[0022] Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilo" se refiere a un grupo de cadena lineal, o cadena ramificada que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, isoamilo, neopentilo, 1-etilpropilo, 3-metilpentilo, 2,2-dimetilbutilo, 2,3-dimetilbutilo, hexilo, octilo, etc. El resto alquilo de los grupos que contienen alquilo, tales como los grupos alcoxi, alcocarbonilo, y alquilaminocarbonilo, tienen el mismo significado que el alquilo definido anteriormente. Los grupos alquilo inferior que se prefieren son grupos alquilo tal como se han definido anteriormente que contienen 1 a 4 carbonos. Una designación tal como "alquilo C1-C4" se refiere a un radical alquilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono.

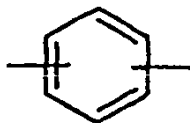
[0023] Tal como se usa en el presente documento, el término "alqueno" se refiere a una cadena lineal, cadenas de hidrocarburo ramificadas de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono. Una designación "alqueno C2-C8" se refiere a un radical alqueno que contiene entre 2 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etenilo, propenilo, isopropenilo, 2,4-pentadienilo, etc.

[0024] Tal como se usa en el presente documento, el término "alquino" se refiere a una cadena lineal, cadenas de hidrocarburo ramificadas de 2 a 8 átomos de carbono que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono. Una designación "alquino C2-C8" se refiere a un radical alqueno que contiene entre 2 y 8 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos alqueno incluyen etinilo, propinilo, isopropinilo, 3,5-hexadienilo, etc.

[0025] Tal como se usa en el presente documento, el término "alquilenilo" se refiere a una cadena de hidrocarburo lineal oramificada de 1 a 8 átomos de carbono, que se forma por la eliminación de dos átomos de hidrógeno. Una designación tal como "alquilenilo C1-C4" se refiere a un radical alquilenilo que contiene entre 1 y 4 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen metileno ($-\text{CH}_2-$), propilideno ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}=\text{}$), 1,2-etandiil ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), etc.

[0026] Tal como se usa en el presente documento, el término “fenileno” se refiere a un grupo fenilo con un átomo de hidrógeno adicional eliminado, es decir, un resto con la estructura de:

5



10

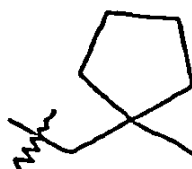
[0027] Tal como se usa en el presente documento, el término “cicloalquilo” se refiere a un sistema de anillo mono o bicíclico de alquilo saturado o parcialmente saturado que contiene 3 a 10 átomos de carbono. Una designación tal como “cicloalquilo C₅-C₇” se refiere a un radical cicloalquilo que contiene un anillo de 5 a 7 átomos de carbono. Los grupos cicloalquilo preferidos incluyen aquellos que contienen un anillo de 5 ó 6 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, ciclohexenilo, cicloheptilo, ciclooctilo, etc.

15

20

[0028] Tal como se usa en el presente documento, el término “espirocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo unido a un resto de una cadena de carbono o anillo de carbono mediante un átomo de carbono común al grupo cicloalquilo y el resto de la cadena de carbono o anillo de carbono. Por ejemplo, un grupo alquilo C3 sustituido con un grupo R en el que el grupo R es espirocicloalquilo que contienen 5 átomos de carbono se refiere a:

25



30

35

[0029] Tal como se usa en el presente documento, el término “arilo” se refiere a un sistema de anillo aromático de hidrocarburo monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono en el anillo. Los ejemplos incluyen fenilo y naftilo. Los grupos arilo preferidos incluyen grupos fenilo o naftilo. Se incluyen en la definición de “arilo” los sistemas de anillos fusionados, incluyendo, por ejemplo, sistemas de anillo en los que el anillo aromático está fusionado a un anillo cicloalquilo. Los ejemplos de estos sistemas de anillos fusionados incluyen, por ejemplo, indano e indeno.

40

45

[0030] Tal como se usa en el presente documento, los términos “heterociclo”, “heterocíclico” o “heterociclilo” se refieren a un mono, di, tri u otro sistema de anillo multicíclico alifático que incluye al menos un heteroátomo tal como O, N, o S. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre se pueden oxidar de manera opcional, y el nitrógeno se puede sustituir de manera opcional en anillos no aromáticos. Se pretende que los heterociclos incluyan grupos heteroarilo y heterocicloalquilo.

50

[0031] Algunos grupos heterocíclicos que contienen uno o más átomos de nitrógeno incluyen grupos pirrolidina, pirrolina, pirazolina, piperidina, morfolina, tiomorfolina, N-metilpiperazina, indol, isoindol, imidazol, imidazolina, oxazolina, oxazol, triazol, tiazolina, tiazol, isotiazol, tiadiazol, triazina, isoxazol, oxindol, pirazol, pirazolona, pirimidina, pirazina, quinolina, isoquinolina, y tetrazol. Algunos grupos heterocíclicos formados que contienen uno o más átomos de oxígeno incluyen grupos furano, tetrahydrofurano, pirano, benzofuranos, isobenzofuranos, y tetrahidropirano. Algunos grupos heterocíclicos que contienen uno o más átomos de azufre incluyen tiofeno, tianafteno, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiapiirano, y benzotiofenos.

55

[0032] Tal como se usa en el presente documento, el término “heterocicloalquilo” se refiere a un grupo cicloalquilo en el que uno o más átomos de carbono del anillo están sustituidos por al menos un heteroátomo tal como -O-, -N-, o -S-, e incluye sistemas de anillo que contienen un grupo de anillo saturado unido con puente o fusionado con uno o más grupos aromáticos. Algunos grupos heterocicloalquilo que contienen anillos aromáticos y saturados incluyen ftalimida, anhídrido ftálico, indolina, isoindolina, tetrahidroisoquinolina, croman, isocroman, y cromeno.

60

[0033] Tal como se usa en el presente documento, el término “heteroarilo” se refiere a un grupo arilo que contiene un anillo de 5 a 10 átomos de carbono en el que de uno a más átomos de carbono del anillo están sustituidos por al menos un heteroátomo tal como O, N, o S. Algunos grupos heteroarilo de la presente invención incluyen grupos piridilo, pirimidilo, purinilo, pirrolilo, piridazinilo, pirazinilo, triazinilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indolilo, isoindolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinioxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, ftalazinilo, benzoimidazolilo, pirazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxindolilo, y benzotiazolilo.

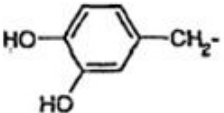
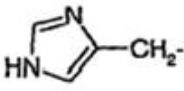
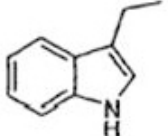
65

[0034] Tal como se usa en el presente documento, el término "arilalquilo" se refiere a un grupo alquilo que está sustituido con un grupo arilo. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen, pero no se limitan a, bencilo, fenetilo, benzhidrilo, difenilmetilo, trifenilmetilo, difeniletilo, naftilmetilo, etc.

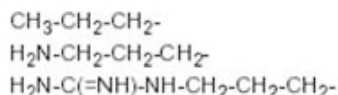
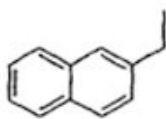
[0035] Tal como se usa en el presente documento, el término "arilalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi sustituido con arilo, tal como benciloxi, difenilmetoxi, trifenilmetoxi, feniletoxi, difeniletoxi, etc.

[0036] Tal como se usa en el presente documento, el término "monosacárido" se refiere a un azúcar simple de fórmula $(CH_2O)_n$. los monosacáridos pueden ser de cadena lineal o sistemas de anillo, y pueden incluir una unidad de sacarosa de fórmula $-CH(OH)-C(=O)-$. Los ejemplos de monosacáridos incluyen eritrosa, treosa, ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, eritulosa, ribulosa, xilulosa, psicosa, fructosa, sorbosa, tagatosa, eritropentulosa, treopentulosa, glicerotetrolulosa, glucopiranososa, fructofuranosa, etc.

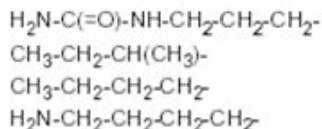
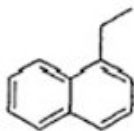
[0037] Tal como se usa en el presente documento, el término "aminoácido" se refiere a un grupo que contiene un grupoamino y un grupo carboxilo. Las formas de realización de los aminoácidos incluyen α -amino, β -amino, γ -aminoácidos. Los α -aminoácidos tienen una fórmula general $HOOC-CH$ (cadena lateral)- NH_2 . Los aminoácidos pueden estar en sus configuraciones D, L o racémica. Los aminoácidos incluyen restos que se producen naturalmente y que no se producen naturalmente. Los aminoácidos que se producen naturalmente incluyen los 20 α -aminoácidos estándar que se encuentran en las proteínas, tales como glicina, serina, tirosina, prolina, histidina, glutamina, etc. Los aminoácidos que se producen naturalmente pueden incluir también aminoácidos no α (tales como β -alanina, ácido γ -aminobutírico, homocisteína, etc.), aminoácidos raros (tales como 4-hidroxi prolina, 5-hidroxisilina, 3-metilhistidina, etc.) y aminoácidos no proteicos (tales como citrulina, ornitina, canavanina, etc.). Se conocen bien en la técnica los aminoácidos que no se producen naturalmente, e incluyen análogos de los aminoácidos naturales. Véase Lehninger, A. L. Biochemistry, 2ª ed.; Worth Publishers: Nueva York, 1975; 7 1-77. Ver Lehninger, A. L. Biochemistry, 2ª ed.; Worth Publishers: New York, 1975; 71-777, la divulgación del mismo está incorporada en la presente por referencia... Los aminoácidos que no se producen naturalmente incluyen también los β -aminoácidos en los que las cadenas laterales están sustituidas con derivados sintéticos. En algunas formas de realización, los grupos sustituyentes de los compuestos de la presente invención incluye los residuos de un aminoácido tras la eliminación del resto hidroxilo del grupo carboxilo del mismo; es decir, los grupos de fórmula $-C(=O)CH$ (cadena lateral)- NH_2 . Las cadenas laterales representativas de los β -aminoácidos que se producen naturalmente y que no se producen naturalmente incluyen las que se muestran a continuación en la Tabla A.

		<u>Table A</u>
	H	HS-CH ₂ -
	CH ₃ -	HO ₂ C-CH(NH ₂)-CH ₂ -S-S-CH ₂ -
	HO-CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -
	C ₆ H ₅ -CH ₂ -	CH ₃ -S-CH ₂ -CH ₂ -
	HO-C ₆ H ₄ -CH ₂ -	CH ₃ -CH ₂ -S-CH ₂ -CH ₂ -
		HO-CH ₂ -CH ₂ -
		C ₅ H ₉ -
		C ₆ H ₁₁ -
		C ₆ H ₁₁ -CH ₂ -
		CH ₃ -CH(OH)-
		HO ₂ C-CH ₂ -NHC(=O)-CH ₂ -
		HO ₂ C-CH ₂ -
		
		HO ₂ C-CH ₂ -CH ₂ -
		NH ₂ C(=O)-CH ₂ -
		NH ₂ C(=O)-CH ₂ -CH ₂ -
		(CH ₃) ₂ -CH-
		(CH ₃) ₂ -CH-CH ₂ -

5



10



15

[0038] Tal como se usa en el presente documento, el término “trk” se refiere a la familia de receptores de la neurotrofina de elevada afinidad que comprende actualmente trk A, trk B, y trk C, y otras proteínas asociadas a la membrana a las cuales se puede unir la neurotrofina.

20

[0039] Tal como se usa en el presente documento, el término “VEGFR” se refiere a la familia de receptores del factor de crecimiento endotelial vascular de elevada afinidad que comprende actualmente VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, y otras proteínas asociadas a la membrana a las cuales se puede unir VeGF.

25

[0040] Tal como se usa en el presente documento, el término “MLK” se refiere a la familia de quinasas de linaje mixto de elevada afinidad que comprende actualmente MLK1, MLK2, MLK3, MLK4_ y _, DLK, LZK, ZAK α y β , y otras serina/treonina quinasas clasificadas dentro de esta familia.

30

[0041] Tal como se usa en el presente documento, “potenciar” o “potenciación” cuando se usan para modificar los términos “función” o “supervivencia” significan que la presencia de un compuesto de la presente invención tiene un efecto positivo sobre la función y/o la supervivencia de una célula responsable de un factor trófico en comparación con una célula en ausencia del compuesto. Por ejemplo, y no por limitación, con respecto a la supervivencia de, por ejemplo, una neurona colinérgica, un compuesto de la presente invención evidenciaría un potenciamiento de la supervivencia de una población neuronal colinérgica en peligro de extinción (debido a, por ejemplo, lesión, una dolencia de enfermedad, una dolencia degenerativa o progresión natural) cuando se compara con una población neuronal colinérgica no presentada a dicho compuesto, si la población tratada tiene un periodo de funcionalidad comparativamente mayor que la población no tratada. Como ejemplo adicional, y de nuevo no por limitación, con respecto a la función de, por ejemplo, una neurona sensorial, un compuesto de la presente invención evidenciaría el potenciamiento de la función (por ejemplo, la extensión de la neurita) de una población neuronal sensorial cuando se compara con una población neuronal sensorial no presentada a dicho compuesto, si la extensión de la neurita de la población tratada es comparativamente mayor que la extensión de la neurita de la población no tratada.

40

[0042] Tal como se usa en el presente documento, los términos “inhibir” o “inhibición” se refieren a que una respuesta especificada de un material designado (por ejemplo, la actividad enzimática) disminuye comparativamente en presencia de un compuesto de la presente invención.

45

[0043] Tal como se usa en el presente documento, los términos “cáncer” o “canceroso” se refieren a cualquier proliferación maligna de células en un mamífero. Los ejemplos incluyen la próstata, hiperplasia benigna de próstata, ovarios, mama, pulmón, pancreática, colorrectal, gástrica, estómago, tumores sólidos, cabeza y cuello, neuroblastoma, carcinoma de células renales, linfoma, leucemia, otros tumores malignos reconocidos de los sistemas hematopoyéticos, y otros cánceres reconocidos.

50

[0044] Tal como se usa en el presente documento los términos “neurona”, “célula de linaje neuronal” y “célula neuronal” se refieren a una población heterogénea de tipos neuronales que tienen transmisores singulares o múltiples y/o funciones singulares o múltiples; preferiblemente, se trata de neuronas colinérgicas y sensoriales. Tal como se usa en el presente documento, la frase “neurona colinérgica” significa neuronas del Sistema Nervioso Central (SNC) y Sistema Nervioso Periférico (SNP) cuyo neurotransmisor es la acetilcolina, a modo de ejemplos son el prosencéfalo basal y las neuronas de la médula espinal. Tal como se usa en el presente documento, la frase “neurona sensorial” incluye las neuronas que dan respuesta a estímulos ambientales (por ejemplo, temperatura, movimiento) de, por ejemplo, piel, músculos y articulaciones; a modo de ejemplo sería neurona del DRG.

60

[0045] Tal como se usa en el presente documento el término “factor trófico” se refiere a una molécula que afecta directa o indirectamente la supervivencia o función de una célula responsable de un factor trófico. Los factores tróficos incluyen el Factor Neurotrófico Ciliar (CNTF), el Factor básico de Crecimiento del Fibroblasto (bFGF), los factores de crecimiento de la insulina y similares a la insulina (por ejemplo, IDF-I, IGF-II, IGF-III), interferones, interleucinas, citoquinas, y las neurotrofinas, que incluyen el Factor de Crecimiento Nervioso (NGF), Neurotrofina-3 (NT-3), Neurotrofina 4/5 (NT-4/5) y el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF).

65

5 [0046] Tal como se usa en el presente documento el término “célula responsable de un factor trófico” se refiere a una células que incluye un receptor al cual se puede unir específicamente un factor trófico; los ejemplos incluyen neuronas (por ejemplo, neuronas colinérgicas y neuronas sensoriales) y células no neuronales (por ejemplo, monocitos y células neoplásicas).

10 [0047] Tal como se usa en el presente documento los términos “actividad del factor trófico” y “actividad inducida por el factor trófico” se refieren a factores tróficos endógenos y exógenos, en los que endógeno se refiere a un factor trófico normalmente presente y “exógeno” se refiere a un factor trófico añadido a un sistema. Tal como se define, “actividad inducida por el factor trófico” incluye la actividad inducida por (1) factores tróficos endógenos; (2) factores tróficos exógenos; y (3) una combinación de factores tróficos endógenos y exógenos.

15 [0048] Tal como se usa en el presente documento, el término “en peligro de extinción” en conjunción con un material biológico, por ejemplo, una célula tal como una neurona, se refiere a un estado o dolencia con impacto negativo sobre el material biológico de tal manera que el material tiene una mayor probabilidad de extinguirse debido a dicho estado o dolencia. Por ejemplo, los compuestos descritos en el presente documento pueden “rescatar” o potenciar las supervivencia de las neuronas motoras que están naturalmente en peligro de extinción en un modelo in ovo de muerte celular programada. Similarmente, por ejemplo, una neurona puede estar en peligro de extinción debido al proceso de envejecimiento natural que ocasiona la muerte de una neurona, o debido a una lesión, tal como un trauma en la cabeza, que puede ser de tal manera que las neuronas y/o la glía, por ejemplo, impactadas por dicho trauma pueden estar en peligro de extinción. Además, por ejemplo, una neurona puede estar en peligro de extinción debido a un estado de enfermedad o dolencia, como en el caso de las neuronas en peligro de extinción ocasionado por la enfermedad ALS. De esta manera, potenciando la supervivencia de una célula en peligro de extinción mediante el uso de un compuesto de la invención reivindicada se entiende que dicho compuesto disminuye o evita el peligro de muerte de la célula.

25 [0049] Tal como se usa en el presente documento “poner en contacto” se refiere a producir de manera directa o indirecta la colocación conjunta de los restos de tal manera que los restos entran de manera directa o indirecta en asociación física entre sí, por lo cual se consigue un resultado deseado. De esta manera, tal como se usa en el presente documento, se puede “poner en contacto” una células diana con un compuesto tal como se describe en el presente documento incluso aunque el compuesto y la células no se unan conjuntamente de manera física necesariamente (como, por ejemplo, es el caso cuando un ligando y un receptor se unen físicamente juntos), siempre que se consiga el resultado deseado (por ejemplo, el potenciamiento de la supervivencia de la célula). Poner en contacto incluye de esta manera actuar de tal manera que los restos se coloquen juntos en un envase (por ejemplo, añadiendo un compuesto tal como se describe en el presente documento a un envase que comprende células para estudios in vitro) así como la administración del compuesto a una entidad diana(inyectando, por ejemplo, un compuesto, tal como se describe en el presente documento a un animal de laboratorio para un ensayo in vivo, o a un ser humano con objetivos de terapia o tratamiento).

40 [0050] Tal como se usa en el presente documento, una “cantidad terapéuticamente eficaz” se refiere a una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para prevenir o tratar los síntomas de un trastorno concreto.

45 [0051] Tal como se usa en el presente documento, el término “sujeto” se refiere a un animal de sangre caliente tal como un mamífero, preferiblemente un ser humano, o un niño humano, que está aquejado con, o tiene el potencial de estar aquejado con una o más enfermedades y dolencias descritas en el presente documento.

50 [0052] Tal como se usa en el presente documento, el término “farmacéuticamente aceptable” se refiere a aquellos compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que están dentro del alcance del juicio médico bien fundado, adecuadas para el contacto con el tejido de los seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, o otras complicaciones problemáticas correspondiendo con una razonable relación beneficio/ riesgo.

55 [0053] Tal como se usa en el presente documento, “sales farmacéuticamente aceptables” se refiere a los derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto parental se modifica preparando sales ácidas o básicas del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos 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 no tóxicas convencionales de las sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, por ejemplo, de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico, y similares.

65

- 5 **[0054]** Se pueden preparar las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención a partir del compuesto parental que contiene un resto básico o ácido mediante procedimientos químicos convencionales. En general, se pueden preparar dichas sales haciendo reaccionar las formas de ácido o base libres de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos. En general se prefieren medios no acuosos del tipo éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Remington's Pharmaceutical Science, 17^a ed., Mack Publishing Company, Easton, PA, 1985, p. 1418, la descripción de las cuales se incorpora por la presente por referencia.
- 10 **[0055]** Tal como se usa en el presente documento, el término "dosis unitaria" se refiere a una dosis única que es capaz de administrarse a un paciente, y que se puede manipular y envasar fácilmente, permaneciendo como dosis unitaria estable física y químicamente que comprende tanto el propio compuesto activo como una composición farmacéuticamente aceptable, tal como se describe a continuación en el presente documento.
- 15 **[0056]** Como se usa en la presente, "profármaco" se pretende que incluya cualquier portador covalentemente enlazado que libere el compuesto original activo como se define en la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco es administrado a un sujeto mamífero. Como se sabe que los profármacos potencian numerosas cualidades deseables de farmacéuticos (por ejemplo, solubilidad, biodisponibilidad, fabricación, etc.) los compuestos de la presente invención pueden ser administrados en la forma de profármaco. Los profármacos de un compuesto de la presente invención pueden ser preparados modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de tal forma que las modificaciones son hendidas, ya sea en la manipulación de rutina o *in vivo*, al compuesto original. Por consiguiente, los profármacos incluyen, por ejemplo, compuestos de la presente invención en donde un grupo hidroxilo, amino, o carboxi está enlazado a cualquier grupo que, cuando se administra el profármaco a un sujeto mamífero, hiende para formar un hidroxilo libre, un amino libre, o una ácido carboxílico, respectivamente. Ejemplos incluyen, pero no están limitados a, derivados de acetato, formiato, y benzoato de grupos funcionales de alcohol y amino; y estéres alquilo, carbocíclicos, arilos, y alquilarilos como estéres de metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, ciclopropilo, fenilo, benzilo, y fenetilo, y similares.
- 20 **[0057]** Se reconoce que los compuestos de la presente invención pueden existir en diversas formas estereoisómeras. Como tales, los compuestos de la presente invención incluyen sus diastereómeros o enantiómeros respectivos. Los compuestos se preparan normalmente en forma de racematos y se pueden usar convenientemente como tales, pero se pueden aislar o sintetizar los diastereómeros o enantiómeros mediante técnicas convencionales si se desea de esta manera. Dichos racematos y diastereómeros o enantiómeros individuales y sus mezclas forman parte de la presente invención.
- 25 **[0058]** Se sabe bien en la técnica cómo preparar y aislar dichas formas ópticamente activas. Se pueden preparar estereoisómeros específicos mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantioméricamente puros o enantioméricamente enriquecidos. Los estereoisómeros específicos de los materiales o productos de partida en éter se pueden resolver y recuperar mediante técnicas conocidas en la técnica, tales como la resolución de formas racémicas, cromatografía normal, en fase inversa, y quiral, recristalización, resolución enzimática, o recristalización fraccionada de sales de adición formadas por reactivos usados con este objetivo. Los procedimientos útiles para resolver y recuperar los estereoisómeros específicos se describen en Eliel, E. L.; Wilen, S.H. Stereochemistry of Organic Compounds; Wiley: Nueva York, 1994, y Jacques, J, y col. Enantiomers, Racemates, and Resolutions; Wiley: Nueva York, 1981.
- 30 **[0059]** Se reconoce además que los grupos funcionales presentes en los compuestos de la presente invención pueden contener grupos protectores. Por ejemplo, se pueden sustituir los sustituyentes de las cadenas secundarias de los aminoácidos de los compuestos de la presente invención por grupos protectores tales como grupos benciloxicarbonilo o t-butoxicarbonilo. Se conocen per se los grupos protectores como grupos funcionales químicos que se pueden añadir a y eliminarse selectivamente de las funcionalidades, tales como los grupos hidroxilo y los grupos carbonilo. Estos grupos están presentes en un compuesto químico para volver dicha funcionalidad inerte a las condiciones de reacción química a las cuales se expone el compuesto. Se puede emplear cualquiera de una variedad de grupos protectores con la presente invención. Los grupos preferidos para proteger las lactamas incluyen grupos sililo tales como grupos tbutildimetilsililo ("TBDMS", dimetoxibencihidrido ("DMB"), acilo, bencilo, y metoxibencilo. Los grupos preferidos para proteger grupos hidroxilo incluyen TBS, acilo, bencilo ("Bn"), benciloxicarbonilo ("CBZ"), t-butiloxicarbonilo ("Boc"), y metoximetilo. Se pueden encontrar muchos grupos protectores estándar empleados por una persona experta en la técnica en Greene, T.W. y Wuts, P.G.M., "Protective Groups in Organic Synthesis" 2d. Ed., Wiley & Sons, 1991.
- 35 **Síntesis**
- 40 **[0060]** Las vías generales para preparar los ejemplos mostrados en la Tabla 1 de la presente invención se muestran en los Esquemas 1-3..... En la Tabla B se muestran los intermedios usados para preparar los ejemplos y sus datos de masa espectral. Los reactivos y los materiales de partida están comercialmente disponibles, o se sintetizan fácilmente mediante técnicas bien conocidas por una persona normalmente experta en la técnica. Se contemplan todos los procedimientos descritos en asociación con la presente invención para practicarse a cualquier
- 45 **[0060]** Las vías generales para preparar los ejemplos mostrados en la Tabla 1 de la presente invención se muestran en los Esquemas 1-3..... En la Tabla B se muestran los intermedios usados para preparar los ejemplos y sus datos de masa espectral. Los reactivos y los materiales de partida están comercialmente disponibles, o se sintetizan fácilmente mediante técnicas bien conocidas por una persona normalmente experta en la técnica. Se contemplan todos los procedimientos descritos en asociación con la presente invención para practicarse a cualquier
- 50 **[0060]** Las vías generales para preparar los ejemplos mostrados en la Tabla 1 de la presente invención se muestran en los Esquemas 1-3..... En la Tabla B se muestran los intermedios usados para preparar los ejemplos y sus datos de masa espectral. Los reactivos y los materiales de partida están comercialmente disponibles, o se sintetizan fácilmente mediante técnicas bien conocidas por una persona normalmente experta en la técnica. Se contemplan todos los procedimientos descritos en asociación con la presente invención para practicarse a cualquier
- 55 **[0060]** Las vías generales para preparar los ejemplos mostrados en la Tabla 1 de la presente invención se muestran en los Esquemas 1-3..... En la Tabla B se muestran los intermedios usados para preparar los ejemplos y sus datos de masa espectral. Los reactivos y los materiales de partida están comercialmente disponibles, o se sintetizan fácilmente mediante técnicas bien conocidas por una persona normalmente experta en la técnica. Se contemplan todos los procedimientos descritos en asociación con la presente invención para practicarse a cualquier
- 60 **[0060]** Las vías generales para preparar los ejemplos mostrados en la Tabla 1 de la presente invención se muestran en los Esquemas 1-3..... En la Tabla B se muestran los intermedios usados para preparar los ejemplos y sus datos de masa espectral. Los reactivos y los materiales de partida están comercialmente disponibles, o se sintetizan fácilmente mediante técnicas bien conocidas por una persona normalmente experta en la técnica. Se contemplan todos los procedimientos descritos en asociación con la presente invención para practicarse a cualquier
- 65 **[0060]** Las vías generales para preparar los ejemplos mostrados en la Tabla 1 de la presente invención se muestran en los Esquemas 1-3..... En la Tabla B se muestran los intermedios usados para preparar los ejemplos y sus datos de masa espectral. Los reactivos y los materiales de partida están comercialmente disponibles, o se sintetizan fácilmente mediante técnicas bien conocidas por una persona normalmente experta en la técnica. Se contemplan todos los procedimientos descritos en asociación con la presente invención para practicarse a cualquier

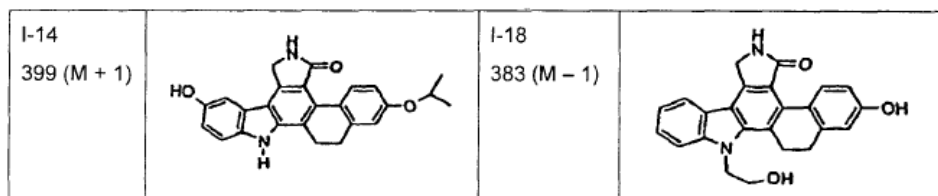
escala, incluyendo el miligramo, gramo, multigramo, kilogramo, multikilogramo o a escala industrial. Todos los sustituyentes en los esquemas sintéticos, a no ser que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente.

5

TABLA B

10

15



20

25

30

35

40

45

50

55

60

I-19 339 (M - 1)	COMPARATIVO 	I-22 504 (M + 1)	
I-23 357 (M + 1) 371 (M + 1) 385 (M + 1) 389 (M + 1) 426 (M + 1) 400 (M + 1) 482 (M + 1)	 R 23-1: Etilo 23-2: nPropilo 23-3: i-butilo 23-4: alilo 23-5: CH ₂ CH ₂ NC ₄ H ₉ 23-6: CH ₂ CH ₂ NMe ₂ 23-7: (CH ₂) ₆ NC ₄ H ₉	I-29 386 (M + 1) 386 (M + 1) 400 (M + 1) 400 (M + 1)	 R 29-1: i-Propilo 29-2: nPropilo 29-3: i-Butilo 29-4: nButilo
I-33 373 (M + 1) 401 (M + 1) 387 (M + 1) 387 (M + 1)	 R 33-1: Etilo 33-2: i-Butilo 33-3: i-Propilo 33-4: Propilo	I-36 385 (M + 1)	
I-39 401 (M + 1)		I-41 399 (M + 1)	

65

[0061] Los procedimientos generales para preparar los pirrolocarbazoles de la presente invención se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos 5.705.511 ("la patente '511") y 6.630.500, la Publicación PCT N° WO

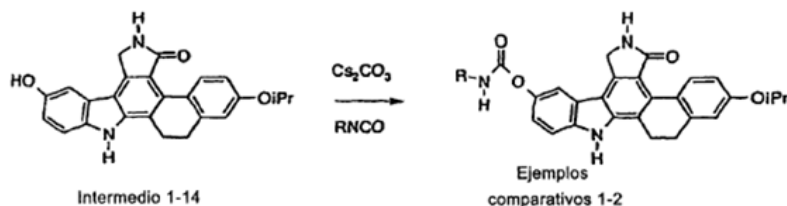
00/47583, J. Heterocyclic Chemistry, 2001, 38, 591, y J. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135. En general, los grupos nitrógeno de la lactama o de los alcoholes intermedios de los intermedios reseñados en la Tabla B se pueden proteger con tales grupos como acetilo, sililo sustituido, bencilo Boc, o dimetoxibenzhidrol.

5 **[0062]** El intermedio I-23 (en el que R es hidrógeno) usado para preparar los ejemplos de la Tabla 2, se preparó a partir de la β -cetona, 2-metil-1,4,6,7-tetrahidro-5H-indazol-5-ona (Peet, N. P.; LeTourneau, M. E.; Heterocycles, 1991, 32, 41) usando los procedimientos descritos en la patente '511 y en J. Heterocyclic Chemistry, 2003, 40, 135.

10

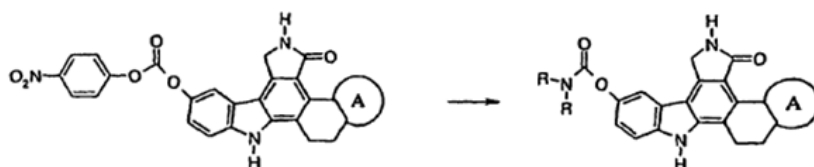
Esquema 1

15



20

25



30 **[0063]** El esquema 1 perfila la vía para preparar derivados tipo carbamato, como los Ejemplos 1-2. Un método alternativo para preparar N, carbamatos N de sustituidos utilizaron un intermedio de carbonato nitrofenilo que puede ser tratado con los varios aminos primarios y secundarios. De manera similar los derivados de la urea, O-carbamato, y N-carbamato pueden ser preparado de la reacción del amino apropiado o intermedio de fenol con un isocianato o cloroformato o del carbonato de nitrofenilo apropiado, carbamato de nitrofenilo, o triclorometilcarbonilo (ver J. Org. Chem. 2003, 68, 3733-3735).

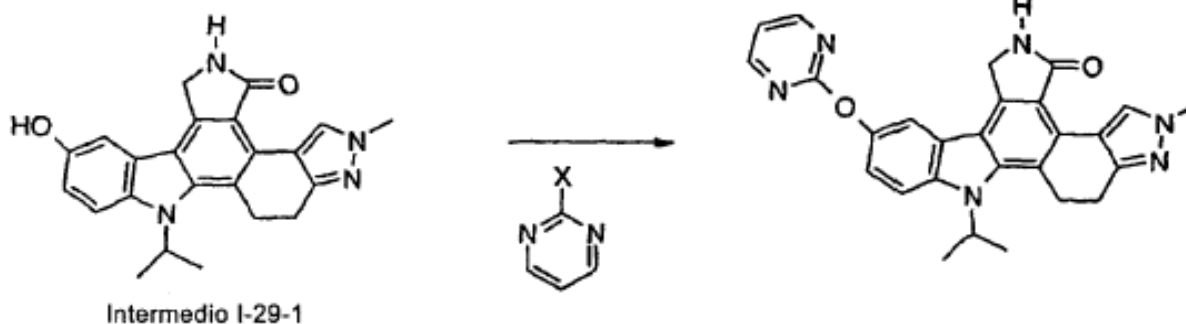
35

Esquema 2

40

45

50



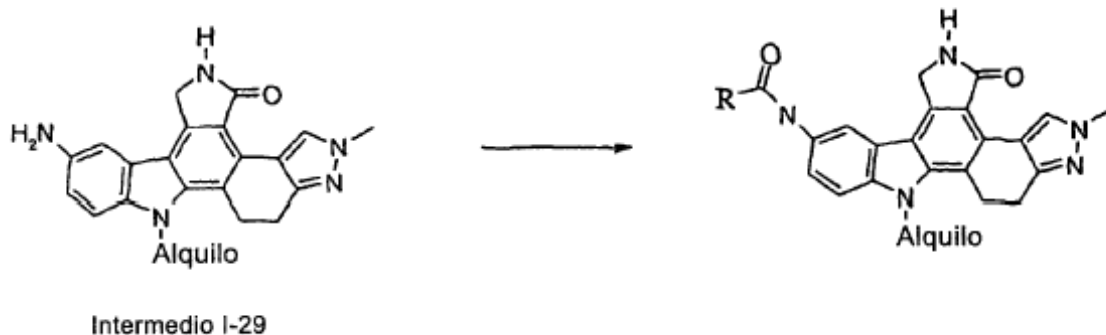
55

[0064] El esquema 2 perfila la vía para preparar éteres de heteroarilo del fenol correspondiente usando una basa como hidruro de sodio y un bromuro o cloruro de heteroarilo.

60

65

Esquema 3



20

25

[0065] El esquema 3 muestra una ruta para la preparación de N-carbamatos (ejemplos 50-69) o amidas (ejemplos 74-82) a partir de los intermedios 1-29 de anilina correspondientes. Se prepararon los aminointermedios 1-29 mediante la alquilación de los cianoésteres apropiados con el yoduro o bromuro de alquilo apropiado seguido por nitración, y la posterior reducción $RaNi$ para proporcionar la amino-lactama. Se prepararon fácilmente los compuestos deseados a partir de la amina.

[0066] Se prepararon las heteroarilcetonas usando las reacciones de acilación de tipo Friedel-Crafts.

Ejemplos

30

35

[0067] Otras características de la invención serán evidentes en el curso de las siguientes descripciones de las formas de realización a modo de ejemplo tal como se muestra en las siguientes Tablas 1-5. Los compuestos de las Tablas 1-5 muestran actividad en las dianas descritas en el presente documento a concentraciones que oscilan entre 0,1 nM y 10 μM . Se proporcionan estos ejemplos para ilustración de la invención y no se pretende que sean limitantes de la misma.

Tabla 1

40

45

Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
1		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
2		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
3		H	CH ₂ CH ₂	OiPr
4		H	CH ₂ CH ₂	OiPr

50

55

60

65

5

10

15

20

25

30

35

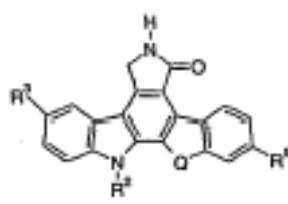
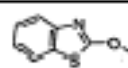
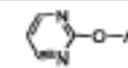
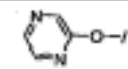
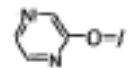
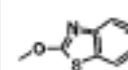
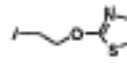
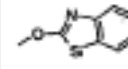
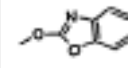
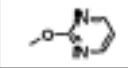
				
Ex. No.	R ³	R ²	Q	R ⁵
5		H	CH ₂ CH ₂	OPr
6		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OPr
7		H	CH ₂ CH ₂	OPr
8		CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	OPr
9	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
10	H		CH ₂ CH ₂	
11	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
12	H	H	CH ₂ CH ₂	

Tabla 2

40

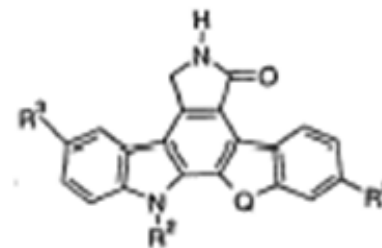
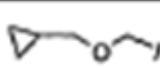
45

50

55

60

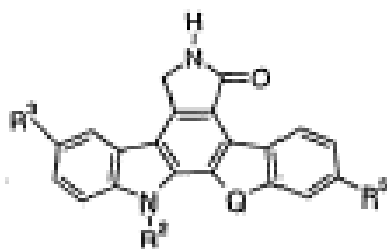
65

				
Eg.	R ³	R ²	Q	R ⁵
13		H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃

Eg.	R ³	R ²	Q	R ⁴
14		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OGH ₃
15		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OGH ₃
16		H	CH ₂ CH ₂	OIPt
17		CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OGH ₃
18		H	CH ₂ CH ₂	OGH ₃
19		H	CH ₂ CH ₂	OIPt
20		H	CH ₂ CH ₂	OIPt
21		H	CH ₂ CH ₂	OIPt
22	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
23	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ OH
24	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
25	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O[(CH ₂) ₂ O] ₂ Me
26	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
27	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
28	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	

5

10



15

20

25

30

35

40

45

50

Eg.	R ¹	R ²	Q	R ³
29	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
30	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH(CH ₂)CO ₂ Et
31	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
32	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CO ₂ tBu
33	H	H	CH ₂ CH ₂	
34	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CO ₂ Et
35	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
36	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ OMe
37	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ CN
38	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ CN
39	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ OEt
40	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ CN
41	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ CN
42	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CN
43	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ C(=NH)OEt
44	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CO ₂ H
45	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ CONH ₂

55

Procedimiento general para los Ejemplos 1 y 2

60

[0068] Se agitó a temperatura ambiente durante 1 día una mezcla del intermedio de fenol I-14 (0,05 mmol), isocianato (0,05 mmol); hidrógeno carbonato de cesio (0,5 mg) y tetrahidrofurano (0,5 ml). Se evaporó el disolvente y se agitó el residuo durante 8 horas con acetato de etilo y HCl 3 N. Se eliminó el acetato de etilo mediante evaporación y se decantó la disolución acuosa del sólido. Se trituró el residuo con metanol y se recogió el producto.

65

[0069] Ejemplo 1. (26%) MS m/e 510 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,60 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,63 (d, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,51 (d, 1H), 7,18 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,87 (m, 1H), 2,98 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,85 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,52 (m, 4H), 1,31 (d, 6H).

[0070] Ejemplo 2. (36%) MS m/e 524 (M+1); RMN ¹H (DMSO-d₆) 11,59 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,63 (s, 1H), 7,52 (d, 1H), 7,17 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,68 (m, 1H), 3,00 (t, 2H), 2,83 (t, 2H), 1,87 (m, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,56 (d, 1H), 1,30 (d, 6H).

5 **[0071]** Ejemplo 3. Se agitó una suspensión de hidruro de sodio (2,44 mg, 1,22 eq) en 0,5 ml de THF bajo N₂ a medida que se añadía gota a gota el intermedio de fenol I-14 (20,6 mg, 0,05 mmol) en 2,0 ml de THF:DMF (1:1). Tras 10 minutos de agitación, se añadió 2-bromopiridina (8,9 mg, 1,12 equivalentes) en 0,5 ml de THF. Se agitó la mezcla a 60°C durante 14 horas. Se enfrió la mezcla a temperatura ambiente, se diluyó con CH₂Cl₂/MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. Se consiguió la purificación mediante TLC preparativa con CH₂Cl₂/MeOH (9:1) para dar como resultado el producto (4,0 mg, 17%) (MS: 477 m/e (M+H)⁺).

10 **[0072]** Ejemplo 4. Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 3 usando el intermedio de fenol I-14 y 2-clorobenzoxazol; 40 h; TLC preparativa (MEON al 10% en CH₂Cl₂); rendimiento del 28%; MS: 516 m/e (M+1)⁺.

15 **[0073]** Ejemplo 5. Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 3 usando el intermedio I-14 y 2-clorobenzotiazol; 40 h; TLC preparativa (MEON al 10% en CH₂Cl₂); rendimiento del 13%; MS: 531 m/e (M+1)⁺.

20 **[0074]** Ejemplo 6. A una mezcla del Ejemplo Comparativo 3 (25,0 mg, 0,052 mmol) y carbonato de cesio (81 mg, 5,0 eq) en 2,0 ml de CH₃CN se le añadió bromuro de n-propilo (47 µl, 10,0 eq) bajo N₂. Tras agitación a 90°C durante 14 h, se diluyó la mezcla con CH₂Cl₂, se filtró a través de Celite y se concentró. La purificación mediante TLC preparativa con 95% de CH₂Cl₂/MeOH dio como resultado el producto (15,0 mg, 56%); MS: m/e 519 (M+1)⁺.

25 **[0075]** Ejemplo 7. Se preparó el compuesto usando el procedimiento del Ejemplo Comparativo 3 usando el intermedio I-14 y 2- bromopirazina; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH₂Cl₂); MS 499 m/e (M+1)⁺.

30 **[0076]** Ejemplo 8. Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 6 usando el Ejemplo Comparativo7 como material de partida. MS m/e 519 (M+1).

Síntesis de los intermedios de fenol I-18 y I-19

35 **[0077]** Se agitó a 0°C una mezcla de AlCl₃ (800 mg, 6 mmol) en dicloroetano (8 ml) a medida que se añadía EtSH (1,40 ml) y fue seguida por la del intermedio I-41 (398 mg, 1 mmol). Se agitó la reacción a 50°C durante 48 h. Se añadieron a la mezcla de reacción 5 ml de HCl 1N y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 0,5 h. La filtración proporcionó 240 mg (63%) del intermedio I-18 (MS: 385 m/e (M+1)⁺). Se preparó el intermedio I-19 mediante un procedimiento similar a partir del derivado N-H de metoxi.

40 **[0078]** Ejemplos 9 y 10. Una suspensión de hidruro de sodio (12,12 mg, 1,22 eq) en 0,5 ml de THF se agitó bajo N₂ a medida que se añadía gota a gota el intermedio de fenol I-18 (76,8 mg, 0,2 mmol) en 4,0 ml de THF:DMP (1:1) a temperatura ambiente. Tras 10 minutos de agitación, se añadió 2-cloro-benzotiazol (38 mg, 1,12 eq) en 0,5 ml de THF. A continuación se agitó la mezcla a 60°C durante 40 horas, se diluyó con CH₂Cl₂/MeOH, se filtró a través de Celite y se concentró. La purificación mediante TLC preparativa con (9:1) de CH₂Cl₂/MeOH dio como resultado el monoproducto del Ejemplo 9 (6,0 mg, rendimiento del 6%) (MS: 517 m/e (M+H)⁺) y el producto dialquilado del Ejemplo 10 (60 mg, rendimiento del 46%) (MS: 651 m/e (M+H)⁺).

45 **[0079]** Ejemplo 11. Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo Comparativo 10 usando el intermedio defenol I-18 y 2-clorobenzoxazol; 36 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH₂Cl₂); rendimiento 11%; MS: 502 m/e (M+1)⁺.

50 **[0080]** Ejemplo 12. Se preparó el compuesto de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 10 usando el intermedio I-19 y 2-bromopiridina; 36 h; TLC preparativa (MeOH al 10% en CH₂Cl₂); rendimiento del 25%; MS: 419 m/e (M+1)⁺.

Proceso general C para los Ejemplos 13 & 14:

55 **[0081]** A una suspensión bien agitada de los intermedios CH₂OH I, II, o III en 7 mL de cloruro de metileno fueron añadidos secuencialmente anhídrido trifluoroacético (5 equivalentes) y N-metilo morfolina (5 eq) a 5° C bajo atmósfera de argón. La suspensión resultante fue agitada a temperatura ambiente durante 3 horas y los solventes de baja ebullición fueron retirados bajo vacío. Una solución agitada de intermedio de tritrufluoroacetato en un alcohol apropiado fue calentada a 80° C durante 6-48 horas en un baño de aceite. Gradualmente, la mezcla de la reacción heterogénea se volvió homogénea. Cuando no se observó material de comienzo por HPLC la mezcla de la reacción fue desarrollada retirando el solvente *in vacuo*. El residuo fue purificado o triturando con agua o con éter o alternativamente, cromatografía flash o cromatografía de placa preparativa en gel de sílice usando acetato de etilo o una mezcla de acetato/hexano de etilo.

65

- [0082]** Ejemplo 13. Sólido amarillo pálido (31 mg, 54% de rendimiento). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 0,05 (m, 2H), 0,49 (m, 2H), 1,06 (m, 1H), 2,79 (m, 2H), 3,82 (m, 5H), 4,65 (m, 4H), 4,79 (s, 2H), 4,97 (t, 1H), 6,80 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,87 (s, 1H), 7,89 (d, 1H), 8,36 (s, 1H); MS (ESI): m/e 483 (M+1)⁺.
- 5 **[0083]** Ejemplo 14. Sólido Amarillo pálido (42,6 mg, 57% de rendimiento). ¹H NMR (DMSO-d₆, 300 MHz): δ 2,55 (m, 2H), 2,80 (t, 2H), 3,86 (m, 4H), 3,98 (s, 2H), 4,61 (s, 1H), 4,73 (t, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,98 (t, 1H), 6,78 (d, 1H), 6,89 (s, 1H), 7,50 (d, 1H), 7,68 (d, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 8,38 (s, 1H); MS (ESI): m/e 489 (M+1)⁺, 512 (M+Na)⁺.
- 10 **[0084]** Ejemplo 15. Al tritri-fluoroacetato (27 mg) preparado usando el método C general se le añadió 1 mL de 2-metoxietanol y la reacción fue calentada a 90° C en un tubo sellado durante 2 horas. La reacción fue concentrada, el producto triturado con éter, recogido y secado. ¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8,38(1H, s), 7,89 (2H, d), 7,66 (1H, d), 7,47(1H, d), 6,90(1H, s), 6,81(1H, d), 4,98(2H, m), 4,79(1H, s), 4,67(3H, m), 3,96(6H, m), 3,82(2H, m), 3,62 (2H, m), 3,50(3H, m), 3,10(2H, m), 2,79(2H, m) MS m/e 487 (M+1)⁺.
- 15 **[0085]** Ejemplo 16. Al intermedio de amino metilo XII CEP7668 (30 mg, 0,066 mmol) en THF 81 mL se le añadió TEA (9 µl, 0,066 mmol), seguido por cloroformiato de bencilo (9 µl, 0,066 mmol) y la mezcla de la reacción fue agitada a temperatura ambiente toda la noche. Se añadieron TEA y cloroformiato de bencilo adicionales mientras se calentaba a 50° C, La reacción fue concentrada, disuelta en etilo acetada, lavada con bicarbonato sódico, conservada en salmuera y secada sobre sulfato de magnesio. El agente secante fue retirado por filtración y el solvente se evaporó. El producto fue purificado por TLC preparativo usando un 2% de cloruro de metanol/metileno. EL producto fue recogido y secado a 80° C toda la noche. MS m/e=590 (m+1)⁺.
- 20 **[0086]** Ejemplo 17. Este compuesto fue preparado usando el proceso general como en el Ejemplo 16 comenzando con intermedio XIII 3-aminometil-N-etanol MS m/e 540 (m+1)⁺.
- 25 **[0087]** Ejemplo 18. Este compuesto fue preparado del intermedio XII y acetato de isocianato etilo. MS m/e 513 (M+1)⁺.
- 30 **[0088]** Ejemplo 19. Se agitaron fenol X CEP 7143 intermedio (15 mg, 0,037 mmol), bromoetiletiler (66 mg, 0,57 mmol) (añadido en 3 partes), acetona (7 mL) y 10N de hidróxido de sodio (4 mL) a temperatura ambiente durante 7 h. La acetona se evaporó y la solución se acidificó a pH 3. Se recogió el sólido, triturado con hexano y después se extrajo con cloruro de metileno. El extracto se evaporó para dar el producto (0,004g.) (23%) MS m/e 471 (M+1); ¹H NMR (DMSO-d₆) 11,40 (s, 1H), 8,33 (s, 1H), 8,16 (d, 1H), 7,47 (d, 2H), 7,11 (d, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,80 (s, 2H), 4,69 (m, 1H), 4,24 (m, 2H), 3,85 (m, 2H), 3,65 (t, 2H), 2,98 (t, 2H), 2,81 (t, 2H), 1,30 (d, 6H), 1,23 (t, 3H).
- 35 **[0089]** Ejemplo 20. A una mezcla de intermedio X (16,5 mg, 0,041 mmol) y carbonato de cesio (88 mg, 1,1 eq) en 2,0 mL de CH₃CN fue añadida bromuro de ciclopentilo (8,0 µl, 2,0 eq) bajo N₂. Tras agitación a 70° C durante 24 horas, la mezcla fue diluida con CH₂Cl₂ y filtrada a través de Celite y concentrada. La purificación por preparación de placa TLC con CH₂Cl₂/MeOH proporcionó el producto. MS m/e 553 (M+1).
- 40 **[0090]** Ejemplo 21. Preparado por hidrogenación del Ejemplo 1C en DMF usando Pd(OH)₂ y una gota de HCl. MS m/e 443 (M+1).
- 45 **[0091]** Ejemplo 1C. Se agitó una suspensión de hidruro de sodio (2,44 mg, 1,22 eq) en 0,5 mL de THF bajo N₂ mientras el intermedio X de fenol (3-hidroxi-10-isopropoxi-12,13-dihidro-6H,7H,14H-naftil(3,4-a)pirrolo(3,3-a)pirrolo(3,4-c)carbazol-7(7H)uno) (20,6 mg, 0,05 mmol) en 2,0 mL de THF:DMF (1:1) se añadía gota a gota. Después de 10 minutos de agitación se añadió 2-bromopirimidina (8,9 mg, 1,12 eq) en 0,5 mL de THF. La mezcla fue agitada a 60° C durante 14 horas. Después, la mezcla fue enfriada a temperatura ambiente, diluida con CH₂Cl₂ y filtrada a través de Celite y concentrada. La purificación se consiguió por la preparación de placa TLC con CH₂Cl₂/MeOH (9:1) para proporcionar el producto (4,0 mg, 17%) (MS: 444 m/z (M+H)⁺).
- 50

Métodos Generales para la Síntesis de los Ejemplos 22 - 45

- 55 **[0092] Método A:** A una mezcla de intermedio de hidroxilo (0,2 mmol), yoduro de potasio (3,3 mg, 0,1 eq.), bromuro N-tetrabutilamonio (0,1 eq), hidrato de hidróxido de cesio (3 eq) y 20 mg de tamizados 4Å en 2,0 mL de CH₃Cn se le añadió el bromuro o el yoduro de alquilo apropiado bajo N₂. Después de que la mezcla fue agitada a 50° C durante 14-72 horas, la mezcla de la reacción fue diluida con CH₃Cn y filtrada a través de Celite y concentrada. El residuo fue diluido con CH₂Cl₂ y lavado con agua y secado sobre sulfato de magnesio. La purificación por preparación de placa TLC o cristalización con CH₂Cl₂/MeOH proporcionó los productos deseados.
- 60 **[0093] Método B:** A una mezcla de intermedio de hidroxilo (0,2 mmol), y carbonato de cesio (3 eq) en 2,0 mL de CH₃Cn se le añadió el bromuro o el yoduro de alquilo apropiado bajo N₂. Después de que la mezcla fue agitada a 50-80° C durante 14-72 horas, la mezcla de la reacción fue diluida con CH₃Cn y filtrada a través de Celite y concentrada. El residuo fue diluido con CH₂Cl₂ y lavado con agua y secado sobre sulfato de magnesio. La purificación por preparación de placa TLC o cristalización con CH₂Cl₂/MeOH proporcionó los productos deseados.
- 65

- 5 **[0094]** Método C: A una mezcla de intermedio de hidroxilo (0,1 mmol), hidróxido de sodio (1,5 eq) y bromuro de N-tetrabutilamonio (0,1 eq) en 0,5 mL de CH₂Cl₂ y 0,5 mL de agua se añadió el bromuro o el yoduro de alquilo apropiado bajo N₂. Después de que la mezcla fue agitada a temperatura ambiente durante 14-72 horas, la mezcla de la reacción se concentró y el residuo fue lavado con agua y secado sobre sulfato de magnesio. La purificación por preparación de placa TLC o cristalización con CH₂Cl₂/MeOH proporcionó los productos deseados.
- 10 **[0095]** Ejemplo 22. A una mezcla de intermedio fenol XV (19,5 mg, 0,05 mmol), carbonato de potasio (34,6 mg, 5 eq.) y yoduro de potasio (8,7 mg, 1,05 eq) en 1,5 mL de acetona y 0,25 mL de DMF se añadió el bencilo 2-bromoetil éter (8,3 uL, 1,05 eq) bajo N₂. Después de que la mezcla fue agitada a reflujo durante 24 horas, la mezcla de la reacción fue diluida con EtOAc y lavada con agua, saturada con solución NaCl y secada sobre sulfato de magnesio. La purificación por preparación de placa TLC con un 5% de MeOH/CH₂Cl₂ proporcionó el producto deseado (10 mg, 39%). MS m/e 519 m/z (M+1)⁺.
- 15 **[0096]** Ejemplo 23. El producto fue obtenido formando primero el compuesto 23I por el Método A, usando fenol XV y bromuro de ciclopentilo; 14 hr; prep. TLC (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 10%; MS: m/e 453 m/z (M+1)⁺. Una mezcla del compuesto 168I 1100 (5 mg, 0,01 mmol), 10% de Pc(OH)₂/C y 0,1 mL de conc. HCl en 1,0 mL de EtOH fue hidrogenado bajo psi H₂ en un aparato Parr durante 24 horas a temperatura ambiente. La filtración y la concentración proporcionó 2,2 mg (27%) del compuesto del título. MS: m/e 451 m/z (M+1)⁺.
- 20 **[0097]** Ejemplo 24. Método C del fenol XV y epibromohidrina; 22 horas, TLC preparativo (10% MeOH en CH₂Cl₂); Rendimiento 30%; MS m/e 463 m/z (M+Na)⁺.
- 25 **[0098]** Ejemplo 25. Método C; fenol XV y 1-bromo-2-(2-metoxietoxi)etano, 14 horas; TLC prep. (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 11%; MS: 509 m/z (M+Na)⁺.
- 30 **[0099]** Ejemplo 26. Método B fenol XV y 2-(2-bromoetil)-1,3-dioxano, 14 hr reflujo: TLC prep. (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 54% MS: 521 m/z (M+1)⁺.
- 35 **[0100]** Ejemplo 27. Método A; fenol XV y (bromometil)ciclopropano, 14 hr.; TLC prep. (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 17%; MS: m/e 439 m/z (M+1)⁺.
- 40 **[0101]** Ejemplo 28. Método A; fenol XV y 2-bromometil-1,3-dioxolano; 64 hr.; TLC prep. (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 15%; MS: 471 m/z (M+1)⁺.
- 45 **[0102]** Ejemplo 29. Método B fenol XV y N-(3-bromopropil)ftalimijda; 48 hr a 80° C TLC prep. (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 17%; MS: m/e 494 m/z (M+Na)⁺.
- 50 **[0103]** Ejemplo 30. Método B; fenol XV y etil 2-bromopropinato; 14 hr a 80° C; TLC prep. (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 9%; MS: m/e 507 m/z (M+Na)⁺.
- 55 **[0104]** Ejemplo 31. Método A; fenol XV y metil4-cloro-3metoxi-(E)-2-butenoato; 40 hr a 80° C; TLC prep. (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 21%; MS: m/e 535 m/z (M+Na)⁺.
- 60 **[0105]** Ejemplo 32. Método A; fenol XV y 1-bromopinacolona; 14 hr a 60° C; TLC prep. (10% MeOH en CH₂Cl₂); rendimiento 29%; MS: m/e 505 m/z (M+Na)⁺.
- 65 **[0106]** Ejemplo 33. Método A; 20hr a 50° C, TLC prep. (10% MeOH en CH₂Cl₂);rendimiento (5%); MS: 449 m/z (M+Na)⁺.
- [0107]** Ejemplo 34. Método B. (38%) MS m/e 471 (M+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,37 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,25 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,75 (d 1H), 4,97 (t, 1H), 4,77 (d, 4H), 4,60 (t, 2H), 4,16 (m, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,45 (s, 2H), 1,21 (t, 3H).
- [0108]** Ejemplo 35. Método B. (19%) MS m/e 476 (M+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,56 (s, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,92 (d, 1H), 7,85 (m, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,48 (t, 1H), 7,33 (m, 1H), 7,27 (t, 1H), 6,97 (s, 1H), 6,85 (d, 1H), 5,20 (s, 1H), 4,97 (m, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,62 (m, 2H).
- [0109]** Ejemplo 36. Método B (43%) MS m/e 443 (M+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,36 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,97 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,11 (s, 2H), 3,77 (d, 2H), 3,65 (s, 2H), 2,73 (s, 2H).
- [0110]** Ejemplo 37. Método B (63%) M S m/e 452 (M+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,36 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,88 (s, 1H), 6,78 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,75 (s,2H), 4,60 (m, 2H), 4,07 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,64 (t, 2H), 2,02 (m, 2H).

- [0111]** Ejemplo 38. Método B (72%) M S m/e 480 (M+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,35 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 6,85 (t, 1H), 6,76 (t, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,00 (t, 2H), 3,77 (d, 2H), 2,73 (m, 2H), 1,73 (t, 3H), 1,52 (m, 8H).
- 5 **[0112]** Ejemplo 39. Método B (67%) MS m/e 456 (M+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,35 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,87 (s, 1H), 6,75 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,78 (m, 2H), 3,70 (s, 2H), 3,00 (m, 2H), 2,70 (m, 2H), 1,11 (T, 3h).
- 10 **[0113]** Ejemplo 40. Método B (88%) M S m/e 466 (M+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,35 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,61 (m, 2H), 4,03 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,54 (t, 2H), 1,73 (m, 6H).
- 15 **[0114]** Ejemplo 41. Método B. MS m/e 516 (M+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,35 (s, 1H), 7,90 (d, 1H), 7,81 (d, 1H), 7,64 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,96 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,60 (t, 2H), 3,99 (t, 2H), 3,78 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,56 (t, 4H), 1,42 (m, 6H).
- [0115]** Ejemplo 42. Método B. MS m/e 438 (M+1).
- 20 **[0116]** Ejemplo 43. Ester compuesto se formó del Ejemplo 40B, etanol y cloruro de hidrógeno gaseoso (85%) MS m/e 512 (M+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,35 (s, 1H), 7,91 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,46 (t, 1H), 7,26 (t, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (d, 1H), 4,75 (s, 1H), 4,61 (m, 2H), 4,35 (m, 2H), 4,00 (m, 2H), 3,79 (m, 2H), 2,73 (m, 2H), 2,66 (m, 2H), 1,77 (m, 6H), 1,33 (t, 3H).
- 25 **[0117]** Ejemplo 44. El ejemplo 43 se sometió a reflujo en etanol y ácido clorhídrico concentrado durante 18 horas. La solución fue hecha base con hidróxido de sodio a pH 10 y se sometió a reflujo 4 horas. La solución fue acidificada para precipitar el producto. MS m/e 485 (M+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) 12,00 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,45 (t, 1H), 7,24 (m, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,76 (d, 2H), 4,96 (t, 1H), 4,75 (s, 2H), 4,61 (m, 2H), 3,98 (t, 1H), 3,77 (m, 2H), 2,73(m, 2H), 2,23 (m, 4H), 1,71(m, 8H).
- 30 **[0118]** Ejemplo 45. El producto fue obtenido de una reacción del Ejemplo 41 con etanol y cloruro de hidrógeno gaseoso (45%) MS m/e 512 (M+1); ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8,37 (s, 1H), 7,91 (d, 1H), 7,82 (d, 1H), 7,65 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,23 (m, 2H), 6,86 (s, 1H), 6,77 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,99 (t, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,61 (m, 2H), 3,98 (t, 1H), 3,80 (m, 2H), 2,74 (m, 2H), 2,02 (t, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,38 (m, 8H).
- 35 **[0119]** Síntesis del fenol XVII CEP 5108 intermedio; Al Tricloruro de aluminio (1,2 g, 9 mmol) en 12 mL de dicloroetano de anhidro se le añadieron 2 mL de etanolol seguido por derivado de metoxi CEP 3371 (500 mg, 1,47 mmol). La mezcla fue agitada a 50° C durante 48 h. La reacción se concentró y se agitó con 10 mL de ácido hidroclicórico 1N durante treinta minutos. EL producto fue aislado por filtración y fue secado al vacío para proporcionar 483 mg (cuantitativos) de un sólido gris, el fenol. NMR (d₆-DMSO): 11,8 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 9,2 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,6 (d, 1H), 7,45 (dd, 1H), 7,25 (dd, 1H), 7,08 (s, 1H), 6,8 (dd, 1H), 4,85 (s, 2H), 4,08 (s, 2H). MS (ES +): 327 (M+1).
- 40
- Utilidad
- 45 **[0120]** Los compuestos de la presente invención son útiles, entre otros, como agentes terapéuticos. Concretamente, los compuestos son útiles para la inhibición de quinasas, tales como, por ejemplo, trk, VEGFR, PDGFR, PKC, MLK, DLK, Tie-2, FLT-3, y CDK1-6. Diversos compuestos de la presente invención muestran propiedades farmacéuticas potenciadas sobre aquellos descritos en la técnica y propiedades farmacocinéticas mejoradas en mamíferos. Los compuestos de la presente invención muestran propiedades farmacéuticas potenciadas sobre aquellos descritos en la técnica, incluyendo un aumento en la actividad de la doble inhibición de MLK y DLK, o un aumento en la actividad de la doble inhibición de VEGFR y Tie-2, junto con propiedades farmacocinéticas mejoradas en mamíferos.
- 50
- 55 **[0121]** En una realización, la presente invención proporciona compuestos descritos en la presente para su uso en un método para tratar o prevenir enfermedades y desordenes, como aquellos divulgados en la presente, que comprende administrar a un sujeto en necesidad de dicho tratamiento o prevención una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de la presente invención.
- 60 **[0122]** En una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos descritos en la presente para su uso en un método para inhibir la actividad de la *trk* quinasa comprendiendo proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para resultar en una inhibición efectiva. Particularmente, la inhibición de la *trk* implica la utilidad en, por ejemplo, enfermedades de la próstata como el cáncer de próstata y la hiperplasia de próstata benigna, así como para el tratamiento de inflamaciones, como la inflamación neurológica y la inflamación de la artritis crónica. En una realización preferida, el receptor de la *trk* quinasa es la *trk A*.
- 65

5 **[0123]** La mayoría de los cánceres tienen una necesidad absoluta de la angiogénesis, el procedimiento por el cual se forman los vasos sanguíneos. La citoquina angiogénica más potente es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y se ha realizado investigación sustancial acerca del desarrollo de los antagonistas del receptor VEGF/VEGF (VEGFR). Los inhibidores del receptor de la tirosina quinasa (RTK) podrían tener un amplio espectro de actividad antitumoral en pacientes con carcinoma avanzado de mama y colorrectal y sarcoma de Kaposi pretratados. Potencialmente, estos agentes pueden jugar un papel en el tratamiento temprano (adyuvante) y avanzado del cáncer. La importancia de la angiogénesis en el crecimiento progresivo y viabilidad de los tumores sólidos está bien establecida. Igualmente, datos recientes sugieren una implicación de la angiogénesis en la patofisiología de carcinomas hematológicos. Recientemente, los autores han informado del aumento de la angiogénesis en la médula ósea de pacientes con leucemia mieloide aguda (AML) y de la normalización de la densidad de microvasos en la médula ósea cuando los pacientes alcanzaron una completa remisión (CR) después de la quimioterapia de inducción. La angiogénesis tumoral depende de la expresión de mediadores específicos que inician una cascada de eventos que conducen a la formación de nuevos microvasos. Entre estos, VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), FGF (factor de crecimiento del fibroblasto) juegan un papel fundamental en la inducción de la neovascularización en tumores sólidos. Estas citoquinas estimulan la migración y la proliferación de las células endoteliales e inducen la angiogénesis in vivo. Datos recientes sugieren igualmente un importante papel para estos mediadores en los tumores malignos hematológicos. Los blastos AML aislados sobreexpresan VEGF y el receptor 2 de VEGF. De esta manera, la ruta VEGF/VEGFR-2 puede estimular el crecimiento de los blastos leucémicos de una manera autocrina y paracrina. Por tanto, la neovascularización y los mediadores/receptores angiogénicos pueden ser dianas prometedoras para las estrategias de tratamiento antiangiogénicas y antileucémicas. De esta manera, en otras formas de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o evitar los trastornos angiogénicos en los que la actividad de la quinasa VEGFR contribuye a dolencias patológicas, el procedimiento comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado que el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular se ponga en contacto con una cantidad eficaz inhibidora del compuesto. La inhibición de VEGFR implica la utilidad en, por ejemplo, trastornos angiogénicos tales como cánceres de tumores sólidos, endometriosis, degeneración macular, retinopatía, retinopatía diabética, psoriasis, hemangioblastoma, así como otras enfermedades oculares y cánceres.

30 **[0124]** FLT3, un miembro del tipo III del receptor de la tirosina quinasa (RTK), se expresa preferentemente sobre la superficie de una elevada proporción de células de leucemia mieloide aguda (AML) y el linaje B de leucemia linfocítica aguda (ALL) en adición a las células madre hematopoyéticas, cerebro, placenta e hígado. Una interacción de FLT3 y su ligando ha mostrado jugar un importante papel en la supervivencia, proliferación y diferenciación de no sólo las células hematopoyéticas normales sino también de las células de leucemia; Se informaron en primer lugar las mutaciones del gen FLT3 como una duplicación en tándem interna (ITD) de la secuencia que codifica la región de la yuxtamembrana (JM), posteriormente como una mutación de aminoácido de D836 en el interior de una región de la quinasa. Las mutaciones ITD y D835 se encuentran esencialmente en AML y sus frecuencias son aproximadamente 20 y 6% en adultos con AML, respectivamente. De esta manera, la mutación del gen FLT3 es hasta ahora la alteración genética más frecuente informada implicada en la AML. Diversos estudios a gran escala en pacientes bien documentados publicados hasta la fecha han demostrado que la mutación ITD se asocia fuertemente con la leucocitosis y una mala prognosis. Un compuesto inhibidor de la tirosina quinasa FLT3 tiene una aplicación en el tratamiento de la leucemia. La presente invención proporciona un procedimiento para tratar trastornos caracterizado por la sensibilidad a la inhibición de FLT3, el procedimiento comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado la inhibición de FLT3.

45 **[0125]** El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) fue uno de los primeros factores de crecimiento de polipéptidos que identificaron estas señales a través de un receptor superficial de la tirosina quinasa (PDGF-R) para estimular diversas funciones celulares que incluían el crecimiento, la proliferación y la diferenciación. Desde entonces, se han identificado diversos genes relacionados que constituyen una familia de ligandos (principalmente PDGF A y B) y sus receptores análogos (PDGF-R alfa y beta). Hasta la fecha, se ha demostrado la expresión de PDGF en numerosos tumores sólidos diferentes, desde glioblastomas a carcinomas de próstata. En estos diversos tipos de tumores puede variar el papel biológico de la señalización de PDGF desde la estimulación autocrina del crecimiento celular canceroso a las interacciones paracrinas más tenues que implican el estroma adyacente e incluso la angiogénesis. De esta manera, en las formas de realización adicionales, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar o evitar trastornos en los que la actividad de PDGFR contribuye a dolencias patológicas, comprendiendo el procedimiento proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para dar como resultado que el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas se ponga en contacto con una cantidad inhibidora eficaz del compuesto. La inhibición de PDGFR implica la utilidad en, por ejemplo, diversas formas de neoplasia, artritis reumatoide, artritis crónica, fibrosis pulmonar, mielofibrosis, cicatrización anormal de la herida, enfermedades con criterios de valoración cardiovasculares, tales como aterosclerosis, restenosis, restenosis después de angioplastia, y similares.

60 **[0126]** En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona compuestos para el uso en un método para tratar o prevenir desórdenes donde la actividad MLK contribuye a las condiciones patológicas, como aquellas descritas anteriormente, en donde el método comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para resultar en que el receptor MLK entre en contacto con una cantidad inhibitoria efectiva

del compuesto. La inhibición de la MLK implica utilidad en, por ejemplo, formas de cáncer donde las MLK juegan un papel patológico así como en desórdenes neuronales.

5 **[0127]** En todavía otras realizaciones, la presente invención proporciona compuestos para el uso en un método para tratar desórdenes caracterizados por actividad anormal de las células sensibles al factor trófico, el método comprende proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad suficiente para resultar en que el receptor celular del factor trófico entre en contacto con una cantidad inductora de actividad efectiva del compuesto. En ciertas realizaciones preferidas, la actividad de las células sensibles al factor trófico es la actividad ChAT.

10 **[0128]** Los receptores del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFR) son miembros de una familia de polipéptidos sintetizados por una variedad de tipos celulares durante los procesos de desarrollo embrionario y en tejidos adultos. Se han detectado los FGFR en células normales y malignas y están implicados en episodios biológicos que incluyen actividad mitogénica y angiogénica con un consiguiente papel crucial en la diferenciación y el desarrollo celular. Para activar las rutas de transducción de la señal, los FGFR se acoplan a los factores de crecimiento de los fibroblastos (FGF) y a los proteoglicanos del sulfato de heparán (HS) para formar un complejo ternario biológicamente fundamental. Basándose en estas consideraciones, los inhibidores capaces de bloquear la cascada de señalización a través de una interacción directa con FGFR podrían tener antiangiogénesis y la subsiguiente actividad antitumoral. De acuerdo con esto, la presente invención proporciona un procedimiento para tratar enfermedades caracterizadas por la actividad aberrante de las células responsables de FGF, comprendiendo el procedimiento proporcionar un compuesto de la presente invención en una cantidad para dar como resultado que FGFR se ponga en contacto con una cantidad del compuesto que induzca la actividad eficaz.

20 **[0129]** Los compuestos de la presente invención pueden tener también efectos positivos sobre la función y supervivencia de las células responsables del factor trófico promoviendo la supervivencia de las neuronas. Con respecto a la supervivencia de una neurona colinérgica, por ejemplo, el compuesto puede preservar la supervivencia de una población de neuronas colinérgicas en riesgo de muerte (debido a, por ejemplo, lesión, una dolencia de enfermedad, una dolencia degenerativa o la progresión natural) cuando se compara con una población neuronal colinérgica no presentada con dicho compuesto, si la población tratada tiene un período comparativamente mayor de funcionalidad que la población no tratada.

30 **[0130]** Una variedad de trastornos neurológicos está caracterizada por células neuronales que se están muriendo, lesionadas, funcionalmente comprometidas, que experimentan degeneración axonal, en riesgo de muerte, etc. Estas enfermedades y trastornos neurodegenerativos incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de Alzheimer; enfermedades de las neuronas motoras (por ejemplo, esclerosis lateral amiotrófica); enfermedad de Parkinson; enfermedades cerebrovasculares (por ejemplo, apoplejía, isquemia); enfermedad de Huntington; demencia por SIDA; epilepsia, esclerosis múltiple; neuropatías periféricas que incluyen neuropatía diabética y neuropatía periférica inducida por quimioterapia, neuropatía periférica relacionada con SIDA; trastornos inducidos por aminoácidos excitadores; y trastornos asociados con lesiones de conmoción o penetrantes del cerebro o de la médula espinal.

40 **[0131]** En otras formas de realización preferidas, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar o evitar el mieloma y las leucemias múltiples que incluyen, pero no se limitan a, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, y leucemia linfocítica crónica.

45 **[0132]** En formas de realización adicionales, los presentes compuestos son útiles también en el tratamiento de trastornos asociados con la disminución de la actividad ChAT o la muerte, lesión de las neurona motoras de la médula espinal, y también tienen utilidad en, por ejemplo, enfermedades asociadas con muerte celular apoptótica del sistema nervioso central y periférico, el sistema inmune y en enfermedades inflamatorias. ChAT cataliza la síntesis del neurotransmisor acetilcolina, y éste se considera un marcador enzimático de una neurona colinérgica funcional. Una neurona funcional es también capaz de sobrevivir. La supervivencia de la neurona se ensaya mediante la cuantificación de la captación específica y la conversión enzimática de un colorante (por ejemplo, calceína AM) por neuronas vivas. Los compuestos descritos en el presente documento pueden encontrar también utilidad en el tratamiento de los estados de enfermedad que implican la proliferación de células malignas, tales como muchos cánceres.

55 **[0133]** Las formas de realización adicionales de la invención se dirigen al uso de cualquier compuesto descrito en el presente documento, y a los estereoisómeros o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en el tratamiento y/o prevención de cualquiera de las dolencias, enfermedades y trastornos descritos anteriormente. Las formas de realización adicionales se dirigen al uso de los compuestos descritos en el presente documento, y a los estereoisómeros o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento y o la prevención de dichas dolencias, trastornos y enfermedades.

60 **[0134]** Los compuestos de la presente invención tienen importantes actividades farmacológicas funcionales que encuentran utilidad en una variedad de escenarios que incluyen los escenarios de investigación y terapéuticos. Por facilidad de presentación, y con el fin de no limitar el intervalo de utilidades para las cuales se pueden caracterizar estos compuestos, se pueden describir generalmente las actividades de los compuestos de la presente invención como sigue:

65

- A. Inhibición de la actividad enzimática
- B. Efecto sobre la función y/o supervivencia de las células responsables del factor trófico
- C. Inhibición de las respuestas asociadas a la inflamación
- D. Inhibición del crecimiento celular asociada con los estados hiperproliferativos
- E. Inhibición de la muerte de neuronas motoras programadas durante el desarrollo

[0135] Se puede determinar la inhibición de la actividad enzimática usando, por ejemplo, la inhibición de VEGFR (por ejemplo, inhibición de VEGFR-2), la inhibición de MLK (por ejemplo, inhibición de MLK1, MLK2, o MLK3), la inhibición de la quinasa PDGFR, la fosforilación de trk estimulada por NGF, la inhibición de PKC, o los ensayos de inhibición de la tirosina quinasa trk. Se puede establecer el efecto sobre la función y/o la supervivencia de las células responsables del factor trófico, por ejemplo, células de un linaje neuronal usando cualquiera de los siguientes ensayos: (1) el ensayo de la colina acetiltransferasa de la médula espinal cultivada ("ChAT"); (2) el ensayo de extensión de la neurita ganglionar de la raíz dorsal cultivada ("DRG"); (3) el ensayo de la actividad ChAT de las neuronas del pedúnculo cerebral basal cultivadas ("BFN"). Se puede establecer la inhibición de la respuesta asociada a la inflamación usando un ensayo del ARNm de la indolamina 2,3-dioxigenasa ("IDO"). Se puede determinar la inhibición del crecimiento celular asociada con estados hiperproliferativos midiendo el crecimiento de las líneas celulares de interés, tales como una línea AT2 en el caso de cáncer de próstata. Se puede evaluar la inhibición de la muerte de las neuronas motoras programada durante el desarrollo in ovo usando neuronas somáticas motoras de polluelo embrionario, cuyas células experimentan la muerte que se produce de manera natural entre las células embrionarias los días 6 y 10, y analizar la inhibición de dicha muerte celular que se produce de manera natural de la manera mediada por los compuestos descritos en el presente documento.

[0136] Se puede determinar la inhibición de la actividad enzimática por los compuestos de la presente invención usando, por ejemplo, los siguientes ensayos:

- Ensayo de inhibición de VEGFR
- Ensayo de inhibición de MLK
- Ensayo de inhibición de la actividad de PKC
- Ensayo de inhibición de la actividad de la tirosina quinasa trkA
- Ensayo de inhibición de Tie-2
- Ensayo de inhibición de CDK1-6
- Inhibición de la fosforilación de trk estimulada por NGF en una preparación de células completas
- Ensayo de inhibición del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR)

[0137] Se muestra a continuación una descripción de los ensayos que se pueden usar en conexión con la presente invención. No se pretende, ni se construyen, como limitantes del alcance de la descripción.

Inhibición de la actividad de la tirosina quinasa trkA

[0138] Se ensayaron los compuestos seleccionados de la presente invención para su capacidad para inhibir la actividad de la quinasa de la región citoplásmica de la trkA humana expresada en baculovirus usando un ensayo basado en ELISA tal como se ha descrito anteriormente (Angeles y col., Anal. Biochem. 236: 49-55, 1996). De manera breve, la placa de microvaloración de 96 pocillos se recubrió con solución sustrato (proteína de fusión fosfolipasa C-1/glutación S-transferasa humana recombinante (Rotin y col., EMBOJ., 11: 559-567, 1992). Se llevaron a cabo los estudios de inhibición en mezclas de ensayo de 100 µl que contenían Hepes 50 mM, ATP 40 µM, MnCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, DMSO al 2%, y diversas concentraciones de inhibidor. Se inició la reacción mediante la adición de la quinasa trkA y se siguió procediendo durante 15 minutos a 37°C. A continuación se añadió un anticuerpo para la fosfotirosina (UBI), seguido por un anticuerpo conjugado mediante un enzima secundario, IgG cabra anti-ratón marcado con fosfatasa alcalina (Bio-Rad). Se midió la actividad del enzima de unión mediante un sistema de detección amplificado (Gibco-BRL). Se analizaron los datos de la inhibición usando la ecuación dosis-respuesta sigmoideal (pendiente variable) en GraphPad Prism. La concentración que resultó en una inhibición del 50% de la actividad de la quinasa se denomina como "CI50".

Inhibición de la actividad de la quinasa por el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular

[0139] Se examinaron los compuestos seleccionados de la presente invención para sus efectos inhibidores sobre la actividad de la quinasa de la región de la quinasa del receptor VEGF expresado en baculovirus (flk-1 humano, KDR; VEGFR2) usando el procedimiento descrito para el ensayo ELISA de la quinasa trkA descrito anteriormente. La mezcla de reacción de la quinasa, constituida por Hepes 50 mM, pH 7,4, ATP 40 µM, MnCl₂ 10 mM, BSA al 0,1%, DMSO al 2%, y diversas concentraciones de inhibidor, se transfirió a placas recubiertas PLC-/GST. Se añadió quinasa VEGFR y se dejó proceder a la reacción durante 15 min a 37°C. Se llevó a cabo la detección del producto fosforilado mediante la adición de anticuerpo anti-fosfotirosina (UBI). Se liberó un anticuerpo conjugado con el enzima secundario para capturar el complejo anticuerpo-PLC-/GST fosforilado. Se midió la actividad del enzima de unión mediante un sistema de detección amplificado (Gibco-BRL). Se analizaron los datos de la inhibición usando la ecuación de dosis-respuesta sigmoideal (pendiente variable) en GraphPad Prism.

Inhibición de la actividad de la quinasa-1 de linaje mixto

5 [0140] Se evaluó la actividad de la quinasa deMLK1 usando el Millipore Multiscreen TCA en formato "placa" tal como se describe para la proteína quinasa C (Pitt y Lee, J. Biomol. Screening, 1: 47-51, 1996). De manera breve, cada mezcla de ensayo de 50 µl contenía Hepes 20 mM, pH 7,0, EGTA 0,1 mM, MgCl₂ 10 mM, DTT 1 mM, _ glicerofosfato 25 mM, ATP 60 µM, 0,25 µCi de [-32P] ATP, BSA al 0,1%, 500 µg/ml de proteína básica de mielina (LTBI n° 13-104), DMSO al 2%, 1 µM de compuesto de ensayo y 1 µg/ml de GST-MLK1KD baculovirico. Se incubaron las muestras durante 15 min a 37°C. Se detuvo la reacción añadiendo TCA al 50% enfriado en hielo y se dejó precipitar las proteínas durante 30 min a 4°C. A continuación se lavaron las placas con TCA al 25% enfriado en hielo. Se añadió un coctel de centelleo Supermix, y se dejó equilibrar las placas durante 1-2 horas antes del conteo usando el contador por centelleo MicroBeta 1450 PLUS de Wallace.

Ensayo de la quinasa que soporta leucina doble en cremallera

15 [0141] Se ensayaron los compuestos para su capacidad de inhibir la actividad de la quinasa del DLK humano baculovirico recombinante, que contenía la región de la quinasa y la leucina en cremallera. Se midió la actividad en placas FluoroNunc de 384 pocillos (n° de Cat 460370) usando un lector de salida de fluorescencia resuelta temporalmente (PeridnElmer Application Note 1234-968). Se recubrieron las placas con 30 µl del sustrato de proteínaMKK7 (Merritt y col. 1999) a una concentración de 20 µg/ml en solución salina tamponada con Tris (TBS). Cada ensayo de 30 µl contenía MOPS 20 mM (pH 7,2), MgCl₂ 15 mM, Na₃VO₄ 0,1 mM, DTT 1 mM, EGTA 5 mM, _ glicerofosfato 25 mM, BSA al 0,1%, ATP 100 µM, y DMSP al 2,5%. Se iniciaron las reacciones mediante la adición de 10 ng/ml de GST-hDLKKD/LZ. Para las determinaciones de la CI50, se generó una curva de dosis respuesta de 10 puntos para cada compuesto. Se incubaron las placas a 37°C durante 30 minutos, y se detuvieron las reacciones mediante la adición de EDTA 100 mM. Se detectó el producto usando anti-fosfotreonina marcada con Europio (Wallac n° AD0093; diluido 1:10000 en BSA/T-TBS al 3%). Tras la captura durante la noche a 4°C, se añadieron 50 µl de solución potenciadora (Wallac n° 1244-105) y la placa se agitó suavemente durante 5 min. A continuación se midió la fluorescencia de la solución resultante usando el modo de fluorescencia resuelta temporalmente (TRF) en el Multilabel Reader (Modelo Victor2 n° 1420-018 o Modelo Envision n° 2100). Se analizaron los datos de la inhibición usando GraphPad PRISM. Véase también Merritt, S.E., Mata, M., Nihalani, D., Zhu, C., Hu, X., y Holzman, L.B. (1999) The Mixed Lineage Kinase DLK utilizes MKK7 and not MKK4 as Substrate. J. Biol. Chem. 274, 10195-10202.

Ensayo de la tirosina quinasa Tie-2

35 [0142] Se ensayaron los compuestos para su capacidad de inhibir la actividad de la quinasa de la región citoplásmica His6-Tie2 humana baculovirica recombinante usando una modificación del ELISA descrito para la trkA (Angeles y col., 1996). Se usó un formato placa de 384 pocillos para el rastreo de punto único mientras que se llevó a cabo la CI50 en placas de 96 pocillos. Para el rastreo de punto único cada placa Costar High Binding de 384 pocillos codificada con barras (no de Cat 3703) se recubrió con 50 µl/pocillo de 10 µg/ml de solución sustrato (GST-PLC- humana recombinante; Rotin y col., 1992) en solución salina tamponada con Tris (TBS). Se midió la actividad de Tie-2 en mezclas de ensayo de 50 µl que contenían HEPES 50 mM (pH 7.2), ATP 40 mM, MnCl₂ 10 mM, DMSO al 2,5%, BSA al 0,05%, y 200 ng/ml de His6-Tie2CD. Para las determinaciones de la CI50, se realizaron los ensayos tal como se describe anteriormente en placas Costar High Binding de 96 pocillos (n° de Cat 3703) y con los volúmenes duplicados. Se generó una curva de dosis respuesta de 10 puntos para cada compuesto. Se dejó proceder la reacción de la quinasa a 37°C durante 20 minutos. El anticuerpo de detección, el anticuerpo antifosfotirosina N1-Eu (PT66) (Wallac n° AD0041), se añadió a 1:2000 diluido en tampón de bloqueo [BSA al 3% en TBS con Tween-20 al 0,05% (TBST)]. Tras una hora de incubación a 37°C, se añadieron 50 µl de solución de potenciamiento (Wallac n° 1244-105) y la placa se agitó suavemente. A continuación se midió la fluorescencia de la solución resultante usando el modo de fluorescencia resuelta temporalmente (TRF) en el Multilabel Reader (Modelo Victor2 n° 1420-018 o Modelo Envision n° 2100). Se analizaron los datos de la inhibición usando la Base de Actividad y las curvas de la CI50 generadas usando XLFit. Las referencias citadas son como sigue

1. Angeles, T. S., Steffler, C., Bartlett, B. A., Hudkins, R. L., Stephens, R. M., Kaplan, D. R., and Dionne, C. A. (1996) Enzyme-linked immunosorbent assay for trkA tyrosine kinase activity. Anal. Biochem. 236, 49-55.

55 2. Rotin, D., Margolis, B., Mohammadi, M., Daly, R.J., Daum, G., Li, N., Fischer, E.H., Burgess, W.H., Ullrich, A., Schlessinger, J. (1992) SH2 domains prevent tyrosine dephosphorylation of the EGF receptor: identification of Tyr992 as the high-affinity binding site for SH2 domains of phospholipase C-. EMBO J. 11, 559-567.

Dosificación y formulación

60 [0143] Para los objetivos terapéuticos, se pueden administrar los compuestos de la presente invención por cualquier medio que de cómo resultado el contacto del agente activo con el emplazamiento de acción del agente en el cuerpo del sujeto. Se pueden administrar los compuestos mediante cualquier medio convencional disponible para el uso en conjunción con los agentes farmacéuticos, tanto como agentes terapéuticos individuales como en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como, por ejemplo, analgésicos. Los compuestos de la presente

invención se administran preferiblemente en cantidades terapéuticamente eficaces para el tratamiento de las enfermedades y trastornos descritos en el presente documento a un sujeto en necesidad de los mismos.

5 **[0144]** Se puede determinar fácilmente una cantidad terapéuticamente eficaz por un médico diagnosticador a cargo del paciente, como persona experta en la técnica, mediante el uso de las técnicas convencionales. La dosis eficaz variará dependiendo de numerosos factores, que incluyen el tipo y extensión de la progresión de la enfermedad o trastorno, el estado global de la salud del paciente concreto, la eficacia biológica relativa del compuesto seleccionado, la formulación del agente activo con los excipientes apropiados, y la ruta de administración. Normalmente, los compuestos se administran a los niveles de dosificación más bajos, con un
10 incremento gradual hasta que se consigue el efecto deseado.

15 **[0145]** Los intervalos de dosis típicos están entre aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día, con una dosis preferida entre aproximadamente 0,01 mg/kg y 10 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis diaria preferida para seres humanos adultos incluye aproximadamente 25, 50, 100 y 200 mg, y una dosis equivalente en un niño humano. Se pueden administrar los compuestos en una o más formas de dosis unitaria. La dosis unitaria oscila entre aproximadamente 1 y aproximadamente 500 mg administrados de una a cuatro veces un día, preferiblemente entre aproximadamente 10 mg y aproximadamente 300 mg, dos veces un día. En un procedimiento alternativo para describir una dosis eficaz, una dosis unitaria oral es la que es necesaria para conseguir un nivel de suero en sangre de aproximadamente 0,05 a 20 µg/ml en un sujeto, y preferiblemente
20 aproximadamente 1 a 20 µg/ml.

25 **[0146]** Se pueden formular los compuestos de la presente invención en composiciones farmacéuticas en premezcla con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes se seleccionan sobre la base de la ruta escogida de administración y la práctica farmacéutica estándar, tal como se describe, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª ed.; Gennaro, A. R., Ed.; Lippincott Williams & Wilkins: Filadelfia, PA, 2000. Se pueden formular las composiciones para controlar y/o retrasar la liberación del(de los) agente(s) activo(s), como en formulaciones de disolución rápida, liberación modificada, o liberación mantenida. Dichas composiciones de liberación controlada, o liberación extendida pueden utilizar, por ejemplo, polímeros láctidos biocompatibles, biodegradables, copolímeros de láctido/glicólido, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, u otras matrices poliméricas sólidas o semisólidas conocidas en la técnica.

30 **[0147]** Se pueden preparar las composiciones para administración por medios orales; medios parenterales, que incluyen las rutas intravenosa, intramuscular, y subcutánea; medios tópicos o transdérmicos; medios transmucosales, que incluyen las rutas rectal, vaginal sublingual y bucal; medios oftálmicos; o medios de inhalación. Preferiblemente, las composiciones se preparan para administración oral, particularmente en forma de comprimidos, cápsulas o jarabes, para administración parenteral, particularmente en forma de soluciones líquidas, suspensiones o emulsiones; para la administración intranasal, particularmente en forma de polvos, gotas nasales, o aerosoles, o para la administración tópica, tal como cremas, pomadas, soluciones, suspensiones, aerosoles, polvos y similares.

35 **[0148]** Para administración oral, los comprimidos, píldoras, polvos, cápsulas, pastillas y similares pueden contener uno o más de los siguientes; diluyentes o rellenos tales como almidón, o celulosa; ligantes tales como celulosa microcristalina, gelatinas, o polivinilpirrolidonas; desintegrantes tales como almidón o derivados de la celulosa; lubricantes tales como talco o estearato de magnesio; fluidificantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes endulzantes tales como sacarosa o sacarina; o agentes aromatizantes tales como aroma de menta piperita o cereza. Las cápsulas pueden contener cualquiera de los excipientes anteriormente relacionados, y pueden contener
40 adicionalmente un vehículo semisólido o líquido, tal como polietilenglicol. Las formas de dosificación oral sólidas pueden tener recubrimientos de azúcar, sheliac, o agentes entéricos. Las preparaciones líquidas pueden estar en forma de suspensiones acuosas u oleosas, soluciones, emulsiones, jarabes, elíxires, etc., o pueden presentarse como producto seco para la reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Dichas preparaciones líquidas pueden contener aditivos adicionales tales como tensioactivos, agentes suspensores, agentes emulsionantes, diluyentes, agentes endulzantes y aromatizantes, colorantes y conservantes.

45 **[0149]** También se pueden administrar las composiciones parenteralmente. Las formas farmacéuticas aceptables para uso inyectable incluyen, por ejemplo, soluciones acuosas estériles, o suspensiones. Los vehículos acuosos incluyen mezclas de alcoholes y agua, medios tamponados, y similares. Los disolventes no acuosos incluyen alcoholes y glicoles, tales como etanol, y polietilenglicoles; aceites, tales como aceites vegetales; ácidos grasos y ésteres de ácido grasos, y similares. Otros componentes que se pueden añadir incluyen tensioactivos; tales como hidroxipropilcelulosa; agentes isotónicos, tales como cloruro de sodio, rellenos de fluidos y de nutrientes; rellenos de electrolitos; agentes que controlan la liberación de compuestos activos, tales como monoestearato de aluminio, y diversos copolímeros; agentes antibacterianos, tales como clorobutanol, o fenol; tampones, y similares. Las preparaciones parenterales se pueden encerrar en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples. Otros sistemas de liberación parenteral potencialmente útiles para los compuestos activos incluyen partículas de copolímeros de etileno-acetato de vinilo, bombas osmóticas, sistemas de infusión implantables, y liposomas.
50
55
60
65

5 **[0150]** Otros posibles modos de administración incluyen formulaciones para inhalación, que incluyen dichos medios como polvo seco, aerosol, o gotas. Pueden ser soluciones acuosas que contienen, por ejemplo, polioxietileno-9-lauril éter, glicocolato y desoxicolato, o soluciones oleosas para la administración en forma de gotas nasales, o como un gel que se va a aplicar intranasalmente. Las formulaciones para uso tópico están en forma de pomada, crema, o gel. Normalmente estas formas incluyen un vehículo, tal como vaselina, lanolina, alcohol de estearilo, polietilenglicoles, o sus combinaciones, y cualquiera de un agente emulsificante, tal como lauril sulfato de sodio, o un agente gelificante, tal como tragacanto. Las formulaciones adecuadas para la administración transdérmica se pueden presentar como parches discretos, como en un depósito o sistema de microdepósito, sistema adhesivo de difusión controlada, o un sistema de matriz de tipo dispersión. Las formulaciones para la administración bucal incluyen, por ejemplo, píldoras o pastillas para chupar y pueden incluir también una base aromatizada, tal como sacarosa o acacia, y otros excipientes tales como glicocolato. Las formulaciones adecuadas para la administración rectal se presentan preferiblemente como supositorios d dosis unitaria, con un vehículo basado en sólido, tal como manteca de cacao, y pueden incluir un salicilato.

15 **[0151]** Como apreciarán aquellos expertos en la técnica, son posibles numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención a la luz de las enseñanzas anteriores. Se entiende por lo tanto que dentro del ámbito de las reivindicaciones añadidas, la invención puede ser puesta en práctica de otra manera que como se ha descrito en la presente, y el ámbito de la invención se pretende que englobe todas esas variaciones.

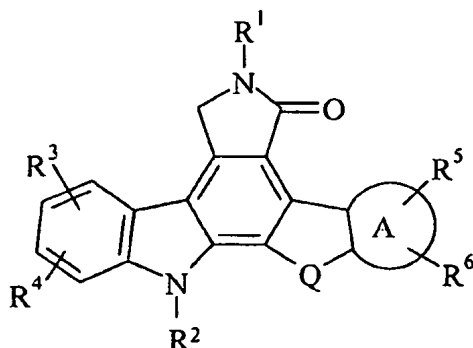
REFERENCIAS

[0152]

- 25 - WO02/092065
- WO02/17914
- WO00/47583
- 30 - US 5594009
- WO02/28874
- WO98/07433
- EP 0545195
- Gringrich y otros, "J. Med. Chem.", 2003, 46(25), páginas 5375-5388.
- Ruggeri y otros "Cancer Research", 2003, 63(18), páginas 5978-5991.
- 35 - Sanchez-Martinez, y otros, "Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters", 2003, 13(21), páginas 3835-3839.
- Lairol y otros., "Expert Opinion on Investigational Drugs", 2003, 12(1), páginas 51-64.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de pirrocarbozol fusionado de Fórmula II:



II

o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde:

el anillo A junto con los átomos de carbono a los que está unido, es un anillo fenileno en el que se pueden reemplazar de 1 a 3 átomos de carbono por átomos de nitrógeno:

R¹ es H o alquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes son uno a tres grupos R¹⁰;

R² es seleccionado de H, C(=O)R^{2a}, C(=O)NR^{2c}R^{2d}, SO₂R^{2b}, CO₂R^{2b}, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₈ alqueno opcionalmente sustituido, C₂₋₈ alquino opcionalmente sustituido, C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido heterocicloalquilo y opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R¹⁰;

R^{2a} es seleccionado de C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₆₋₁₂ arilo opcionalmente sustituido, OR^{2b}, NR^{2c}R^{2d}, (CH₂)_pNR^{2c}R^{2d}, y O(CH₂)_pNR^{2c}R^{2d}, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R¹⁰;

R^{2b} es seleccionado de H y alquilo C₁₋₈ opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R¹⁰;

R^{2c} y R^{2d} son cada uno independientemente seleccionado de H y C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, o junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes son uno a tres grupos R¹⁰;

al menos uno de R³, R⁴, R⁵, y R⁶ es seleccionado del grupo consistente de OR¹⁴; C(=O)R²²; CH=NR²⁶; NR¹¹C(=O)R²⁰, NR¹¹C(=O)OR¹⁵; OC(=O)R²⁰, OC(=O)NR¹¹R²⁰; O-(C₁₋₈ alquileno)-R²⁴; Z¹-(C₁₋₈ alquileno)-R²³, en donde Z¹ es seleccionado de CO₂, O₂C, C(=O), NR¹¹C(=O), y NR¹¹C(=O)O; y (C₁₋₈ alquileno)-Z²-(C₁₋₈ alquileno)-R²³, en donde Z² es seleccionado de O, S(O)_y, C(=O)NR¹¹, NR¹¹C(=O), NR¹¹C(=O)NR¹¹, OC(=O)NR¹¹ y NR¹¹C(=O)O,

en donde los mencionados grupos alquilenos están opcionalmente sustituido con uno a tres grupos R¹⁰;

las otras fracciones R³, R⁴, R⁵, y R⁶ pueden ser seleccionados independientemente del grupo consistente de H, R¹⁰, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₈ alqueno opcionalmente sustituido y C₂₋₈ alquino opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R¹⁰;

Q es -CH₂-CH₂-;

R¹⁰ es seleccionado de C₁₋₈ alquilo, C₃₋₁₀ cicloalquilo, C₃₋₁₀ spirocicloalquilo, C₆₋₁₂ arilo, heteroarilo, heterocicloalquilo, C₆₋₁₀ arilalquilo, F, Cl, Br, I, CN, CF₃, NR^{27A}R^{27B}, NO₂, OR²⁵, OCF₃, =O, =NR²⁵, =N-OR²⁵, =N-N(R²⁵)₂, OC(=O)NHR¹¹, O-Si(R¹⁶)₄, O-tetrahidropirano, óxido de etileno, NR¹⁶C(=O)R²⁵, NR¹⁶CO₂R²⁵, NR¹⁶C(=O)NR^{27A}R^{27B}, NHC(=NH)NH₂, NR¹⁶S(O)₂R²⁵, S(O)_yR²⁵, CO₂R²⁵, C(=O)NR^{27A}R^{27B}, C(=O)R²⁵, CH₂OR²⁵, (CH₂)_pOR²⁵, CH=NNR^{27A}R^{27B}, CH=NOR²⁵, CH=NR²⁵, CH=NNHCH(N=NH)NH₂, S(=O)₂NR^{27A}R^{27B},

- $P(=O)(OR^{25})_2$, OR^{13} y un monosacárido donde cada grupo hidroxilo del monosacárido está independientemente no sustituido o está reemplazado por H, C_{1-8} alquilocarboniloxi, o C_{1-8} alcoxi;
- 5 R^{11} es seleccionado de H y opcionalmente C_{1-8} alquilo sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R^{10} ;
- R^{12} es seleccionado de C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, C_{6-12} arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R^{10} ;
- 10 R^{13} es el residuo de un aminoácido después de la retirada de la fracción hidroxilo del grupo carboxilo del mismo;
- R^{14} es un heteroarilo sustituido, en donde los mencionados sustituyentes es uno a tres grupos R^{10} ;
- 15 R^{15} es C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales es uno a tres grupos R^{10} ;
- R^{16} es H o C_{1-8} alquilo;
- 20 R^{17} es seleccionado de C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, C_{6-12} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R^{10} ;
- 25 R^{18} es seleccionado de de H, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido; C_{6-12} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R^{10} ;
- 30 R^{19} es seleccionado de C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido, en donde ls mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R^{10} ;
- R^{20} es seleccionado de C_{6-12} arilo sustituido, heteroarilo sustituido, C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes son uno a tres grupos R^{10} ;
- 35 R^{21} es seleccionado de C_{6-12} alquilo sustituido, C_{2-8} alqueno opcionalmente sustituido, C_{2-8} alquino opcionalmente sustituido, C_{6-12} arilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes son uno a tres grupos R^{10} ;
- 40 R^{22} es un C_{6-12} arilo sustituido, heteroarilo sustituido, en donde los mencionados sustituyentes son uno a tres grupos R^{10} ;
- 45 R^{23} es seleccionado de C_{2-8} alqueno opcionalmente sustituido, C_{2-8} alquino opcionalmente sustituido, C_{6-12} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, OR^{21} , $O(CH_2)_pOR^{21}$, SR^{18} , SOR^{17} , SO_2R^{18} , CN , $N(R^{20})_2$, $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$, $C(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $NR^{18}C(=O)N(R^{18})_2$, $C(=NR^{18})OR^{18}$, $C(R^{12})=NOR^{18}$, $NHOR^{21}$, $NR^{18}C(=NR^{18})N(R^{18})_2$, $NHCN$, $CONR^{18}OR^{18}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{17}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{17}$, y $C(=O)R^{18}$, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R^{10} ;
- 50 R^{24} es seleccionado de C_{2-8} alqueno opcionalmente sustituido, C_{6-12} arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, CN , OR^{21} , $O(CH_2)_pOR^{21}$, $(CH_2)_pOR^{21}$, SR^{19} , SOR^{17} , SO_2R^{18} , $CHOH(CH_2)_pN(R^{11})_2$, $NR^{18}C(=O)R^{18}$, $C(=O)NR^{27A}R^{27B}$, $C(=O)NR^{11}R^{28}$, $C(=O)NR^{18}OR^{18}$, $C(=O)NR^{11}N(R^{11})_2$, $C(=O)NR^{11}(alquilen)NR^{27A}R^{27B}$, CO_2R^{18} , $OCOR^{17}$, $OC(=O)N(R^{18})_2$, $NR^{18}C(=O)OR^{17}$, $C(=O)NR^{11}R^{18}$ y $C(=O)R^{18}$, en donde los mencionados sustituyentes son uno a tres grupos R^{10} ;
- 55 R^{25} es H, C_{1-8} alquilo, C_{6-12} arilo, heteroarilo, C_{3-10} cicloalquilo, o heterocicloalquilo;
- 60 R^{26} es seleccionado de C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son uno a tres grupos R^{10} ;
- 65 R^{27A} y R^{27B} son cada uno independientemente seleccionados de H y C_{1-8} alquilo, o juntos con el nitrógeno al que están unidos forman un heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, en donde los mencionados sustituyentes opcionales son seleccionados de C_{1-8} alquilo, C_{6-12} arilo y heteroarilo;

R^{28} es arilquilo opcionalmente sustituido, en donde el mencionado sustituyente opcional es uno a tres grupos R^{10} ;

5 p es independientemente seleccionado de 1, 2, 3, y 4;

y es independientemente seleccionado de 0, 1 y 2;

10 en donde heterocicloalquilo se refiere a un sistema de anillo de alquilo mono o bicíclico saturado o parcialmente saturado que contiene de 3 a 10 átomos de carbono en el que uno o más átomos de carbono del anillo son reemplazados por al menos un átomo hetero como -O-, -N-, o -S-;

y en donde heteroarilo se refiere a un grupo arilo que contiene de 5 a 10 átomos de carbono del anillo en el que uno o más átomos de carbono son reemplazado por al menos un átomo hetero como -O-, -N-, o -S-;

15 2. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R^2 es H, C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-8} alqueno opcionalmente sustituido, C_{2-8} alquino opcionalmente sustituido, o cicloalquilo opcionalmente sustituido.

20 3. El compuesto de la reivindicación 2 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R^2 es H o alquilo opcionalmente sustituido.

4. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 es OR^{14} ; $C(=O)R^{22}$; $NR^{11}(=O)R^{20}$; $NR^{11}C(=O)OR^{15}$; $OC(=O)R^{20}$; ó $OC(=O)NR^{11}R^{20}$.

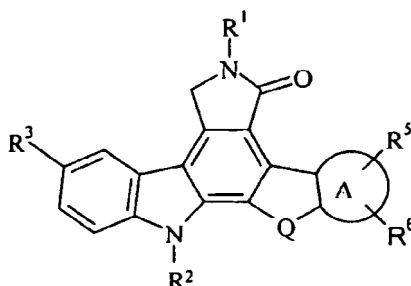
25 5. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R^{14} es benzoxazolilo, benzotiazolilo, pirimidilo, pirazinilo o triazinilo; R^{22} es un grupo heteroarilo de 5 miembros; R^{20} es heterocicloalquilo o heteroarilo; R^{23} es heteroarilo, o heterocicloalquilo; R^{24} es heteroarilo; y R^{26} es heterocicloalquilo, en donde cada una de las mencionadas fracciones R^{14} , R^{22} , R^{20} , R^{23} , R^{24} , y R^{26} es opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos R^{10} .

30 6. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R^2 es H, $C(=O)R^{2a}$, $C(=O)NR^{2c}R^{2d}$, SO_2R^{2b} , CO_2R^{2b} , C_{1-8} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-8} alqueno opcionalmente sustituido, C_{2-8} alquino opcionalmente sustituido, o C_{3-10} cicloalquilo opcionalmente sustituido.

35 7. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R^1 es H o C_{1-8} alquilo.

40 8. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde al menos uno de R^3 , R^4 , R^5 , y R^6 es OR^{14} , en donde R^{14} es benzoxazolo, benzotiazol, pirimidina, pirazina o triazina; $C(=O)R^{22}$, en donde R^{22} es un grupo heteroarilo de 5 miembros; $NR^{11}C(=O)R^{20}$, en donde R^{20} es heteroarilo; $NR^{11}C(=O)OR^{15}$, $OC(=O)R^{20}$, en donde R^{20} es heterocicloalquilo; o $OC(=O)NR^{11}R^{20}$, en donde R^{20} es cicloalquilo, en donde cada una de las mencionadas fracciones R^{14} , R^{22} , y R^{20} es opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos R^{10} .

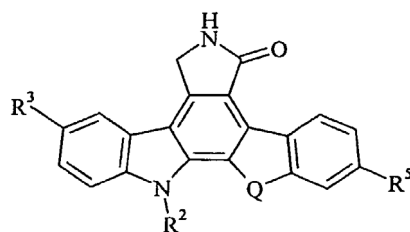
45 9. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una estructura de Fórmula III:



III

en donde R^1 es H o alquilo.

65 10. El compuesto de la reivindicación 9 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que tiene una estructura de Fórmula VI:



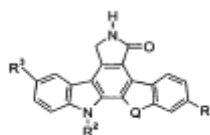
IV

15 11. El compuesto de las reivindicaciones 9 ó 10 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R² es H, C(=O)R^{2a}, C(=O)NR^{2c}R^{2d}, SO₂R^{2b}, CO₂R^{2b}, C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₈ alqueno opcionalmente sustituido, C₂₋₈ alquino opcionalmente sustituido, o C₃₋₁₀ cicloalquilo opcionalmente sustituido.

20 12. El compuesto de la reivindicación 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde R² es H o C₁₋₈ alquilo opcionalmente sustituido.

25 13. El compuesto de las reivindicaciones 9, 10, ó 11 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde al menos uno de R³, R⁴, R⁵, y R⁶ es OR¹⁴, en donde R¹⁴ es benzoxazolo, benzotiazol, pirimidina, pirazina o triazina; C(=O)R²², en donde R²² es un grupo heteroarilo de 5 miembros; NR¹¹C(=O)R²⁰, en donde R²⁰ es heteroarilo; NR¹¹C(=O)OR¹⁵, OC(=O)R²⁰, en donde R²⁰ es heterocicloalquilo; o OC(=O)NR¹¹R²⁰, en donde R²⁰ es cicloalquilo, en donde cada una de las mencionadas fracciones R¹⁴, R²², y R²⁰ es opcionalmente sustituida con 1 a 3 grupos R¹⁰.

30 14. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde los compuestos son seleccionados de acuerdo con la tabla siguiente:



R ³	R ²	Q	R ⁵
	H	CH ₂ CH ₂	ClPr
	H	CH ₂ CH ₂	ClPr
	H	CH ₂ CH ₂	ClPr
	H	CH ₂ CH ₂	ClPr
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	ClPr
	H	CH ₂ CH ₂	ClPr
	CH ₂ CH ₂ CH ₃	CH ₂ CH ₂	ClPr
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
H		CH ₂ CH ₂	
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
H	H	CH ₂ CH ₂	

15. El compuesto de la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en donde los compuestos son seleccionados de acuerdo con la tabla siguiente:

5

10

15

20

25

30

35

40

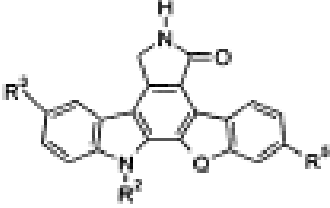











45








50

55

60

65

			
R ¹	R ²	Q	R ³
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	ClPr
	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	OCH ₃
	H	CH ₂ CH ₂	ClPr
	H	CH ₂ CH ₂	ClPr
	H	CH ₂ CH ₂	ClPr
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ CH
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O[(CH ₂) ₂ O] ₂ Me

	R ³	R ²	Q	R ⁵
5	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
10	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
15	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH(CH ₂)CO ₂ Et
20	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CO ₂ Bu
25	H	H	CH ₂ CH ₂	
	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CO ₂ Et
30	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	
35	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ OMe
	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₃ CN
	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ CN
40	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ OEt
	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CN
	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ CN
	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	OCH ₂ CN
45	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ C(=NH)OEt
	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₄ CO ₂ H
	H	CH ₂ CH ₂ OH	CH ₂ CH ₂	O(CH ₂) ₂ CONH ₂
50				
55				
60				

16. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o un esteroisómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

65 17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en terapia.

18. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar un desorden angiogénico.
- 5 19. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método de tratar un desorden angiogénico.
- 10 20. El uso de la reivindicación 18 o el compuesto o sal como se reivindica en la reivindicación 19 en donde el desorden angiogénico es seleccionado de: cáncer de tumores sólidos, tumores hematológicos, degeneración macular, retinopatía, retinopatía diabética, psoriasis, endometriosis, y hemangioblastoma.
- 15 21. El uso de un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para tratar el mieloma múltiple o la leucemia.
22. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso en un método para tratar el mieloma múltiple o la leucemia.
23. El uso de la reivindicación 20 o el compuesto como se reivindica en la reivindicación 22 en donde la leucemia es leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica aguda, o leucemia linfocítica crónica.