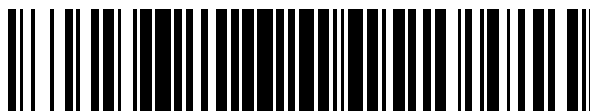


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 770**

51 Int. Cl.:
A61K 31/498 (2006.01)
A61K 38/16 (2006.01)
A61K 31/517 (2006.01)
A61P 37/04 (2006.01)
A61K 39/39 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04704108 .2**
96 Fecha de presentación: **21.01.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1594524**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.11.2005**

54 Título: **Uso de compuestos de triptantrina para la potenciación inmune**

30 Prioridad:
21.01.2003 US 441641 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.11.2012

73 Titular/es:
NOVARTIS VACCINES AND DIAGNOSTICS, INC.
(100.0%)
4560 HORTON STREET
EMERYVILLE, CA 94608, US

72 Inventor/es:
VALIANTE, NICHOLAS

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 391 770 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de compuestos de triptantrina para la potenciación inmune.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos y a composiciones, así como a usos de los compuestos como inmunopotenciadores y al uso de los compuestos en procedimientos para el tratamiento y prevención de infecciones virales que incluyen VHC. De forma más particular, la presente invención se refiere a compuestos que se usan solos o en combinación con otros agentes para los que se desea una respuesta inmune, en el tratamiento o modulación del cáncer, enfermedades alérgicas, asma, así como para la mejora de infecciones virales, bacterianas, y fúngicas.

Antecedentes de la invención

10 La respuesta inmune a determinados antígenos que de otra manera serían débilmente inmunogénicos se puede potenciar a través del uso de adyuvantes de vacunas. Tales adyuvantes potencian la respuesta inmune frente a antígenos específicos y son por lo tanto objeto de interés y estudio considerables en la comunidad médica.

15 La investigación ha permitido el desarrollo de vacunas que poseen epítomos antigénicos que anteriormente eran imposibles de producir. Por ejemplo, se dispone en la actualidad de candidatos a vacunas que incluyen péptidos sintéticos que mimetizan antígenos de estreptococos, gonococos y malaria. Estos antígenos purificados son generalmente inmunógenos débiles que, sin embargo, requieren adyuvantes para provocar una inmunidad protectora. Sin embargo, los adyuvantes convencionales de vacunas poseen un determinado número de desventajas que limitan su uso y su efectividad global.

20 Las sustancias que estimulan las células inmunes *in vitro* exhiben efectos inmunoestimuladores similares *in vivo*. Estos compuestos, tales como citoquinas recombinantes, productos patogénicos (por ejemplo, toxinas, lípidos, proteínas/péptidos, hidratos de carbono y ácidos nucleicos) y otras moléculas inmunoestimuladoras derivadas de mamíferos (por ejemplo, proteínas de choque térmico, complementos, complejos inmunes y proteoglicanos) inducen todos ellos a una respuesta proinflamatoria apreciable tanto *in vitro* como *in vivo*.

25 Históricamente, los adyuvantes clásicos han sido adyuvantes completos o incompletos (es decir, sin micobacterias) de Freund. Edmund Coley describió el potencial de la toxina de Coley para la inmunoterapia del cancer. Otros materiales, tales como aceite mineral e hidróxido de aluminio, también se han usado como adyuvantes, pero invariablemente han sufrido de desventajas. Por ejemplo, se sabe que el aceite mineral produce irritación tisular y que es potencialmente oncogénico. El alumbre, el único adyuvante aprobado en los Estados Unidos de América, también induce granulomas en el sitio de inoculación y además no induce de forma eficaz la inmunidad mediada por las células. Además, muchos de los adyuvantes disponibles en la actualidad tienen una utilidad limitada porque contienen componentes que no son metabolizables en el ser humano. Además, la mayoría de los adyuvantes son difíciles de preparar dado que pueden necesitar procedimientos que consumen tiempo y el uso, en algunos casos, de equipamiento elaborado y caro para formular una vacuna y un sistema adyuvante.

35 Se describen adyuvantes inmunológicos en "Current Status of Immunological Adjuvants", Ann. Rev. Immunol., 1986, 4, pp. 369-388, y en "Recent Advances in Vaccine Adjuvants and Delivery Systems" de Derek T O'Hagan y Nicholas M. Valiente. Véanse también las Patentes de los Estados Unidos de América N° 4.806.352; N° 5.026.543; y N° 5.026.546 que divulgan diversos adyuvantes de vacunas que aparecen en la literatura de patentes.

40 Se describen oligonucleótidos y polinucleótidos inmunoestimuladores en los documentos de Patente PCT WO 98/55495 y PCT WO 98/16247. El documento de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N° 2002/0164341 describe adyuvantes que incluyen un dinucleótido CpG no metilado (CpG ODN) y adyuvantes de ácido no nucléico. El documento de Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N° 2002/0197269 describe composiciones que comprenden un antígeno, un CpG-ODN inmunogénico y un polímero policatiónico.

45 La triptantrina (indolo-[2,1-b]quinazolin-6,12-diona) es un material que se produce de forma natural en algunas especies de plantas, y se ha producido de forma sintética mediante una condensación catalizada por una base de isatina y anhídrido isatoico. Se ha mostrado que la triptantrina y alguno de sus análogos exhiben alguna actividad antimicrobiana frente a diversas especies de bacterias y levaduras. Mitscher y col., "Antimicrobial Agents From Higher Plants. New Synthesis and Bioactivity of Tryptantrin (Indolo-[2,1-b]-quinazolin-6,12-diona) and its Analogs," Heterocycles 15(2):1017-1021 (1981)).

50 La síntesis de los derivados de indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona y su uso en el tratamiento de infecciones patógenas por micobacterias se describen en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955. La Patente de los Estados Unidos de América N° 6.284.772 desvela el uso de derivados y profármacos de indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona para el tratamiento de la malaria.

55 Ha existido un esfuerzo para descubrir nuevos adyuvantes para vacunas que pudieran superar las desventajas y deficiencias de los adyuvantes convencionales. En particular, sería sumamente deseable una formulación de adyuvante que provoque respuestas inmunes humorales y mediadas por las células frente a un amplio rango de

antígenos en seres humanos y animales domésticos, pero que carezca de los efectos secundarios de los adyuvantes convencionales, tales como los adyuvantes completos de Freund. También existe una necesidad de nuevos potenciadores inmunes de molécula pequeña.

Sumario de la invención

5 La presente invención proporciona composiciones novedosas, kits y compuestos para su uso en los procedimientos para la estimulación del sistema inmune en el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de triptantrina usados en los procedimientos y en las composiciones de la presente invención son moléculas pequeñas que se producen de una manera económica y son fáciles de administrar. Tienen un buen potencial para una mejor especificidad proporcionando esta manera un perfil mejorado de eficacia y de seguridad en comparación con los inmunoestimulantes existentes.

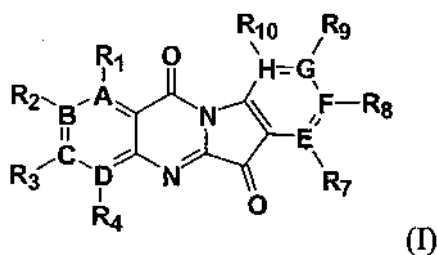
Como adyuvantes, los compuestos de triptantrina se pueden combinar con uno o más antígenos para su uso en un sistema de reparto para formar una composición farmacéutica que es un producto final de vacuna.

Como inmunoterapéuticos, los compuestos de triptantrina se usan solos o en combinación con otras terapias para el tratamiento de las infecciones crónicas tales como VIH, VHC, VHB, VHS, y *H. pylori*, así como medicamentos para el tratamiento del cáncer.

Los compuestos de triptantrina también se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento de BCG, cólera, peste, fiebre tifoidea, SARS, infección por hepatitis B, gripe, polio inactivada, rabia, sarampión, paperas, rubéola, polio oral, fiebre amarilla, tétanos, difteria, *hemophilus influenzae b*, infección por meningococos, e infección por pneumococos.

Como inmunoterapéuticos, los compuestos de triptantrina también se pueden usar para el tratamiento del cáncer solos o en combinación con otras terapias anticáncer (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, mAbs u otros moduladores del sistema inmune). Los compuestos de triptantrina se pueden usar, por ejemplo, para el tratamiento de BCG, cólera, peste, fiebre tifoidea, infección por hepatitis B, gripe, polio inactivada, rabia, sarampión, paperas, rubéola, polio oral, SARS, fiebre amarilla, tétanos, difteria, *hemophilus influenzae b*, infección por meningococos, e infección por pneumococos.

25 Los compuestos de triptantrina usados en los procedimientos, en los kits, y en las composiciones de la presente invención se representan con la Fórmula (I):



en la que

30 A, B, C, D, E, F, G, y H se seleccionan independientemente entre carbono y nitrógeno, o A y B y/o C y D se pueden tomar en conjunto para ser nitrógeno o azufre;

R₁, R₂, R₃, R₄, R₈, y R₁₀ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, alquilheterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo sustituido, amino, (alquil sustituido)(alquil)amino, imino, haloalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxialquiltio, nitro, alquilsulfonilo, N-alquilsulfonamida, arilalquilo, arilalquilarilo, arilarilo, ariloxi, arilamino, acilamino, aciloxiamino, alquilaminoacilamino, alquilaminosulfonilamino, alquilamino, alquenilamino, dialquilamino, alcoxialquilamino, alcoxialquilheterociclilo, mercaptoalcoxialquilo, ciano, formilo, -COOR₁₁ en el que R₁₁ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, monosacárido o disacárido, y -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, sacárido, péptido y restos de aminoácido; o R₂ y R₃ tomados en conjunto forman un anillo aromático de seis miembros;

40 R₇ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido o heterociclilalquilo; y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ están ausentes cuando el átomo del anillo al que de otro modo estarían unidos es azufre o nitrógeno con doble enlace; o una sal farmacéuticamente aceptable,

45 con la condición de que R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ no todos sean hidrógeno cuando A, B, C, D, E, F, y H sean carbono.

En una realización, los compuestos de Fórmula (I) tienen una estructura de cadena principal en la que D es nitrógeno, y A-C y E-H son carbono.

En una realización, cuando D es carbono, al menos uno, o al menos dos de R₁ - R₄, y R₇ - R₁₀ no son hidrógeno.

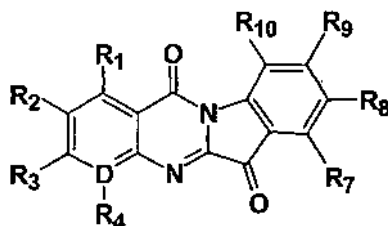
5 En una realización, R₁ hasta R₄, y R₈ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre al menos dos del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquilheterociclilo, amino, imino, haloalquilo inferior, alcoxi, nitro, alquilsulfonilo, arilalquilo, arilalquilarilo, arilarilo, ariloxi, arilamino, acilamino, aciloxiamino, alquilaminoacilamino, alquilaminosulfonilamino, alquilamino, alquenilamino, dialquilamino, alcoxialquilamino, alcoxialquilheterociclilo, mercaptoalcoxialquilo, ciano, formilo, -COOR₁₁ en el que R₁₁ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, monosacárido o disacárido, y -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, sacárido, péptido y restos de aminoácido; y R₄ no está presente cuando D es nitrógeno.

15 En una realización adicional, A, B, C, D, E, F, G, y H se seleccionan independientemente entre carbono y nitrógeno; R₁, R₂, R₃, R₄, R₈ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo sustituido, (alquil sustituido)(alquil)amino, haloalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxialquiltio, nitro, N-alquilsulfonamida, ciano, -COOR₁₁ en el que R₁₁ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, monosacárido o disacárido, y -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, sacárido, péptido y restos de aminoácido.

20 Se proporciona un compuesto de triptantrina de Fórmula (I) para su uso en un procedimiento para la potenciación de una respuesta inmune en un individuo a un antígeno, comprendiendo el procedimiento la administración a dicho individuo de un antígeno y de una cantidad eficaz del compuesto de triptantrina, o una sal del mismo, para potenciar la respuesta inmune al antígeno. El antígeno se puede obtener a partir de un patógeno bacteriano, parásito, viral, o fúngico. La respuesta inmune es, por ejemplo, la producción celular de una o más citoquinas.

25 También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un antígeno y un compuesto de triptantrina de Fórmula (I) capaz de potenciar una respuesta inmune en un huésped a dicho antígeno. El compuesto de triptantrina puede estar presente en una concentración eficaz para potenciar una respuesta inmune a un antígeno. La composición puede comprender adicionalmente un vehículo acuoso.

El compuesto de triptantrina usado en los procedimientos, en los kits, y en las composiciones que se han desvelado en el presente documento es, por ejemplo, un compuesto de Fórmula (II):



(II)

30 en la que

D es carbono, nitrógeno, y R₄ está ausente cuando D es N;

R₁ es hidrógeno, halógeno, o alquilo inferior;

R₂ es hidrógeno o halógeno;

35 R₃ es hidrógeno, halógeno, heterociclilo, heterociclilo sustituido, (alquil sustituido)(alquil)amino, o hidroxialquiltio;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, o hidroxilo;

R₇ es hidrógeno o haloalquilo inferior;

40 R₈ es hidrógeno, halógeno, alcoxi sustituido, haloalquilo inferior, nitro, N-alquilsulfonamida, alquenilo sustituido, alquilo sustituido, COOR₁₁ en el que R₁₁ es alquilo inferior, o -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

R₉ es hidrógeno; y

R₁₀ es hidrógeno, halógeno, o alquilo inferior;

o una sal, éster o profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

El compuesto de triptantrina para los procedimientos, kits, y composiciones es, por ejemplo, uno o más compuestos seleccionados entre el grupo que consiste en:

- 5 8-nitroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
 3,8-difluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
 10-fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
 1,8-difluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
 8-fluoro-1-metilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
- 10 8,10-difluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
 2,4-dibromo-1-fluoro-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
 2,4-dibromo-1-cloro-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
 2,4-dibromo-1-fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
 8-cloro-2-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
- 15 8-cloro-3-fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
 8-fluoro-4-hidroxiindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
 N-etil-4-(metiloxi)-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolina-8-carboxamida;
 3-fluoro-8-[(trifluorometil)oxi]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
 3-[(2-hidroxietil)tió]-8-[(trifluorometil)oxi]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona;
- 20 pirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona;
 9-fluoropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona;
 9-bromopirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona;
 9-cloropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona;
 9-yodopirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona;
- 25 5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-carboxilato de etilo;
 N-octil-5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-sulfonamida;
 10-(trifluorometil)pirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona;
 acetato de (5E)-6-(5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-il)hex-5-enilo;
 dihidrogenofosfato de 6-(5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-il)hexilo; y
- 30 9-[(trifluorometil)oxi]pirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona;

o una sal, éster o profármaco del mismo.

Como modo de administración de las combinaciones, se debería enfatizar que la combinación de los agentes terapéuticos es lo que da origen a su efecto terapéutico sinérgico. Los dos agentes se pueden administrar juntos en una dosis única o en dosis separadas al mismo tiempo o en diferentes momentos y a través de la misma o diferente vía de administración.

35

Breve descripción de las Tablas

La Tabla 1 es una lista de compuestos de triptantrina y de la actividad TNF-α.

La Tabla 2 es una lista de compuestos de triptantrina.

Breve descripción de los dibujos

La FIGURA 1 es una representación esquemática de las vías de síntesis alternativas de los compuestos intermedios isatina y anhídrido isoatoico.

5 La FIGURA 2 es una representación esquemática de las vías alternativas de síntesis del compuesto indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona.

La FIGURA 3 es una representación esquemática de una vía alternativa de síntesis de los compuestos de triptantrina.

Descripción detallada de la invención

10 Como se ha usado anteriormente y en otras partes en el presente documento, los siguientes términos y abreviaturas tienen los significados que se definen a continuación:

- ATP: Adenosín trifosfato
- BCG Mycobacterium bacilo bovino de Calmette-Guerin
- BSA: Albúmina de Suero Bovino
- FHA Hemoglutinina Filamentosa
- GCMS Cromatografía de Gases / Espectroscopia de Masas
- H. Pylori Helicobacter Pylori
- VHA Virus de la Hepatitis A
- VHB Virus de la Hepatitis B
- VHC Virus de la Hepatitis C
- VHI Virus de la Inmunodeficiencia Humana
- HPLC Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento
- VHS Virus del Herpes Simplex
- Valor CI_{50} : La concentración de un inhibidor que produce una reducción del 50% en una actividad medida.
- IFN Interferón
- IL Interleuquina
- IMS Separación inmunomagnética
- IPV Virus inactivado de la polio
- LCMS Cromatografía Líquida/ Espectroscopia de Masas
- LPS Lipopolisacárido
- Men A Neisseria Meningitidis Tipo A

Men C	Neisseria Meningitidis Tipo C
Men B	Neisseria Meningitidis Tipo B
Men W	Neisseria Meningitidis Tipo W
Men Y	Neisseria Meningitidis Tipo Y
MeOH:	Metanol
NANB	Hepatitis no-A, no-B
RMN	Resonancia magnética nuclear
OMV	Vesícula de membrana externa
PBMC	Células mononucleares sanguíneas periféricas
PT	Holotoxina Petussis
Ta	Temperatura ambiente (25 °C)
SARS	Síndrome Respiratorio Agudo Severo
SMIP	Potenciador Inmune de Molécula Pequeña
TLC	Cromatografía en capa fina
TNF-a	Factor-a de necrosis tumoral

5 Los procedimientos de la presente invención son útiles en el tratamiento de las "enfermedades alérgicas," que se llevan a cabo de la misma manera que otros procedimientos inmunoterapéuticos que se han descrito en el presente documento. Un "alérgeno" se refiere a una sustancia (antígeno) que puede inducir una respuesta alérgica o asmática en un individuo susceptible. La lista de alérgenos es enorme y puede incluir pólenes, venenos de insecto, caspa animal, polvo, esporas de hongos, y fármacos (por ejemplo, penicilina).

"Asma" se refiere a un trastorno del sistema respiratorio caracterizado por la inflamación, estrechamiento de las vías aéreas y reactividad aumentada de las vías aéreas a los agentes inhalados. El asma se asocia frecuentemente, aunque no de manera exclusiva, con síntomas atópicos o alérgicos.

10 Un "alérgeno" se refiere a una sustancia (antígeno) que puede inducir una respuesta alérgica o asmática en un individuo susceptible. La lista de alérgenos es enorme y puede incluir pólenes, venenos de insecto, caspa animal, polvo, esporas de hongos, y fármacos (por ejemplo, penicilina).

15 "Estimulación inmune" o "potenciación inmune" se refiere a la activación del sistema inmune, que incluye la activación humoral o celular, por ejemplo, la activación de una célula, tal como un linfocito (T o NK) o una célula dendrítica del sistema inmune, produciendo, por ejemplo, el aumento de la producción de citoquinas a partir de una célula dendrítica conduciendo a una potenciación global de las defensas del huésped (respuesta inmune).

Una "cantidad eficaz inmunoestimuladora" es una cantidad eficaz para la activación del sistema inmune, produciendo, por ejemplo, el aumento de la producción de citoquinas a partir de una célula dendrítica conduciendo a una potenciación global de las defensas del huésped (respuesta inmune).

20 "Potenciación de la respuesta inmune a un antígeno" por un compuesto se refiere a la potenciación de la respuesta inmune en comparación con la que se produce en ausencia del compuesto. En la presente realización, el compuesto actúa como un adyuvante, por ejemplo para su uso en las composiciones y en los procedimientos de vacunas.

El término "cantidad eficaz" es una cantidad necesaria o suficiente para llevar a cabo un efecto biológico deseado. Por ejemplo, una cantidad eficaz de un compuesto para tratar un trastorno infeccioso puede ser una cantidad necesaria para producir una respuesta inmune específica del antígeno sobre la exposición a un agente infeccioso. La cantidad eficaz puede variar, dependiendo, por ejemplo, de la afección tratada, el peso del individuo y la gravedad de la enfermedad.

Como se usa en el presente documento "una cantidad eficaz para el tratamiento" se refiere a una cantidad suficiente para paliar, mejorar, estabilizar, revertir, ralentizar, retrasar o prevenir la progresión de una afección tal como un estado de enfermedad.

Un "individuo" o "paciente" pretende describir a un ser humano o a un animal vertebrado que incluye un perro, gato, caballo, vaca, cerdo, oveja, cabra, pollo, mono, rata, ratón en necesidad del tratamiento a través de los procedimientos o las composiciones de la presente invención.

Como se usa en el presente documento, el término "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluyen a aquéllos que se descomponen rápidamente en el cuerpo humano para dejar el compuesto precursor o una sal del mismo. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, los obtenidos a partir de ácidos carboxílicos alifáticos farmacéuticamente aceptables, en particular los ácidos alcanóico, alquenoico, cicloalcanóico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente tiene no más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de ésteres particulares incluyen, pero no se limitan a, formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Una "composición inmunogénica" se refiere a una composición capaz de modular la producción de citoquinas en un individuo consiguiendo de este modo una potenciación inmune en el individuo.

El término "acilamino", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical acilo (CO-) al cual se une un grupo amino.

El término "alquilo inferior", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos alquilo no cíclicos de cadena lineal o ramificada que comprenden de uno a diez átomos de carbono, incluyendo, por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, neopentilo y similares.

La expresión "alquilo" se refiere a grupos alquilo que no contienen heteroátomos. De esta manera, la expresión incluye grupos alquilo de cadena lineal tales como metilo, etilo, propilo, pentilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares. La expresión también incluye isómeros de cadena ramificada de grupos alquilo de cadena lineal, que incluyen, pero no se limitan a, los siguientes que se proporcionan a modo de ejemplo: -CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH(CH₂CH₃)₂, -C(CH₃)₃, -C(CH₂CH₃)₃, -CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂C(CH₃)₃, -CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₃)₂, -CH₂CH₂CH(CH₃)(CH₂CH₃), -CH₂CH₂CH(CH₂CH₃)₂, -CH₂CH₂C(CH₃)₃, -CH₂CH₂C(CH₂CH₃)₃, -CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂, -CH(CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)₂, -CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)CH(CH₃)(CH₂CH₃) y otros. La expresión también incluye grupos alquilo cíclico tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, y ciclooctilo y tales anillos sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal y ramificada como se ha definido anteriormente. La expresión también incluye grupos alquilo policíclico tales como, pero no se limitan a, adamantilo, norbornilo, y biciclo[2,2,2]octilo y tales anillos sustituidos con grupos alquilo de cadena lineal y ramificada como se ha definido anteriormente. De esta manera, la expresión grupos alquilo no sustituido incluye grupos alquilo primario, grupos alquilo secundario, y grupos alquilo terciario. Los grupos alquilo no sustituido se pueden unir a uno o más átomos o átomos de carbono, átomo o átomos de oxígeno, átomo o átomos de nitrógeno, y/o átomo o átomos de azufre en el compuesto precursor. Los grupos alquilo no sustituido preferidos incluyen los grupos alquilo de cadena lineal y ramificada y los grupos alquilo cíclico que tienen de 1 a 20 átomos de carbono. Más preferidos son tales grupos alquilo no sustituido que tienen de 1 a 10 átomos de carbono mientras que incluso son más preferidos tales grupos que tienen de 1 a 5 átomos de carbono. Los grupos alquilo no sustituido más preferidos incluyen los grupos alquilo de cadena lineal y ramificada que tienen de 1 a 3 átomos de carbono en incluyen metilo, etilo, propilo, y -CH(CH₃)₂.

La expresión "alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo no sustituido como se ha definido anteriormente en el que uno o más enlaces a un carbono o carbonos o hidrógeno o hidrógenos están sustituidos con un enlace a átomos que no son hidrógeno ni carbono tales como, pero no se limitan a, un átomo de halógeno en haluros tales como F, Cl, Br, y I; un átomo de fósforo en grupos tales como fosfato y dialquil alquilfosfonato; un átomo de oxígeno en grupos tales como grupos hidroxilo, grupos alcoxi, grupos ariloxi, y grupos éster; un átomo de azufre en grupos tales como grupos tiol, grupos alquilo y aril sulfuro, grupos sulfona, grupos sulfonilo, y grupos sulfóxido; un átomo de nitrógeno en grupos tales como aminas, amidas, alquilaminas, dialquilaminas, arilaminas, alquilarilaminas, diarilaminas, N-óxidos, imidas, y enaminas; un átomo de silicio en grupos tales como grupos trialkilsililo, grupos dialquilarilsililo, grupos alquildiarilsililo, y grupos triarilsililo; y otros heteroátomos en otros grupos diversos. Los grupos alquilo sustituido también incluyen los grupos en los que uno o más enlaces a un átomo o átomos de carbono o de hidrógeno están sustituidos con un enlace a un heteroátomo tal como oxígeno en los grupos carbonilo, carboxilo, y éster; nitrógeno en grupos tales como iminas, oximas, hidrazonas, y nitrilos. Los grupos alquilo sustituido preferidos incluyen, entre otros, los grupos alquilo en los que está/están incluidos uno o más enlaces a un átomo de carbono o de hidrógeno con uno o más enlaces con átomos de flúor. Un ejemplo de un grupo alquilo sustituido es el

- grupo trifluorometilo y otros grupos alquilo que contienen el grupo trifluorometilo. Otros grupos alquilo incluyen aquéllos en los que se sustituyen uno o más enlaces con un átomo de carbono o de hidrógeno por un enlace a un átomo de oxígeno tal como en el que el grupo alquilo sustituido contiene un grupo hidroxilo, alcoxi, ariloxi, o un grupo heterociclioxi. Aún otros grupos alquilo incluyen los grupos alquilo que tienen un grupo amina, alquilamina, dialquilamina, arilamina, (alquil)(aril)amina, diarilamina, heterocicilamina, (alquil)(heterocicil)amina, (aril)(heterocicil)amina, o diheterocicilamina.
- 5 El término "alcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a RO- en el que R, por ejemplo, es alquilo tal como alquilo inferior, como se ha definido anteriormente. Los ejemplos representativos de grupos alquil inferior alcoxi incluyen metoxi, etoxi, t-butoxi y similares.
- 10 El término "alcoxi sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a RO-, en el que R es, por ejemplo, un alquilo sustituido, por ejemplo, con un halógeno. RO es por ejemplo OCF₃. Otro ejemplo de alcoxi sustituido es arilalcoxi.
- El término "alquenilo", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos de cadena lineal o ramificada que comprenden de dos a veinte átomos de carbono que también comprende uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos alquenilo representativos incluyen prenilo, 2-propenilo (es decir, alilo), 3-metil-2-butenilo, 3,7-dimetil-2,6-octadienilo, 4,8-dimetil-3,7-nonadienilo, 3,7,11-trimetil-2,6,10-dodecatrienilo y similares.
- 15 El término "alquenilo sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a grupos alquenilo que están sustituidos, por ejemplo, dietil hex-5-enilfosfonato, y otros con un grupo alquilo o alquilo sustituido tales como dialquil fosfato o un éster tal como un éster de acetato.
- 20 El término "dialquil amino", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo amino sustituido con dos grupos alquilo tales como los grupos alquilo C1-20.
- El término "dialquil amino sustituido", como se usa en el presente documento, se refiere a un dialquilamino sustituido, por ejemplo, con un ácido carboxílico, éster, hidroxí o alcoxi.
- 25 El término "hidroxialquiltio", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical tio al que se une un grupo hidroxialquilo, en el que el alquilo es por ejemplo alquilo inferior. Un ejemplo es hidroxietiltio, -SCH₂CH₂OH.
- El término "N-alquilsulfonamida", como se usa en el presente documento, se refiere al grupo -SO₂NHalquilo, en el que el alquilo es, por ejemplo, octilo.
- 30 El término "alquinilo", como se usa en el presente documento, se refiere a una cadena ramificada o lineal que comprende de dos a veinte átomos de carbono que también comprende uno o más enlaces triples carbono-carbono. Los grupos alquinilo representativos incluyen etinilo, 2-propinilo (propargilo), 1-propinilo y similares.
- La expresión "arilo" se refiere a grupos arilo que no contienen heteroátomos. De esta manera, la expresión incluye, pero no se limita a, grupos tales como fenilo, bifenilo, antraceno, naftenilo, a modo de ejemplo. Aunque la expresión "arilo no sustituido" incluye grupos que contienen anillos condensados tales como naftaleno, no incluye grupos arilo que tienen otros grupos tales como los grupos alquilo o halo unidos a uno de los miembros del anillo, ya que los grupos arilo tales como toliilo se consideran en el presente documento como grupos arilo sustituido como se describe a continuación. Un grupo arilo no sustituido preferido es fenilo. Sin embargo, los grupos arilo no sustituido pueden estar unidos a uno o más átomos de carbono, átomo o átomos de oxígeno, átomo o átomos de nitrógeno, y/o átomo o átomos de azufre en el compuesto precursor.
- 35 La expresión "grupo arilo sustituido" tiene el mismo significado con respecto a los grupos arilo que los grupos alquilo sustituido tenían con respecto a los grupos alquilo. Sin embargo, un grupo arilo sustituido también incluye los grupos arilo en los que uno de los carbonos aromáticos está unido a uno de los átomos que no son carbono ni hidrógeno descritos anteriormente y también incluye los grupos arilo en los que uno o más carbonos aromáticos del grupo arilo están unidos a un grupo alquilo sustituido y/o no sustituido, alquenilo, o alquinilo como se ha definido en el presente documento. Esto incluye las disposiciones de los enlaces en los que dos átomos de carbono de un grupo arilo están unidos a dos átomos de un grupo alquilo, alquenilo, o alquinilo para definir un sistema de anillo condensado (por ejemplo, dihidronaftilo o tetrahidronaftilo). De esta manera, la expresión "arilo sustituido" incluye, pero no se limita toliilo, y hidroxifenilo entre otros.
- 40 El término "arilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo inferior al que se une un grupo arilo. Los grupos arilalquilo representativos incluyen bencilo, feniletilo, hidroxibencilo, fluorobencilo, fluorofeniletilo y similares.
- 45 El término "arilalquilarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilalquilo como se ha definido previamente unido a un grupo arilo. Los grupos arilalquilarilo representativos incluyen 4-bencilfenilo, 3-bencilfenilo, 4-fenilfenilo y similares.
- 50

El término "arilarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo arilo como se ha definido previamente que está unido a un grupo arilo. Los grupos arilarilo representativos incluyen bifenilo, 4-(1-naftil)fenilo, 4-(2-naftil)fenilo y similares.

5 El término "ariloxi", como se usa en el presente documento, se refiere a RO- en el que R es un grupo arilo. Los grupos arilalcoxi representativos incluyen benciloxi, feniletoxi y similares.

El término "arilalcoxi", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alcoxi inferior al que está unido un grupo arilo. Los grupos arilalcoxi representativos incluyen benciloxi, feniletoxi y similares.

10 El término "ariloxiarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical arilo al que está unido un grupo ariloxi. Los grupos ariloxiarilo representativos incluyen 4-fenoxifenilo, 3-fenoxifenilo, 4-fenoxi-1-naftilo, 3-fenoxi-1-naftilo y similares.

El término "ariloxiarilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical arilalquilo al que está unido un grupo ariloxi. Los grupos ariloxiarilalquilo representativos incluyen 4-fenoxifenilmetilo, 3-fenoxifenilmetilo, 4-fenoxifeniletilo, 3-fenoxifeniletilo y similares.

15 El término "arilalcoxiarilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical arilo al que está unido un grupo arilalcoxi. Los grupos arilalcoxiarilo representativos incluyen 4-benciloxifenilo, 3-benciloxifenilo y similares.

El término "arilalcoxiarilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical arilalquilo al que está unido un grupo arilalcoxi. Los grupos representativos arilalcoxiarilalquilo incluyen 4-benciloxibencilo, 3-benciloxibencilo y similares.

20 El término "cicloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo alicíclico que comprende de 3 a 7 átomos de carbono que incluye, pero no se limita, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares.

El término "cicloalquilalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo inferior al que está unido un grupo cicloalquilo. Los ejemplos representativos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclohexilmetilo, 2-(ciclopropil)etilo y similares.

25 El término "halógeno" se refiere a yodo, bromo, cloro o flúor; "halo", como se usa en el presente documento, se refiere a yodo, bromo, cloro o flúor.

El término "haloalquilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un radical alquilo inferior, como se ha definido anteriormente, que tiene al menos un sustituyente halógeno, por ejemplo, clorometilo, fluorometilo o trifluorometilo y similares.

30 La expresión "heterociclilo" se refiere a los compuestos tanto de anillo aromático como de anillo no aromático que incluyen compuestos de anillo monocíclico, bicíclico, y policíclico tales como, pero no se limitan a, quinuclidilo, que contiene 3 o más miembros del anillo del que uno o más es un heteroátomo tal como, pero no se limita a, N, O, y S. Aunque la expresión "heterociclilo no sustituido" incluye anillos heterocíclicos condensados tales como benzoimidazolilo, no incluye los grupos heterociclilo que tienen otros grupos tales como grupos alquilo o halo unidos a uno de los miembros del anillo en forma de compuestos tales como 2-metilbenzoimidazolilo que están sustituidos con grupos heterociclilo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero no se limitan a: anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero no se limitan a pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, dihidropiridilo, pirimidilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo (por ejemplo, 4H-1,2,4-triazolilo, 1H-1,2,3-triazolilo, 2H-1,2,3-triazolilo etcétera), tetrazolilo, (por ejemplo, 1H-tetrazolilo, 2H tetrazolilo, etcétera); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero no se limitan a, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno tales como, pero no se limitan a, indolilo, isoindolilo, indolinilo, indolizínilo, benzoimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo; anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no se limitan a, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo (por ejemplo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, etcétera); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no se limitan a, morfolinilo; grupos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, por ejemplo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzoxazinilo (por ejemplo, 2H-1,4-benzoxazinilo etcétera); anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 3 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no se limitan a, tiazolilo, isotiazolilo, tiadiazolilo (por ejemplo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, etcétera); anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no se limitan a, tienilo, dihidroitiinilo, dihidroditiinilo, tetrahidrotiofeno, tetrahidrotiopirano; anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno tales como, pero no se limitan a, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotiazinilo (por ejemplo, 2H-1,4-benzotiazinilo, etcétera), dihidrobenzotiazinilo (por ejemplo, 2H-3,4-dihidrobenzotiazinilo, etcétera), anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen átomos de oxígeno tales como, pero no se limitan a furilo; anillos heterocíclicos condensados insaturados

que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno tales como benzodioxolilo (por ejemplo, 1,3-benzodioxoilo, etcétera); anillos insaturados de 3 a 8 miembros que contienen un átomo de oxígeno y de 1 a 2 átomos de azufre tales como, pero no se limitan a, dihidrooxatiinilo; anillos saturados de 3 a 8 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 2 átomos de azufre tal como 1,4-oxatiano; anillos condensados insaturados que contienen de 1 a 2 átomos de azufre tal como benzotienilo, benzoditiinilo; y anillos heterocíclicos condensados insaturados que contienen un átomo de oxígeno y de 1 a 2 átomos de oxígeno tal como benzoxatiinilo. Grupo heterociclilo también incluyen aquéllos que se han descrito anteriormente en los que uno o más átomos de S en el anillo están unidos por un doble enlace a uno o dos átomos de oxígeno (sulfóxidos y sulfonas). Por ejemplo, grupos heterociclilo incluyen tetrahidrotiofeno, óxido de tetrahidrotiofeno, y 1,1-dióxido de tetrahidrotiofeno. Los grupos heterociclilo preferidos contienen 5 o 6 miembros de anillo. Los grupos heterociclilo más preferidos incluyen morfolina, piperazina, piperidina, pirrolidina, imidazol, pirazol, 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, tetrazol, tiomorfolina, tiomorfolina en la que el átomo de S de la tiomorfolina está unido a uno o más átomos de O, pirrol, homopiperazina, oxazolidin-2-ona, pirrolidin-2-ona, oxazol, quinuclidina, tiazol, isoxazol, furano, y tetrahidrofurano.

La expresión "heterociclilo sustituido" se refiere a un grupo heterociclilo como se ha definido anteriormente en el que uno de los miembros del anillo está unido a un átomo que no es hidrógeno tal como se ha descrito anteriormente con respecto a los grupos alquilo sustituido y a los grupos arilo sustituido. Los ejemplos, incluyen, pero no se limitan a, 2-metilbenzoimidazolilo, 5-metilbenzoimidazolilo, 5-clorobenzotiazolilo, 1-metilpiperazinilo, t-butiloxicarbonilo, y 2-cloropiridi entre otros.

"Sustituido" se refiere a la posición definitiva del hidrógeno con uno o más radicales monovalentes o divalentes. Los grupos sustituyentes adecuados incluyen aquéllos que se han descrito en el presente documento para grupos en particular, así como hidroxilo, nitro, amino, imino, ciano, halo, tio, tioamido, amidino, imidino, oxo, oxamidino, metoxamidino, imidino, guanidino, sulfonamido, carboxilo, formilo, alquilo, alquilo sustituido, haloalquilo inferior, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, alcoxialquilo inferior, alquilcarbonilo, arilcarbonilo, aralquilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroaralquilcarbonilo, alquiltio, aminoalquilo, cianoalquilo, bencilo, piridilo, pirazolilo, pirrol, tiofeno, imidazolilo, y similares.

El término "compuesto de triptantrina" como se usa en el presente documento incluye triptantrina (indolo-[2,1-b]quinazolin-6,12-diona) y los derivados de la misma. El término "derivado de triptantrina", como se usa en el presente documento, se refiere a las formas modificadas de triptantrina (distintas a indolo-[2,1-b]quinazolin-6,12-diona en sí misma), modificadas, por ejemplo, por la sustitución de un átomo en uno o más de los anillos, o por la sustitución de uno o más de los anillos con diferentes grupos, cuyos ejemplos se han proporcionado en el presente documento. Los derivados y los procedimientos de triptantrina para sus síntesis se describen en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

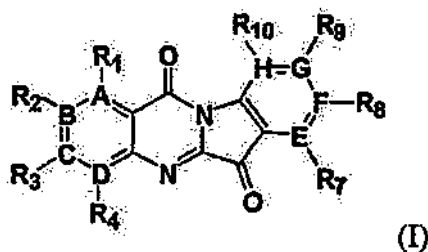
La presente invención también incluye compuestos de triptantrina marcados isotópicamente, que son estructuralmente idénticos a aquéllos que se han desvelado anteriormente, pero por el hecho de que uno o más átomos están sustituidos con un átomo que tiene una masa atómica o un número másico diferente al de la masa atómica o a la del número másico que se encuentra normalmente en la naturaleza. Los ejemplos de los isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la presente invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{31}P , ^{32}P , ^{35}S , ^{18}F y ^{36}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos de los mismos, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos y de dichos profármacos que contienen los isótopos y/o otros isótopos de otros átomos que se ha mencionado anteriormente están dentro del alcance de la presente invención. Determinados compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquéllos en los que se incorporan isótopos radiactivos tales como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución de fármacos y/o del tejido del sustrato. Tritiado, es decir, ^3H , y carbono-14, es decir, ^{14}C , son isótopos particularmente preferidos por su facilidad de preparación y por su detectabilidad. Adicionalmente, la sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, es decir, ^2H , puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media aumentada in vivo o requisitos de dosificación reducidos, e incluso se pueden preferir en algunas circunstancias. Los compuestos de la presente invención marcados isotópicamente y los profármacos de los mismos se pueden preparar generalmente llevando a cabo los procedimientos conocidos o citados y por sustitución de un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente por un reactivo no marcado isotópicamente.

De acuerdo con la presente invención, se proporcionan los compuestos para su uso en los procedimientos para la administración de una cantidad eficaz de un compuesto de triptantrina para que funcione como un adyuvante. También se proporcionan las composiciones del adyuvante que comprenden un compuesto de triptantrina, un antígeno, y opcionalmente otros adyuvantes.

Como adyuvantes, los compuestos de triptantrina se combinan con uno o más antígenos y sistemas de reparto para formar un producto final de vacuna.

Como inmunoterapéuticos, los compuestos de triptantrina se usan sólo o en combinación con otras terapias para el tratamiento de las infecciones virales o bacterianas crónicas tales como VIH, VHC, VHB, VHS, SARS, y H. pylori.

El compuesto de triptantrina usado en los procedimientos, en los kits, y en las composiciones que se han desvelado en el presente documento es un compuesto de Fórmula (I), o un tautómero del mismo, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo:



5 en la que

A, B, C, D, E, F, G, y H se seleccionan independientemente entre carbono y nitrógeno, o A y B y/o C y D se pueden tomar en conjunto para ser nitrógeno o azufre;

10 R₁, R₂, R₃, R₄, R₈, y R₁₀ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, alquilheterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno sustituido, amino, (alquil sustituido)(alquil)amino, imino, haloalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxialquiltio, nitro, alquilsulfonilo, N-alquilsulfonamida, arilalquilo, arilalquilarilo, arilarilo, ariloxi, arilamino, acilamino, aciloxiamino, alquilaminoacilamino, alquilaminosulfonilamino, alquilamino, alquencilamino, dialquilamino, alcoxialquilamino, alcoxialquilheterociclilo, mercaptoalcoxialquilo, ciano, formilo, -COOR₁₁ en el que R₁₁ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, monosacárido o disacárido, y -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, sacárido, péptido y restos de aminoácido; o R₂ y R₃ tomados en conjunto forman un anillo aromático de seis miembros;

R₇ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido o heterociclilalquilo; y

20 R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ están ausentes cuando el átomo del anillo al que de otro modo estarían unidos es azufre o nitrógeno con doble enlace; o una sal farmacéuticamente aceptable,

con la condición de que R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ no todos sean hidrógeno cuando A, B, C, D, E, F, y H sean carbono.

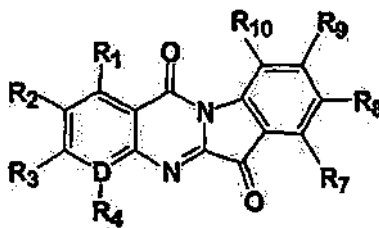
En una realización de la fórmulas que se han desvelado en el presente documento, D es nitrógeno, y R₄ está ausente.

25 En una realización, cuando D es carbono, al menos uno, o al menos dos de R₁ - R₄ y R₇ - R₁₀ no son hidrógeno.

30 En una realización, R₁ hasta R₄, y R₈ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre al menos dos o más del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alquilheterociclilo, amino, imino, haloalquilo inferior, alcoxi, nitro, alquilsulfonilo, arilalquilo; arilalquilarilo, arilarilo, ariloxi, arilamino, acilamino, aciloxiamino, alquilaminoacilamino, alquilaminosulfonilamino, alquilamino, alquencilamino, dialquilamino, alcoxialquilamino, alcoxialquilheterociclilo, mercaptoalcoxialquilo, ciano, formilo, -COOR₁₁ en el que R₁₁ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, monosacárido o disacárido, y -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, sacárido, péptido y restos de aminoácido; y R₄ no está presente cuando D es nitrógeno.

35 En una realización adicional, A, B, C, D, E, F, G, y H se seleccionan independientemente entre carbono y nitrógeno; R₁, R₂, R₃, R₄, R₈ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno sustituido, (alquil sustituido)(alquil)amino, haloalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxialquiltio, nitro, N-alquilsulfonamida, ciano, -COOR₁₁ en el que R₁₁ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, monosacárido o disacárido, y -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, sacárido, péptido y restos de aminoácido.

40 En otra realización, el compuesto de triptantrina para los procedimientos, kits, y composiciones es un compuesto de Fórmula (II):



(II)

en la que

D es carbono o nitrógeno, y R₄ está ausente cuando D es N;

R₁ es hidrógeno, halógeno, o alquilo inferior;

5 R₂ es hidrógeno o halógeno;

R₃ es hidrógeno, halógeno, heterociclilo, heterociclilo sustituido, (alquil sustituido)(alquil)amino, o hidroxialquilitio;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, o hidroxilo;

R₇ es hidrógeno o haloalquilo inferior;

10 R₈ es hidrógeno, halógeno, alcoxi sustituido, haloalquilo inferior, nitro, N-alquilsulfonamida, alqueno sustituido, alquilo sustituido, COOR₁₁ en el que R₁₁ es alquilo inferior, o -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

R₉ es hidrógeno; y

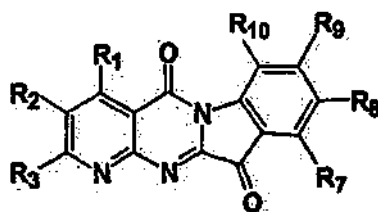
R₁₀ es hidrógeno, halógeno, o alquilo inferior;

y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

15 En una realización, cuando D es carbono, al menos uno o al menos dos de R₁ - R₄, y R₇ - R₁₀ no son hidrógeno.

En una realización, R₁ hasta R₄, y R₈ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre al menos dos del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, heterociclilo, heterociclilo sustituido, amino, halógeno, nitro, alquilamino, dialquilamino, alcoxilalquilamino, y alquilheterociclilo, siempre que R₄ esté ausente cuando D sea N.

20 En un aspecto, el compuesto de triptantrina para su uso en los procedimientos, en los kits, y en las composiciones es un compuesto de Fórmula (III):



(III)

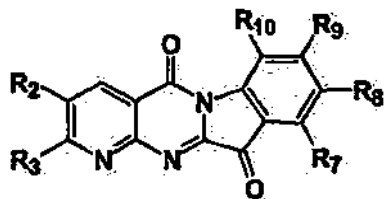
en la que R₁ hasta R₃, R₈ y R₁₀ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior, heterociclilo, heterociclilo sustituido, amino, halógeno, nitro, alquilamino, dialquilamino, alcoxilalquilamino, y alquilheterociclilo;

25 R₇ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido y heterociclicalquilo;

y las sales o los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, el compuesto de triptantrina para su uso en los procedimientos, en los kits, y en las composiciones

es un compuesto de Fórmula (IV):

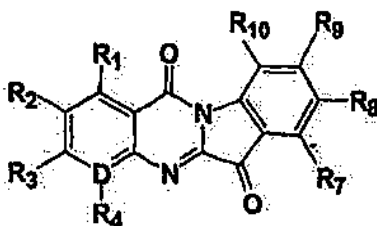


(IV)

en la que R₂, R₃, R₈ y R₁₀ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, heterociclilo, y heterociclilo sustituido;

- 5 R₇ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno y halógeno; y las sales o los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otra realización, el compuesto de triptantrina para su uso en los procedimientos, en los kits, y en las composiciones es un compuesto representado por la Fórmula (II):



(II)

- 10 en la que

D es carbono o nitrógeno, y R₄ está ausente cuando D es N;

R₁ es hidrógeno, halógeno, o alquilo inferior;

R₂ es hidrógeno o halógeno;

R₃ es hidrógeno, halógeno, heterociclilo, heterociclilo sustituido, dialquilamino sustituido, o hidroxialquiltio;

- 15 R₄ es hidrógeno, halógeno, alcoxi o hidroxi;

R₇ es hidrógeno o haloalquilo inferior;

R₈ es hidrógeno, halógeno, alcoxi sustituido, haloalquilo inferior, nitro, N-alquilsulfonamida, alquenilo sustituido, alquilo sustituido, COOR₁₁ en el que R₁₁ es alquilo inferior, o -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

- 20 R₉ es hidrógeno; y

R₁₀ es hidrógeno, halógeno, o alquilo inferior;

en la que, en una realización, al menos uno de R₁-R₄ y R₇-R₁₀ no es un átomo de hidrógeno;

y las sales o los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

- 25 En otro aspecto, el compuesto de triptantrina para su uso en los procedimientos, en los kits, y en las composiciones es un compuesto de Fórmula (II) en la que:

D es carbono o nitrógeno, y R₄ está ausente cuando D es N;

R₁ es hidrógeno, halógeno o alquilo inferior;

R₂ es hidrógeno o halógeno;

R₃ es hidrógeno, halógeno, o hidroxialquiltio;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alcoxi o hidroxí;

R₇ es hidrógeno o haloalquilo inferior;

5 R₈ es hidrógeno, halógeno, alcoxi sustituido, haloalquilo inferior, nitro, N-alquilsulfonamida, alqueno sustituido, alquilo sustituido, COOR₁₁ en el que R₁₁ es alquilo inferior, o -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

R₉ es hidrógeno; y

R₁₀ es hidrógeno, halógeno, o alquilo inferior;

10 en la que en una realización al menos uno de R₁-R₄ y R₇-R₁₀ no es hidrógeno;

y las sales o los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

En otro aspecto, el compuesto triptantrina para su uso en los procedimientos, en los kits, y en las composiciones es un compuesto de Fórmula (II) en la que:

D es carbono o nitrógeno, y R₄ está ausente cuando D es N;

15 R₁ es hidrógeno, halógeno, alquilo o alquilo inferior;

R₂ es hidrógeno o halógeno;

R₃ es hidrógeno, halógeno, heterociclilo, heterociclilo sustituido, amino, alquilamino, dialquilamino, dialquilamino sustituido, o hidroxialquiltio;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alcoxi o hidroxí;

20 R₇ es hidrógeno, alquilo o haloalquilo inferior;

R₈ es hidrógeno, halógeno, alquilo, alcoxi sustituido, haloalquilo inferior, nitro, N-alquilsulfonamida, alqueno sustituido, alquilo sustituido, COOR₁₁ en el que R₁₁ es alquilo inferior, o -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

R₉ es hidrógeno; y

25 R₁₀ es hidrógeno, halógeno, o alquilo inferior;

en la que en una realización al menos uno de R₁-R₄ y R₇-R₁₀ no es hidrógeno;

y las sales o los ésteres farmacéuticamente aceptables del mismo.

30 Se debería entender que los compuestos orgánicos que se han descrito en el presente documento pueden presentar el fenómeno de la tautomería. Se debería entender que la presente invención engloba cualquier forma tautomérica de la estructura dibujada. Los compuestos comprenden átomos de carbono sustituidos de forma asimétrica. Tales átomos de carbono sustituidos de forma asimétrica pueden dar como resultado los compuestos que comprenden las mezclas de estereoisómeros en un átomo de carbono sustituido de forma asimétrica en particular o un estereoisómero sencillo. Como resultado, se incluyen en la presente invención las mezclas racémicas, las mezclas de diastereómeros, así como los diastereómeros sencillos de los compuestos. Los términos configuración "S" y "R", 35 como se usan en el presente documento, son como se han definido en las IUPAC 1974 Recommendations for Section E, Fundamental Stereochemistry, PureAppl. Chem. (1976) 45, 13-30. Los términos α y β se emplean para las posiciones en el anillo de los compuestos cíclicos. El lado α del plano de referencia es aquel lado en el que el sustituyente preferido se sitúa en la posición con el número más bajo. Aquellos sustituyentes que se sitúan en el lado opuesto del plano de referencia son el descriptor asignado. Se debería indicar que este uso difiere de aquél para los estereoprecursores cíclicos, en los que " α " significa "por debajo del plano" y representa la configuración absoluta. 40 Los términos configuración α y β , como se usan en el presente documento, son como se ha definido en *Chemical Abstracts Index Guide-Appendix IV* (1987) párrafo 203.

Una realización de la presente invención se dirige a los compuestos para su uso en un procedimiento para la inducción de un efecto inmunoestimulador en un paciente que comprende la administración de un compuesto de 45 triptantrina de Fórmula (I) en una cantidad eficaz para estimular una respuesta inmune tal como una respuesta inmune mediada por la célula.

Los compuestos de triptantrina se pueden usar con o sin un antígeno en aplicaciones terapéuticas, por ejemplo para

tratar el cáncer o las enfermedades infecciosas. Los compuestos de triptantrina también se pueden usar en combinación con otros agentes terapéuticos, tales como anticuerpos antivirales y monoclonales en diferentes aplicaciones terapéuticas.

5 Una realización de los compuestos para su uso en un procedimiento para la inducción de un efecto inmunoestimulador en un individuo se dirige a la administración de una composición de adyuvante de vacuna que comprende un antígeno en una cantidad eficaz para estimular una respuesta inmune tal como una respuesta inmune mediada por las células y, como adyuvante de vacuna, un compuesto de triptantrina de Fórmula (I), en una cantidad eficaz para potenciar la respuesta inmune tal como la respuesta inmune al antígeno mediada por la célula.

10 Para el uso en un procedimiento para la inducción de un efecto inmunoestimulador en un individuo, se pueden administrar el antígeno y el compuesto de triptantrina de Fórmula (I) al mismo tiempo o en diferentes momentos y mediante las mismas o diferentes vías de administración.

15 Una realización adicional de la presente invención es una composición de adyuvante de vacuna que comprende uno o más compuestos de triptantrina de Fórmula (I), uno o más antígenos, y un excipiente farmacéuticamente aceptable. La composición de adyuvante de vacuna puede comprender adicionalmente uno o más adyuvantes que no sean triptantrina.

20 Una realización de la presente invención es un kit para la estimulación de una respuesta inmune en un individuo que comprende uno o más compuestos de triptantrina de Fórmula (I), uno o más antígenos, uno o más envases, y opcionalmente un dispositivo de reparto tal como una jeringa, un inhalador nasal, o un parche transdérmico. En el caso del kit de la realización que contiene una jeringa o uno o más envases adaptados para su uso con una jeringa, el envase o envases pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales. El kit puede comprender un primer envase que contenga un adyuvante de triptantrina o una combinación de adyuvantes tal como un adyuvante adicional de triptantrina o un adyuvante que no tenga triptantrina y que contenga opcionalmente un antígeno o una mezcla de antígenos. El kit puede comprender adicionalmente un segundo envase que puede contener un antígeno diferente o una mezcla de antígenos diferente a la del primer envase o el segundo envase puede contener una composición de antígeno liofilizado en la que el procedimiento de reparto pretendido de los contenidos del kit es a través de la reconstitución de los contenidos del segundo envase con los contenidos del primer envase y la administración a través de un dispositivo de reparto tal como una jeringa. El kit también puede contener material escrito tal como un folleto que indica el uso de los contenidos del kit en forma de una composición para la vacunación de un individuo para estimular una respuesta inmune.

30 La medida cualitativa y cuantitativa de la respuesta inmune de un compuesto o de una composición se puede llevar a cabo usando los procedimientos conocidos en la técnica, tales como midiendo la producción del anticuerpo específico al antígeno, la activación de las poblaciones específicas de linfocitos tales como linfocitos CD4⁺ o células NK, y/o la producción de citoquinas tales como IFN, IL-2, IL-4 ó IL-12. Los procedimientos para la medida de las respuestas específicas de los anticuerpos incluyen el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), como se conoce en la técnica. La medida de los números de tipos específicos de linfocitos tales como los linfocitos CD4⁺ se puede conseguir, por ejemplo, por separación de las células activadas por fluorescencia (FACS). Los ensayos de citotoxicidad se pueden llevar a cabo, por ejemplo, como se ha descrito en Raz y col., (1994) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 91: 9519-9523. Se pueden medir las concentraciones en el suero de las citoquinas, por ejemplo, por ELISA. Tales ensayos se describen, por ejemplo, en Selected Methods in Cellular Immunology (1980) Mishell y Shiigi, eds.,
40 W.H. Freeman y Co.

45 En una realización, un compuesto o una composición, tal como un compuesto de triptantrina, se considera eficaz para provocar una respuesta inmune si una concentración de 20 μ M (o como alternativa 100 μ M, ó 200 μ M, ó 300 μ M) del compuesto de triptantrina produce la producción de TNF- α en un ensayo basado en células in vitro de células mononucleares sanguíneas periféricas humanas en el que la concentración de las células mononucleares sanguíneas periféricas humanas es aproximadamente 500.000/ml, y en el que las células se exponen al compuesto durante aproximadamente 18-24 horas, por ejemplo, aproximadamente 24 horas.

Una realización de la presente invención proporciona compuestos para su uso en un procedimiento de inmunoterapia para el tratamiento del cáncer que comprende la administración a un individuo de una cantidad eficaz inmunoestimuladora de un derivado de triptantrina de fórmula (I).

50 En otra realización, un compuesto de triptantrina de fórmula (I) o una composición que comprende un compuesto de triptantrina de fórmula (I) se considera eficaz para reducir el crecimiento tumoral o para el tratamiento del cáncer cuando se administra una cantidad eficaz para provocar una respuesta inmune pero en una cantidad insuficiente para que sea directamente citotóxica para el tumor o para el cáncer.

55 El procedimiento anterior para la estimulación de una respuesta local inmune por ejemplo en las células o los tejidos seleccionados de un paciente incluye la estimulación de una respuesta local inmune en la que las células o los tejidos seleccionados están infectados o son cancerosos. En una realización, las células o los tejidos seleccionados están infectados con un virus, parásito, hongo o bacteria.

Los usos, las composiciones, y los kits de la presente invención se pueden usar en los que el antígeno, cuando sea

necesario, se obtiene a partir de un patógeno bacteriano, parásito, viral, o fúngico. Cuando se trata de un patógeno bacteriano, el patógeno bacteriano se puede seleccionar entre el grupo que consiste en difteria, estafilococos, cólera, tuberculosis, tétanos, streptococcus pneumoniae, streptococcus agalactiae, streptococcus pyogenes, pertussis, Neisseria meningitis, Neisseria gonorrhoeae, clamidia, Helicobacter pylori, y Hemophilus influenza de tipo B. Cuando se trata un patógeno viral, el patógeno viral se puede seleccionar entre el grupo que consiste en meningitis vírica, rinovirus, gripe, virus sincitial respiratorio, virus de la parainfluenza, rotavirus, virus de la encefalitis transmitido por garrapatas, coronavirusidae, rhabdoviridae, VZV, EBV, CMV, VIH, HPV, VHS, VHA, VHB, VHC, y SARS. Cuando se trata un patógeno parásito, el patógeno parásito se puede seleccionar entre el grupo que consiste en Plasmodium falciparum, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae, y P. vivax. El antígeno se puede asociar adicionalmente con una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en BCG, cólera, peste, fiebre tifoidea, infección por hepatitis B, gripe, polio inactivada, rabia, sarampión, paperas, rubéola, polio oral, fiebre amarilla, tétanos, difteria, hemophilus influenzae b, infección por meningococos, encefalitis transmitida por garrapatas, SARS, VHC, VIH, infección por pneumococos. Los usos, las composiciones, y los kits de la presente invención estimulan una respuesta inmune en los que la respuesta inmune puede ser la producción celular de una o más citoquinas.

Las composiciones de adyuvante de vacuna de la presente invención pueden contener adicionalmente ingredientes, excipientes, vehículos farmacéuticamente aceptables, y similares bien conocidos por los expertos en la materia.

La composición de la vacuna puede incluir un adyuvante adicional que no sea triptantrina. Los adyuvantes preferidos para potenciar la eficacia de la composición incluyen, pero no se limitan a: (1) sales de aluminio (alumbre), tales como hidróxido de aluminio, fosfato de aluminio, sulfato de aluminio, etcétera; (2) formulaciones de emulsión de aceite en agua (con o sin agentes inmunoestimulantes específicos tales como péptidos de muramilo o componentes de la pared celular bacteriana), tales como, por ejemplo (a) MF59™ (documento WO90/14837), que contiene escualeno al 5%, Tween 80 al 0,5%, y Span 85 al 0,5% (que contiene opcionalmente MTP-PE) formulado en partículas submicrométricas usando un microfluidificador, (b) SAF, que contiene escualeno al 5%, Tween 80 al 0,5%, polímero L121 de bloque plurónico al 5%, y thr-MDP microfluidificado en una emulsión submicrométrica o agitado para generar una emulsión de mayor tamaño de partícula, y (c) (RAS) sistema adyuvante Ribi™, (Ribi . Immunochem, Hamilton, MT) que contiene Escualeno al 2%, Tween 80 al 0,2%, y uno o más componentes de la pared celular bacteriana del grupo que consiste en monofosforilípido A (MPL), dimicolato de trehalosa (TDM), y estructura de la pared celular (CWS), preferentemente MPL + CWS (Detox™); (3) se pueden usar adyuvantes de saponina, tal como QS21 ó Stimulon™ (Cambridge Bioscience, Worcester, MA) o partículas generadas a partir de los mismos tales como ISCOM (complejos inmunoestimulantes), cuyos ISCOM pueden estar libres de detergente adicional, por ejemplo el documento WO00/07621; (4) Adyuvante Completo de Freund (CFA) y Adyuvante Incompleto de Freund (IFA); (5) citoquinas, tales como interleuquinas (por ejemplo, IL-1, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-12 (documento WO99/44636), etcétera), interferones (por ejemplo, gamma interferón), factor estimulante de la colonia de macrófagos (M-CSF), factor de necrosis tumoral (TNF), etcétera; (6) monofosforil lípido A (MPL) ó MPL 3-O-deacilado (3dMPL), opcionalmente en la ausencia básica de alumbre cuando se usa con sacáridos de pneumococos, por ejemplo en el documento WO00/56358; (7) combinaciones de 3dMPL con, por ejemplo, QS21 y/o emulsiones de aceite en agua, por ejemplo, en el documento EP-A-0835318; (8) oligonucleótidos que comprenden motivos CpG, es decir, que contienen al menos un dinucleótido CG, con 5-metilcitosina siendo usada opcionalmente en lugar de citosina; (9) un éter de polioxietileno o un éster de polioxietileno, por ejemplo, en el documento WO99/52549; (10) un tensioactivo de éster de sorbitán polioxietileno junto con un octoxinol (documento WO0121207) ó un éter de alquilo de polioxietileno o un tensioactivo de éster en combinación con al menos un tensioactivo no iónico adicional tal como un octoxinol (documento WO01/21152); (11) una saponina y un oligonucleótido inmunoestimulador (por ejemplo, un oligonucleótido CpG) (documento WO00/62800); (12) un inmunoestimulante y una partícula de sal metálica, por ejemplo, en el documento WO00/23105; (13) una saponina y una emulsión de aceite en agua, por ejemplo en el documento WO99/11241; (14) una saponina (por ejemplo, QS21) + 3dMPL + IL-12 (opcionalmente + un esteroide), por ejemplo en el documento WO98/57659; (14) otras sustancias que actúan como agentes inmunoestimulantes para potenciar la eficacia de la composición. En una realización particular, se prefieren para su uso con antígenos sacárido el Alumbre (especialmente fosfato y/o hidróxido de aluminio) y MF59.

La presente invención también se dirige a la administración de la composición del adyuvante de vacuna. La vacuna se administra en una cantidad eficaz para estimular una respuesta inmune. La cantidad que constituye una cantidad eficaz depende, *entre otros*, de la vacuna usada en particular, del compuesto de adyuvante en particular que se está administrando y de la cantidad del mismo, de la respuesta inmune que se tiene que potenciar (mediada por humores o por células), del estado del sistema inmune (por ejemplo, suprimido, comprometido, estimulado), y del resultado terapéutico deseado. Por lo tanto, generalmente no es práctico exponer la cantidad que constituye una cantidad eficaz de la vacuna. Los expertos habituales en la materia, sin embargo, pueden determinar fácilmente la cantidad apropiada sin excesiva consideración de tales factores.

Las vacunas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, cualquier material que provoque la respuesta inmune humoral o mediada por las células, o ambas. Las vacunas adecuadas incluyen inmunógenos virales y bacterianos vivos e inmunógenos virales inactivados, derivados del tumor, protozoarios, derivados del organismo, fúngicos, y bacterianos, toxoides, toxinas, polisacáridos, proteínas, glicoproteínas, péptidos, y similares. También se pueden usar las vacunas convencionales, tales como aquéllas usadas en conexión con BCG (bacterias vivas), cólera, peste, y fiebre tifoidea (bacterias muertas), hepatitis B, gripe, polio inactivada, y rabia (virus inactivado), sarampión,

paperas, rubéola, polio oral, fiebre amarilla (virus vivo), tétanos y difteria (toxoides), hemophilus influenzae b, meningococos, y pneumococos (polisacáridos bacterianos). Además, se contempla que determinadas vacunas actualmente experimentales, especialmente materiales tales como proteínas recombinantes, glicoproteínas, y péptidos que no provocan una respuesta inmune fuerte, también encontrarán su uso en conexión con el adyuvante de triptantrina. Los inmunógenos de subunidad experimental ejemplares incluyen aquéllos relacionados con la enfermedad viral tal como adenovirus, VIH, varicela, citomegalovirus, dengue, leucemia felina, peste aviar, hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, HSV-1, HSV-2, cólera porcina, gripe A, gripe B, encefalitis Japonesa, sarampión, parainfluenza, rabia, virus sincitial respiratorio, rotavirus, verruga, y fiebre amarilla.

Los antígenos específicos para su uso con la presente invención incluyen, pero no se limitan a, aquéllos que se enumeran a continuación.

La presente invención también puede comprender uno o más antígenos bacterianos, virales, o parásitos. Los antígenos se pueden usar solos o en cualquier combinación. (Véase, *por ejemplo*, el documento WO 02/00249 que describe el uso de combinaciones de antígenos bacterianos). Las combinaciones pueden incluir antígenos múltiples del mismo patógeno, antígenos múltiples de diferentes patógenos o antígenos múltiples del mismo y de diferentes patógenos. De esta manera, se pueden incluir antígenos bacterianos, virales, y/o otros en la misma composición o se pueden administrar al mismo individuo de forma separada. Generalmente se prefiere que las combinaciones de antígenos usados para provocar una respuesta inmune se administren en conjunto.

Los ejemplos no limitantes de patógenos bacterianos que se pueden usar en la presente invención incluyen clamidia, difteria (Véase, *por ejemplo*, el Capítulo 3 de Vaccines, 1998, eds. Plotkin & Mortimer (ISBN 0-7216-1946-0), estafilococos (*por ejemplo*, *Staphylococcus aureus* como se ha descrito en Kuroda y col. (2001) Lancet 357: 1225-1240), cólera, tuberculosis, *C. tetani*, también conocido como tétanos (Véase, *por ejemplo*, el Capítulo 4 de Vaccines, 1998, eds. Plotkin & Mortimer (ISBN 0-7216-1946-0), *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus agalactiae* y *Streptococcus pyogenes* como se ha descrito, *por ejemplo*, en Watson y col. (2000) Pediatr. Infect. Dis. J. 19: 331-332; Rubin y col. (2000) Pediatr Clin. North Am. 47: 269-284; Jedrzejewski y col. (2001) Microbiol Mol Biol Rev 65: 187-207; Schuchat (1999) Lancet 353: 51-56; solicitudes de patente del Reino Unido de Gran Bretaña N° 0026333.5; N° 0028727.6; N° 015640.7; Dale y col. (1999) Infect Dis Clin North Am 13: 227-1243; Ferretti y col. (2001) PNAS USA 98:4658-4663), pertussis (Véase, *por ejemplo*, Gustafsson y col. (1996) N. Engl. J. Med. 334: 349-355; Rappuoli y col. (1991) TIBTECH 9: 232-238), meningitis, *Moraxella catarrhalis* (Véase, *por ejemplo*, McMichael (2000) Vaccine 19 Suppl. 1: S101-107) y otros estados patogénicos, que incluyen, sin limitación, *Neisseria meningitidis* (A, B, C, Y), *Neisseria gonorrhoeae* (Véase, *por ejemplo*, el documento WO 99/24578; el documento WO 99/36544; y el documento WO 99/57280), *Helicobacter pylori* (*por ejemplo*, CagA, VacA, NAP, HopX, HopY y/o ureasa cómo se ha descrito, *por ejemplo*, en el documento WO 93/18150; el documento WO 99/53310; el documento WO 98/04702) y *Haemophilus influenzae*. Hemophilus influenza de tipo B (HIB) (Véase, *por ejemplo*, Costantino y col. (1999) Vaccine 17: 1251-1263), *Porphyromonas gingivalis* (Ross y col. (2001) Vaccine 19: 4135-4132) y las combinaciones de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de los patógenos virales que se pueden usar en la presente invención incluyen meningitis vírica, rinovirus, gripe (Kawaoka y col., Virology (1990) 179: 759-767; Webster y col., "Antigenic variation among type A influenza viruses," p. 127-168, In: P. Palese and D.W. Kingsbury (ed.), Genetics of influenza viruses. Springer-Verlag, New York), virus sincitial respiratorio (RSV), virus de la parainfluenza (PIV), rotavirus (*por ejemplo*, VP1, VP2, VP3, VP4, VP6, VP7, NSP1, NSP2, NSP3, NSP4 ó NSP5 y otros antígenos de rotavirus, *por ejemplo* como se ha descrito en el documento WO 00/26380) y similares. Los antígenos derivados de otros virus también encontrarán uso en la presente invención, tales como, sin limitación, proteínas de miembros de las familias Picomaviridae (*por ejemplo*, virus de la polio, etcétera como se ha descrito, *por ejemplo*, en Sutter y col. (2000) Pediatr Clin North Am 47: 287-308; Zimmerman & Spann (1999) Am Fam Physician 59: 113-118; 125-126); Caliciviridae; Togaviridae (*por ejemplo*, virus de la rubéola, etcétera); Flaviviridae, incluyendo los flavivirus en general (*por ejemplo*, virus de la fiebre amarilla, virus de la encefalitis Japonesa, serotipos del virus del Dengue, virus de la encefalitis transmitido por garrapatas, virus de West Nile, virus de la encefalitis de St. Louis); pestivirus (*por ejemplo*, virus clásico de la fiebre porcina, virus de la diarrea vírica bovina, virus de la enfermedad de la frontera); y hepacivirus (*por ejemplo*, hepatitis A, B y C como se ha descrito, *por ejemplo*, en la Patente de los Estados Unidos de América N° 4.702.909; N° 5.011.915; N° 5.698.390; N° 6.027.729; y N° 6.297.048); Parvovirus (*por ejemplo*, parvovirus B19); Coronaviridae; Reoviridae; Bimaviridae; Rhabdoviridae (*por ejemplo*, virus de la rabia, etcétera como se ha descrito *por ejemplo* en Dressen y col. (1997) Vaccine 15 Suppl:s2-6; MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1998 Jan 16:47(1): 12,19); Filoviridae; Paramyxoviridae (*por ejemplo*, virus de las paperas, virus del sarampión, virus sincitial respiratorio, etcétera como se ha descrito en los Capítulos 9 a 11 de Vaccines, 1998, eds. Plotkin & Mortimer (ISBN 0-7216-1946-0); Orthomyxoviridae (*por ejemplo*, virus de la gripe de tipos A, B y C, etcétera como se ha descrito en el Capítulo 19 de Vaccines, 1998, eds. Plotkin&Mortimer (ISBN 0-7216-1946-0),); Bunyaviridae; Arenaviridae; Retroviridae (*por ejemplo*, HTLV-1; HTLV-11; VIH-1 (también conocidos como HTLV-III, LAV, ARV, HTI,R, etcétera)), que incluyen pero no se limitan a antígenos de los HIVIIIb, HIVSF2, HIVLAV, HIVI-AL, I-IIVMN, SF162); HIV- I CM235, HIV- I US4; HIV-2 aislados; virus de la inmunodeficiencia del simio (SIV) entre otros. Además, los antígenos también se pueden obtener a partir del virus del papiloma humano (VPH) y en los virus de la encefalitis transmitidos por garrapatas. Véase, *por ejemplo*, Virology, 3ª Edición (W.K. Joklik ed. 1988); Fundamental Virology, 2ª Edición (B.N. Fields y D.M. Knipe, eds, 1991), para una descripción de éstos y de otros virus.

Las proteínas también se pueden obtener a partir de la familia del virus del herpes, incluyendo las proteínas que derivan del virus del herpes simplex (HSV) de tipos 1 y 2, tales como VHS-1 y VHS-2, glicoproteínas gB, gD y gH; antígenos que se obtienen a partir del virus de la varicela zóster (VZV), virus Epstein-Barr (EBV) y citomegalovirus (CMV) incluyendo CMV gB y gH (Véase, Patente de los Estados Unidos de América N° 4.689.225 y Publicación PCT documento WO 89/07143); y antígenos que se obtienen a partir de otros virus del herpes humano tales como HHV6 y HHV7, (Véase, por ejemplo Chee y col., Cytomegaloviruses (J.K. McDougall, ed., Springer-Verlag 1990) pp. 125-169, para una revisión del contenido de la codificación de la proteína del citomegalovirus; McGeoch y col., J. Gen. Virol. (1988) 69: 1531-1574, para una discusión sobre las diversas proteínas codificadas HSV-1; Patente de los Estados Unidos de América N° 5.171.568 para una discusión sobre HSV-1 y HSV-2 y de las proteínas gB y gD y de los genes que codifican las mismas; Baeretal., Nature (1984) 310:207-211, para la identificación de la secuencia de codificación de la proteína en un genoma de EBV; y Davison y Scott, J. Gen. Virol. (1986) 67: 1759-1816, para una revisión de VZV). El virus del herpes simplex (HSV) rgD2 es una proteína recombinante producida por ingeniería genética en células ováricas de hámster Chino. Esta proteína tiene la región del ancla normal truncada, dando como resultado una proteína glicosilada segregada en el medio de cultivo celular. El gD2 se puede purificar en el medio de CHO hasta una pureza superior al 90%. El virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) env-2-3 es una forma recombinante de la proteína de envoltura del VIH obtenida por ingeniería genética en *Saccharomyces cerevisiae*. Esta proteína representa la región de la proteína total del VIH gp120 pero no está glicosilada ni desnaturalizada ya que se purifica a partir de la levadura. HIV gp120 es una forma segregada, totalmente glicosilada del gp120 producido en las células CHO de una manera similar a la del gD2 anterior. Los antígenos adicionales adecuados del VHS para su uso en las composiciones inmunogénicas se describen en las Publicaciones PCT del documento WO 85/04587 y del documento WO 88/02634, cuyas divulgaciones se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad. Se prefieren particularmente las mezclas de los antígenos gB y gD, que son antígenos de superficie truncados que carecen de las regiones del ancla.

Los antígenos de la familia de los virus de la hepatitis, que incluyen el virus de la hepatitis A (VHA) (Véase, por ejemplo, Bell y col. (2000) *Pediatr Infect Dis. J.* 19: 1187-1188; Iwarson (1995) *APMIS* 103: 321-326), virus de la hepatitis B (VHB) (Véase, por ejemplo, Gerlich y col. (1990) *Vaccine* 8 Suppl: S63-68 & 79-80), virus de la hepatitis C (VHC) (Véase, por ejemplo, el documento PCT/US88/04125, número de solicitud de patente Europea publicada 318216),), también se pueden usar de manera conveniente en las técnicas que se han descrito en el presente documento, el virus de la hepatitis delta (VHD), virus de la hepatitis E (VHE) y el virus de la hepatitis G (VHG. A modo de ejemplo, se conoce la secuencia genómica viral del VHC, así como lo son los procedimientos para la obtención de la secuencia. Véase, por ejemplo, Publicación Internacional N° WO 89/04669; N° WO 90/11089; y N° WO 90/14436. También se incluyen en la presente invención las variantes moleculares de tales polipéptidos, por ejemplo, como se ha descrito en el documento PCT/US99/31245; en el documento PCT/US99/31273 y en el documento PCT/US99/31272. El genoma del VHC codifica varias proteínas virales, que incluyen E1 (también conocido como E) y E2 (también conocido como E2/NSI) y una proteína de nucleocápside terminal N (denominada "core") (véase, Houghton y col., *Hepatology* (1991) 14: 381-388, para una discusión sobre las proteínas del VHC, que incluyen E1 y E2). De forma análoga, se conoce la secuencia para el antígeno d del VHD (véase, por ejemplo, Patente de los Estados Unidos de América N° 5.378.814), y este antígeno también se puede usar de manera conveniente en la composición y en los procedimientos presentes. Además, los antígenos que se obtienen a partir del VHB, tales como el antígeno core, el antígeno de superficie, SAg, así como las secuencias de superficie previa, pre-S1 y pre-S2 (anteriormente denominadas pre-S), así como las combinaciones de las anteriores, tales como SAg/pre-S1, SAg/pre-S2, SAg/pre-S1/pre-S2, y pre-S1/pre-S2, encontrarán su uso en el presente documento. Véanse, por ejemplo, "HBV Vaccines - from the laboratory to license: a case study" en Mackett, M. y Williamson, J.D., *Human Vaccines and Vaccination*, pp. 159-176, para una discusión sobre la estructura del VHB; y las Patentes de los Estados Unidos de América N° 4.722.840, N° 5.098.704, N° 5.324.513, se incorporan en el presente documento por referencia en su totalidad; Beames y col., *J. Virol.* (1995) 69: 6833-6838, Birnbaum y col., *J. Virol.* (1990) 64: 3319-3330; y Zhou y col., *J. Virol.* (1991) 65: 5457-5464. Cada una de estas proteínas, así como los fragmentos antigénicos de las mismas, encontrarán su uso en la composición y en los procedimientos presentes.

El virus de la gripe es otro ejemplo de un virus para el que la presente invención será particularmente útil. Específicamente, son de particular interés las glicoproteínas de envoltura HA y NA de la gripe A para la generación de una respuesta inmune. Se han identificado numerosos subtipos HA de la gripe A (Kawaoka y col., *Virology* (1990) 179: 759-767; Webster y col., "Antigenic variation among type A influenza viruses," p. 127-168, In: P. Palese y D.W. Kingsbury (ed.), *Genetics of influenza viruses*. Springer-Verlag, New York). De esta manera, las proteínas se obtienen a partir de cualquiera de estos aislados también se pueden usar en las composiciones y en los usos que se han descrito en el presente documento.

Los ejemplos no limitantes de antígenos parásitos incluyen los que se obtienen a partir de organismos que causan la malaria y la enfermedad de Lyme.

Antígenos específicos incluyen: un antígeno de proteína del serogrupo B de *N. meningitides* (documento WO99/2457, documento WO99/36544, documento WO99/57280, documento WO00/22430, documento WO96/29412, Tettelin y col. (2000) *Science* 287: 1809-1815, Pizza y col. (2000) *Science* 287: 1816-1820); una preparación de vesícula de la membrana externa (OMV) del serogrupo B de *N. meningitides*. (documento WO01/52885, Bjune y col. (1991) *Lancet* 338(8775), Fuskasawa y col. (1999) *Vaccine* 17: 2951-2958, Rosenqist y col. (1998) *Dev. Biol. Strand* 92: 323-333); un antígeno sacárido del serogrupo A de *N. meningitides*, C W135 y/o Y,

tal como el oligosacárido (Constantino y col. (1992) *Vaccine* 10:691-698) del serogrupo C (Constantino y col. (1999) *Vaccine* 17: 1251-1263); un antígeno de sacárido de *Streptococcus pneumoniae* (Watson (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19: 331-332, Rubin (2000) *Pediatr Clin North Am* 47: 269-285, Jedrzejas (2002) *Microbiol Mol Biol Rev* 65: 187-207); un antígeno de *N. gonorrhoeae* (documento WO99/24578, documento WO99/36544, documento WO99/57280); un antígeno de *Chlamydia pneumoniae* (Kalman y col. (1999) *Nature Genetics* 21: 385-389, Read y col. (2000) *Nucleic Acids Res* 28:1 397-406, Shirai y col. (2000) *J. Infect. Dis* 181 (Suppl 3): S524-S527, documento WO99/27105, documento WO00/27994, documento WO00/37494); un antígeno de *Chlamydia trachomatis* (documento WO99/28475); un antígeno del virus de la hepatitis A, tal como el virus inactivado (Bell (2000) *Pediatr Infect Dis J* 19: 1187-1188, Iwarson (1995) *APMIS* 103:321-326); un antígeno del virus de la hepatitis B, tal como los antígenos de superficie y/o core (por ejemplo, Iwarson (1995) *APMIS* 103: 321-326, Gerlich y col. (1990) *Vaccine* 8 Suppl: S63-68 & 79-80); un antígeno del virus de hepatitis C virus (Hsu y col. (1999) *Clin Liver Dis* 3: 901-915); un antígeno de *Bordetella pertussis*, tal como la holotoxina pertussis (PT) y la hemoglutinina filamentosa (FHA) de *B. pertussis*, opcionalmente también en combinación con pertactina y/o con los aglutinógenos 2 y 3 (Gastofsson y col. (1996) *N. Engl. J. Med.* 334-: 349-355, Rappuoli y col. (1991) *TIBTECH* 9: 232-238); un antígeno de difteria, tal como un toxoide de difteria (Vaccines (1988) eds. Plotkin & Mortimer. ISBN 0-7216-1946-0: capítulo 3) por ejemplo el mutante CRM₁₉₇ (Del Giudice y col. (1998) *Molecular Aspects of Medicine* 19: 1-70); un antígeno de tétanos, tal como un toxoide de tétanos (Vaccines (1988) eds. Plotkin & Mortimer. ISBN 0-7216-1946-0: Capítulo 4); un antígeno de proteína del *Helicobacter pylori* tal como CagA (documento WO93/018150), VacA (documento WO93/018150), NAP (documento WO99/53310), HopX (Tettelin y col. (2000) *Science* 287: 1809-1815), HopY (documento WO98/04702) y/o ureasa; un antígeno de sacárido del *Haemophilus influenzae* B (Constantino y col. (1999) *Vaccine* 17: 1251-1263); un antígeno de *Porphyromonas gingivalis* (Ross y col. (2001) *Vaccine* 19: 135-142); antígeno o antígenos de la polio (Sutter y col. (2000) *Pediatr Clin North Am* 47: 287-308, Zimmerman & Spann (1999) *Am Fan Physician* 59: 113-118, 125-126) tales como IPV u OPV; antígeno o antígenos de la rabia (Dreensen (1997) *Vaccine* 15 Suppl S2-6) tal como virus inactivado liofilizado (MMWR *Morb Mortal Wkly rep* 1998 Jan 16: 47(1):12, 9, RabAvert™); antígenos de sarampión, paperas y/o rubéola (Vaccines (1988) eds. Plotkin & Mortimer. ISBN 0-7216-1946-0: capítulos 9, 10, & 11); antígeno o antígenos de la gripe (Vaccines (1988) eds. Plotkin & Mortimer. ISBN 0-7216-1946-0: capítulo 19), tal como las proteínas de superficie hemoglutinina y/o neuraminidasa; un antígeno de *Moraxella catarrhalis* (McMichael (2000) *Vaccine* 19 Suppl 1: S101-107); un antígeno de *Streptococcus agalactiae* (grupo B de estreptococos) (Schuchat (1999) *Lancet* 353(9146): 51-6, solicitudes de patentes del Reino Unido de Gran Bretaña N° 0026333.5, N° 0028727.6 & N° 0105640.7); un antígeno de *Streptococcus pyogenes* (grupo A de estreptococos) (solicitudes de patentes del Reino Unido de Gran Bretaña N° 0026333.5, N° 0028727.6 & N° 0105640.7, Dale (1999) *Infect Dis Clin North Am* 13:227-43, Ferretti y col. (2001) *PNAS USA* 98: 4658-4663); y un antígeno de *Staphylococcus aureus* (Kuroda y col. (2001) *Lancet* 357(9264):1225-1240; véanse también las páginas 1218-1219).

La composición puede comprender una o más antígenos.

35 Cuando se usa un antígeno sacárido o carbohidrato, está conjugado preferentemente con una proteína vehículo para potenciar la inmunogenicidad (Ramsay y col. (2001) *Lancet* 357(9251): 195-196, Lindberg (1999) *Vaccine* 17 Suppl 2: S28-36, Buttery & Moxon (2000) *J R Coil Physicians Long* 34: 163-168, Ahmad & Chapnick (1999) *Infect Dis Clin North Am* 13: 113-133, vii, Goldblatt (1998) *J. Med. Microbiol.* 47: 663-667, Patente Europea N° 0 477 508, Patente de los Estados Unidos de América N° 5.306.492, documento WO98/42721, *Conjugate Vaccines* (eds. Cruse y col.) ISBN 3805549326, en particular el volumen 10: 48-114, Hermanson (1996) *Bioconjugate Techniques* ISBN: 012323368 & 012342335X). Las proteínas vehículo preferidas son toxinas o toxoides bacterianos, tales como los toxoides de la difteria o del tétanos. Se prefiere particularmente el toxoide de la difteria CRM₁₉₇. Otras proteínas vehículo adecuadas incluyen la proteína de membrana externa de *N. meningitidis* (Solicitud de Patente Europea N° 0372501), péptidos sintéticos (Solicitud de Patente Europea N° 0378881, Solicitud de Patente Europea N° 0427347), proteínas de choque térmico (documento WO93/17712), proteínas de pertussis (documento WO98/58668, Solicitud de Patente Europea N° 0471177), proteína D de *H. influenzae* (documento WO00/56360), toxina A o B de *C. difficile* (documento WO00/67161) etcétera. Cuando una mezcla comprende sacáridos capsulares tanto del serogrupo A como del serogrupo C, se prefiere que la relación (p/p) del sacárido MenA:sacárido MenC sea mayor que 1 (por ejemplo, 2:1, 3:1, 4:4, 5:1, 10:1 ó superior). Los sacáridos de los diferentes serogrupos de *N. meningitidis* pueden estar conjugados con la misma o con diferentes proteínas vehículo.

Se puede usar cualquier reacción de conjugación adecuada, con cualquier conector cuando sea necesario. Los antígenos de proteína tóxicos se pueden detoxificar cuando sea necesario (por ejemplo, la detoxificación de la toxina pertussis por medios químicos y/o genéticos (30)). Cuando se incluye en la composición un antígeno de difteria también se prefiere que incluya los antígenos de tétanos y de pertussis. De forma similar, cuando se incluye el antígeno de pertussis también se prefiere que incluya a los antígenos de difteria y de tétanos.

En otra realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la modulación del crecimiento tumoral en un mamífero que comprende la administración al mamífero de cualquier compuesto de triptantrina que se ha descrito en el presente documento, en el que el compuesto de triptantrina es un derivado de triptantrina. El término "derivado de triptantrina" se refiere de esta manera a una forma modificada de triptantrina, muchos de cuyos ejemplos se describen en el presente documento, pero no incluyen a la molécula de triptantrina producida de forma natural (indolo-[2,1-b]quinazolin-6,12-diona) en sí misma.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de triptantrina que se han descrito en el presente

documento pueden incluir aditivos tales como excipientes. Los excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables incluyen agentes de procesamiento y modificadores y potenciadores del reparto del fármaco, tales como, por ejemplo, fosfato cálcico, estearato de magnesio, talco, monosacáridos, disacáridos, almidón, gelatina, celulosa, metil celulosa, carboximetil celulosa sódica, dextrosa, hidroxipropil- β -ciclodextrina, polivinilpirrolidona, ceras de bajo punto de fusión, resinas de intercambio iónico, y similares, así como las combinaciones de cualesquiera dos o más de las mismas. Otros excipientes adecuados farmacéuticamente aceptables se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences," Mack Pub. Co., New Jersey (1991).

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos de la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para el procedimiento de administración intencionado, que incluye, por ejemplo, una solución, una suspensión, o una emulsión. Los vehículos líquidos se usan típicamente en la preparación de soluciones, suspensiones, y emulsiones. Los vehículos líquidos contemplados para su uso en la práctica de la presente invención incluyen, por ejemplo, agua, solución salina, disolvente o disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables, aceites o grasas farmacéuticamente aceptables, similares, así como las mezclas de dos o más de los mismos. El vehículo líquido puede contener otros aditivos adecuados farmacéuticamente aceptables tales como solubilizantes, emulgentes, nutrientes, tampones, conservantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, reguladores de la viscosidad, estabilizantes, y similares. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen, por ejemplo, alcoholes monohídricos, tales como etanol, y alcoholes polihídricos, tales como glicoles. Los aceites adecuados incluyen, por ejemplo, aceite de semilla de soja, aceite de coco, aceite de oliva, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, y similares. Para la administración parenteral, el vehículo también puede ser un éster oleoso tal como oleato de etilo, miristato de isopropilo, y similares. Las composiciones de la presente invención también pueden estar en forma de micropartículas, microcápsulas, encapsulados liposomales, similares, así como las combinaciones de cualesquiera dos o más de las mismas.

Otros aditivos incluyen agentes inmunoestimuladores conocidos en la técnica. Los oligonucleótidos y los polinucleótidos inmunoestimuladores se describen en el documento PCTWO 98/55495 y en el documento PCTWO 98/16247. La Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N° 2002/0164341 describe ayuvantes que incluyen un dinucleótido CpG no metilado (CpG ODN) y un adyuvante que no es un ácido nucleico. La Solicitud de Patente de los Estados Unidos de América N° 2002/0197269 describe composiciones que comprenden un antígeno, un inmunogénico CpG-ODN y un polímero policatiónico. Se pueden usar otros aditivos inmunoestimuladores que se han descrito en la técnica, por ejemplo, como se describe en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.026.546; Patente de los Estados Unidos de América N° 4.806.352; y Patente de los Estados Unidos de América N° 5.026.543.

Se puede usar un sistema de reparto de liberación controlada, tal como un sistema de matriz de difusión controlada o un sistema erosionable, como se ha descrito por ejemplo en: Lee, "Diffusion-Controlled Matrix Systems", pp. 155-198 y Ron y Langer, "Erodible Systems", pp. 199-224, en "Treatise on Controlled Drug Delivery", A. Kydonieus Ed., Marcel Dekker, Inc., New York 1992. La matriz puede ser, por ejemplo, un material biodegradable que se puede degradar espontáneamente *in situ* e *in vivo*, por ejemplo, por hidrólisis o por escisión enzimática, por ejemplo, a través de las proteasas. El sistema de reparto puede ser, por ejemplo, un polímero o un copolímero de origen natural o sintético, por ejemplo en forma de un hidrogel. Los polímeros ejemplares con uniones que se pueden escindir incluyen poliésteres, polioctoésteres, polianhídridos, polisacáridos, poli(fosforésteres), poliamidas, poliuretanos, poli(imidocarbonatos) y poli(fosfazenos).

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar por vía enteral, por vía oral, por vía parenteral, por vía sublingual por nebulización inhalatoria iónica, por vía rectal, o por vía tópica en formulaciones de unidad de dosificación que contienen vehículos convencionales no tóxicos farmacéuticamente aceptables, adyuvantes y vehículos según se desee. Por ejemplo, los modos adecuados de administración incluyen oral, subcutánea, transdérmica, transmucosal, iontoforética, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, subdural, rectal, y similares. La administración por vía tópica también puede incluir el uso de la administración transdérmica tal como parches transdérmicos o dispositivos para la ionoforesis. El término parenteral como se ha usado en el presente documento incluye inyecciones subcutáneas, intravenosas, intramusculares, inyección intrasternal, o técnicas de infusión.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones estériles inyectables acuosas u oleaginosas se pueden formular de acuerdo con la técnica conocida usando agentes adecuados de dispersión o de humedecimiento y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o una suspensión inyectable estéril en un diluyente no tóxico parenteralmente aceptable, por ejemplo, en forma de una solución en 1,3-propanodiol. Entre los vehículos y los disolventes aceptables que se pueden emplear está el agua, la solución de Ringer, solución isotónica de cloruro sódico. Además, se emplean de manera convencional aceites estériles fijos, en forma de un disolvente o un medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, los ácidos grasos tales como el ácido oléico encuentran uso en la preparación de inyectables.

Se pueden preparar supositorios para la administración rectal del fármaco mezclando el fármaco con un excipiente no irritante adecuado tal como manteca de cacao y polietilenglicoles que son sólidos a las temperaturas ordinarias pero líquidos a la temperatura rectal y que por lo tanto se fundirán en el recto y liberarán el fármaco.

- Las formas de dosificación sólida para la administración oral pueden incluir cápsulas, comprimidos, píldoras, polvos, y gránulos. En tales formas de dosificación sólida, el compuesto activo se puede mezclar con al menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Tales formas de dosificación también pueden comprender, como sucede en la práctica normal, sustancias adicionales distintas de los diluyentes inertes, por ejemplo, agentes lubricantes tal como estearato de magnesio. En el caso de las cápsulas, los comprimidos, y las píldoras, las formas de dosificación también pueden comprender agentes de tamponamiento. Los comprimidos y las píldoras se pueden preparar adicionalmente con recubrimientos entéricos.
- Las formas de dosificación líquida para la administración oral pueden incluir emulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes, y elixires farmacéuticamente aceptables que contienen diluyentes inertes usados habitualmente en la técnica, tales como agua. Tales composiciones también pueden comprender adyuvantes, tales como agentes de humedecimiento, emulgentes y agentes de suspensión, ciclodextrinas, edulcorantes, saborizantes, y agentes perfumantes.
- Las cantidades eficaces de los compuestos de la presente invención incluyen generalmente cualquier cantidad suficiente para tratar de manera detectable las infecciones virales.
- El tratamiento satisfactorio de un individuo de acuerdo con la presente invención puede dar como resultado el alivio de una reducción o de un alivio de los síntomas en un individuo afectado con un trastorno médico o biológico para, por ejemplo, detener la progresión adicional del trastorno, o para la prevención del trastorno.
- La cantidad de principio activo que se puede combinar con los materiales vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y del modo de administración en particular. Se entenderá, sin embargo, que el nivel de dosis específico para algún paciente en particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de secreción, la combinación de fármacos, y la gravedad de la enfermedad en particular sometida a terapia. Se puede determinar fácilmente la cantidad terapéuticamente eficaz para una situación dada a través de una experimentación de rutina y está dentro de la experiencia y del juicio del médico habitual.
- Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de liposomas. Como se conoce en la técnica, los liposomas generalmente se obtienen a partir de los fosfolípidos o en otras sustancias lípidas. Los liposomas están formados por cristales líquidos hidratados mono o multilaminares que se dispersan en un medio acuoso. Se puede usar cualquier lípido no tóxico, fisiológicamente aceptable y metabolizable, capaz de formar liposomas. Las presentes composiciones en forma de liposoma pueden contener, además de un compuesto de la presente invención, estabilizantes, conservantes, excipientes, y similares. Los lípidos preferidos son los fosfolípidos y las fosfatidil colinas (lecitinas), tanto naturales como sintéticos. Los procedimientos para formar liposomas son conocidos en la técnica. Véase, por ejemplo, Prescott, Ed., *Methods in Cell Biology*, Volumen XIV, Academic Press, New York, N.W., p. 33 y siguientes (1976).
- Mientras que los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma de agente activo farmacéutico único, también se pueden usar en combinación con uno u otros agentes más usados en el tratamiento de los trastornos. Los agentes representativos útiles en combinación con los compuestos de la presente invención para el tratamiento de infecciones víricas incluyen, por ejemplo, Interferón, Ribavirina, y similares.
- Cuando se usan los agentes activos adicionales en combinación con los compuestos de la presente invención, generalmente se pueden emplear los agentes activos adicionales en cantidades terapéuticas como se ha indicado en PHYSICIANS' DESK REFERENCE (PDR) 53ª Edición (1999), que se incorpora en el presente documento por referencia, o tales cantidades terapéuticamente útiles como sería conocido por alguien con una experiencia habitual en la materia.
- Los compuestos de la presente invención y los otros agentes terapéuticamente activos se pueden administrar en la dosificación clínica máxima recomendada o con dosis inferiores. Los niveles de dosificación de los compuestos activos en las composiciones de la presente invención se pueden variar para obtener una respuesta terapéutica deseada dependiendo de la vía de administración, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente. La combinación se puede administrar en forma de composiciones separadas o como una forma de dosificación única que contiene ambos agentes. Cuando se administra en forma de una combinación, se deben formular los agentes terapéuticos como composiciones separadas que se proporcionan al mismo tiempo o en diferentes momentos, o se pueden proporcionar los agentes terapéuticos en forma de una composición única.
- Los compuestos de la presente invención se pueden sintetizar fácilmente usando los procedimientos que se han descrito en el presente documento, u otros procedimientos, que son bien conocidos en la técnica.
- En general, los compuestos de la presente invención se pueden preparar a través de los procedimientos ilustrados en los Esquemas I (FIGURA 1), II (FIGURA 2), y III (FIGURA 3), como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955. De acuerdo con la reacción del Esquema I, los derivados de isatina sustituida **3** se preparan a través de cuatro procedimientos. El primer procedimiento engloba la reacción de las anilinas sustituidas con hidroxilamina y el hidrato de cloral en ácido clorhídrico acuoso de acuerdo con el procedimiento de T.

Sandmeyer y col., *Helv. Chim. Acta.* 2: 234 (1919) y C. S. Marvel y col., *Org. Syn. Coll.* 1: 327 (1941) para dar las anilidas **2**. La ciclación de las anilidas **2** con las isatinas **3** se lleva a cabo tratando el compuesto **2** en ácido sulfúrico concentrado y caliente. Una segunda síntesis de las isatinas **3** a partir de las anilinas **1** se llevó a cabo usando los procedimientos de Gassman y col. *J. Org. Chem.*, 42: 1344 (1977). De esta manera, la reacción de la anilina **1** con hipoclorito de t-butilo a -70 °C seguido de tiometilacetato de etilo, trietilamina y calentando la mezcla de reacción a temperatura ambiente dio los ésteres de anilino **4**. Los ésteres **4** no se aislaron pero se ciclaron con los oxindoles **5** usando ácido clorhídrico acuoso. Los oxindoles **5** se convirtieron en las isatinas **3** por oxidación con N-clorosuccinimida y óxido mercúrico. Un tercer procedimiento para la síntesis de las isatinas **3** engloba la metilación de las t-butiloxycarbonilanilinas **6** con reactivos de alquilación (por ejemplo, n-butillitio, sec-butillitio, terc-butillitio) en un disolvente inerte y seco tal como tetrahidrofurano (THF), dimetoxietano (DME), dioxano y similares. El dianión resultante se hace reaccionar con ésteres o amidas del ácido oxálico (por ejemplo, oxalato de dietilo, oxalocloruro de etilo, N-metilo, N-metoxi oxalamida, la mitad éster/amida, etil N-metilo, N-metoxi oxalamida) en presencia de un ácido de Lewis tal como bromuro de magnesio, trifluoruro de boro, yoduro de cobre (I) similares para dar el alfa cetoéster **7**. La desprotección del grupo Boc y la ciclación con las isatinas **3** se consigue usando HCl o ácido trifluoroacético en metanol, diclorometano, dioxano, éter dietílico y similares. Un cuarto y último procedimiento para la preparación de las isatinas **3** engloba la reacción de los anhídridos N-alil isatoico **10b** con cianuro potásico de acuerdo con el procedimiento de G. Coppola *J. Heterocyclic Chem.* 7:827 y 1501 (1979). Las N-alilisatinas resultantes se hacen reaccionar con paladio (0), después con ácido acuoso para dar las isatinas **3**. Los anhídridos N-alil isatoicos requeridos se preparan por reacción de los anhídridos isatoicos **10a** con bases fuertes (por ejemplo, hidruro sódico, hidruro potásico o t-butóxido, diisopropilamida de litio y similares) en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona con bromuro de alilo a baja temperatura (por ejemplo, de -50 °C a temperatura ambiente). Los anhídridos isatoicos se preparan a partir de los derivados del ácido 2-aminocarboxílico **8** ó de las isatinas **3** (véase G. Coppola, *Synthesis* 505-536, 1980, y las referencias citadas en ese documento).

Refiriéndose ahora a la FIGURA 2, el Esquema II ilustra la preparación de los derivados de indolo[2,1-b]quinazolina a partir de la isatina **3** sustituida. La reacción de la isatina **3** con una base fuerte tal como hidruro sódico, hidruro o t-butóxido potásico, 1,8-diaza[5,4,1]bicycloundec-7-eno (DBU) y similares en un disolvente inerte (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o piridina) y el anhídrido isatoico **10a** en dimetilaminopiridina (DMAP) da los derivados de la indolo [2,1-b]quinazolina **12**. Una segunda síntesis de las indoloquinazolininas **12** se consiguió por reacción de las isatinas **3** con el ácido 2-aminobenzoico ó con el ácido 2-aminopiridincarboxílico con un reactivo de acoplamiento a péptidos, tal como hidroxibenzotriazol (HOBT)/diciclohexilcarbodiimida (DCC) ó hexafluorofosfato de 2-[1H-benzotriazol-1-il]-1,1,3,3,-tetrametiluronio (HBTU) y similares. La reacción de acoplamiento de péptidos se puede llevar a cabo en un disolvente aprótico polar (por ejemplo, dimetilformamida (DMF), N-metilpirrolidinona (NMP), tetrahidrofurano (THF) con una base tal como 1,8-diaza[5,4,1]bicycloundec-7-eno (DBU), piridina, N-metilmorfolina y similares. Una tercera síntesis de los compuestos **12** se puede obtener por la reacción de las isatinas **3** con los cloruros de iminoilo **11**. La reacción de las isatinas **3** con reactivos de cloración (por ejemplo, pentacloruro de fósforo, oxiclóruo de fósforo, cloruro de tionilo, cloruro de oxalilo y similares) dan la isatina cloruro de iminoilo **11**. La reacción del cloruro de iminoilo **11** con el amino éster **9** en ácido acético, dicloroetano o tetrahidrofurano da la indolo[2,1-b]quinazolina.

Refiriéndose ahora a la FIGURA 3, el Esquema III ilustra los procedimientos alternativos para la preparación de las indolo[2,1-b]quinazolininas **12**. El primer procedimiento engloba la reacción del éster **9** ó del ácido **8** con ácido metiltioacético ó con ácido 1,3-ditiano-2-carboxílico y un reactivo de acoplamiento (por ejemplo, DCC/HOBT/DMAP, carbonildiimidazol (CDI) y similares) para dar las amidas **13** y **14**, respectivamente (R=H o etilo). Las amidas **13** y **14** se hacen reaccionar con la anilina **1** usando el procedimiento que se ha descrito previamente para producir los compuestos **15** y **16**. En el caso en el que R = etilo, el éster se hidroliza usando una base alcalina tal como hidróxido sódico, hidróxido de litio en agua, etanol acuoso, dioxano o tetrahidrofurano y similares. Los aminoácidos resultantes **15** y **16** se ciclan para dar la estructura de las indolo[2,1-b]quinazolininas **19** y **20** usando el procedimiento descrito por A. Singh y col. *Ind. J. Chem.* 7: 881-883 (1969) (diciclocarbodiimida (DCC) en benceno durante 4-10 h a temperatura de reflujo). Los derivados de la indolo[2,1-b]quinazolinina **12** se obtienen a partir de **19** por oxidación con NCS/óxido mercúrico y a partir de **20** por hidrólisis con ditiano (por ejemplo, el grupo ditiano se hidroliza usando N-bromosuccinimida (NBS) en acetona acuosa (véase E. Cain y col. *Tetrahedron Lett.* 1353 (1975)). Como alternativa, el amino éster **4a** ó **4b** (R₅ = H, R₆ = SCH₃ ó R₅ = R₆ = S(CH₂)₃S, preparado a partir de la anilina **1** y metiltioacetato de etilo y 1,3-ditiano-2-carboxilato de etilo, respectivamente) reacciona con el anhídrido **10a** usando DMAP en forma de un catalizador en un disolvente inerte (por ejemplo, tetrahidrofurano, dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y piridina) para dar las amidas **17** y **18**. Los amino ésteres **17** y **18** se hidrolizan como se ha descrito previamente para dar los aminoácidos que se ciclan con las indolo[2,1-b]quinazolininas **19** y **20**.

Los compuestos se pueden usar en forma de sales derivadas de ácidos inorgánicos u orgánicos. Estas sales incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, ciclopentanopropionato, dodecilsulfato, etanosulfonato, glucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, fumarato, hidrocóruo, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxiitanosulfonato, lactato, maleato, metanosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilproionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato y undecanoato. También, los grupos básicos que contienen nitrógeno se

pueden cuaternizar con agentes tales como haluros de alquilo inferior, tales como metilo, etilo, propilo, y butilo cloruro, bromuros, y yoduros; sulfatos de dialquilo como sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo, haluros de cadena larga tales como cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, haluros de aralquilo como bromuros de bencilo y fenetilo y otros. Los productos solubles en agua o en aceite o dispersantes se obtienen de este modo.

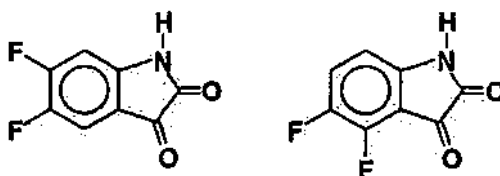
Los ejemplos de ácidos que se pueden emplear para formar sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico y ácidos orgánicos tales como ácido oxálico, ácido maleico, ácido succínico y ácido cítrico. Las sales de adición básica se pueden preparar *in situ* durante el aislamiento y la purificación final de los compuestos de fórmula (I), o de forma separada mediante la reacción de restos de ácido carboxílico con una base adecuada tal como un hidróxido, un carbonato o un bicarbonato de un catión metálico farmacéuticamente aceptable o con amoniaco, o con una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, los cationes basados en metales alcalinos y alcalinotérreos, tales como las sales de sodio, litio, potasio, calcio, magnesio, aluminio y similares, así como amonio endotóxico, amonio cuaternario, y cationes de amina, que incluyen, pero no se limitan a amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, etilamina, y similares. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición básica incluyen dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperazina y similares.

Lo anterior se puede entender mejor por referencia a los siguientes ejemplos, que se presentan para ilustración y no para limitar el alcance de los conceptos inventados.

Ejemplos

Síntesis 1 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

Preparación de 5,6-difluoroisatina y 4,5-difluoroisatina

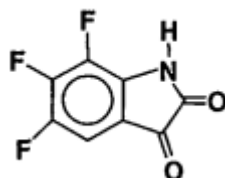


A una solución de 3,4-difluoroanilina (12,98 g, 0,100 mol) en 325 ml de cloruro de metileno a -65 °C se añadió una solución de hipoclorito de t-butilo (10,86 g, 0,100 mol) en 52 ml de cloruro de metileno. La mezcla se agitó durante 10 min. Se añadió gota a gota a la mezcla una solución de tiometilacetato de etilo (13,49 g, 0,100 mol) en 65 ml de cloruro de metileno y se agitó a -65 °C durante 1 h. Se añadió trietilamina (10,17 g, 0,100 mol) en 65 ml de cloruro de metileno y la mezcla de reacción se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 3 h. Se añadió agua y se separó la fase de cloruro de metileno y se concentró a presión reducida para producir un aceite. El aceite resultante se diluyó con 300 ml de éter dietílico y con 80 ml de HCl 2 N, y se agitó durante 24 h. Se formó un precipitado, se filtró y se lavó con 50 ml de éter dietílico para dar una mezcla de los indoles 5,6 y 4,5-difluoro-3-tiometiloxindol con un rendimiento del 70%.

Los oxindoles en bruto (11,64 g, 0,054 mol) se hicieron reaccionar con N-clorosuccinimida (7,26 g, 0,05 mol) en 500 ml de cloroformo a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró y el residuo resultante se disolvió en 70 ml de THF. Se añadió a esta solución óxido de mercurio (II) rojo (11,78 g, 0,054 mol), eterato de trifluoruro de boro (7,72 g, 0,05 mol) y 400 ml de THF acuoso al 20%. La suspensión se agitó durante 3 h, se diluyó con 1000 ml de cloroformo y se filtró a través de celite. Los sólidos resultantes se lavaron con cloroformo y la fase de cloroformo se separó y se concentró. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con alcohol isopropílico al 1%:cloroformo dio 5,6-difluoroisatina (Saul Kadin, Patente de los Estados Unidos de América N° 4.721.712) y 4,5-difluoroisatina con un rendimiento del 31% y del 4%, respectivamente. 4,5-Difluoroisatina: p.f. 140 °C (desc.); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,25 (s, 1H), 7,7 (dd, 1H), 6,7 (dd, 1H).

Síntesis 2 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

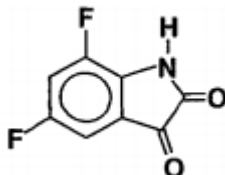
5,6,7-Trifluoroisatina:



Usando el procedimiento de la Síntesis 1 y sustituyendo la 2,3,4-trifluoroanilina por 3,4-difluoroanilina, dio 5,6,7-trifluoro-3-metiloxindol con un rendimiento del 51%: p.f. 177-178,5 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,3 (s, 1H) 7,30-7,39 (m, 1H) 4,65 (s, 1H) 1,95 (s, 3H). Se obtuvo 5,6,7-trifluoroisatina con un rendimiento global del 37,5%: p.f. 192,8-194,3 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,8 (s, 1H) 7,60-7,75 (m, 1H).

5 Síntesis 3 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

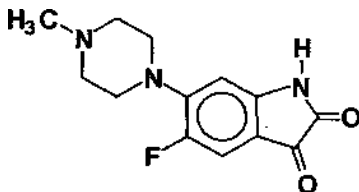
5,7-Difluoroisatina:



10 Usando el procedimiento de la Síntesis 1 y sustituyendo 2,4-difluoroanilina por 3,4-difluoroanilina, dio 5,7-difluoro-3-metiloxindol con un rendimiento del 57%: p.f. 150,7-152,0 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,1 (s, 1H), 7,16-7,43 (m, 1H), 7,01-7,12 (m, 1H), 4,7 (s, 1H), 1,93 (s, 3H); MS (M+CH₄CN)⁺ 257. Se obtuvo 5,7-difluoroisatina con un rendimiento global del 39%: p.f. 188,5-194 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11,6 (s, 1H), 7,60-7,73 (m, 1H), 7,43-7,4 (m, 1H).

Síntesis 4 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

5-Fluoro-6-(4-metilpiperazinil)isatina:

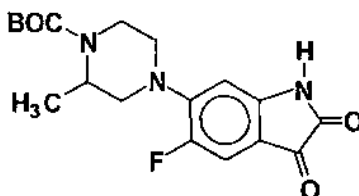


15 A una solución de 5,6-difluoroisatina (1,0 g, 5 mmol) en 50 ml de dimetilsulfóxido se añadió N-metilpiperazina (5,47 g, 50 mmol). La mezcla se agitó durante 4 h a temperatura ambiente y la mezcla de reacción en bruto se diluyó con acetato de etilo. La solución orgánica se lavó con bicarbonato sódico saturada. Las fases orgánicas se separaron y se concentraron para dar el compuesto del título con un rendimiento del 72%: p.f. 150 °C (desc.); RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,8 (s a, 1H), 7,3 (d, 1H), 6,4 (d, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,2 (m, 4H), 2,1 (m, 4H).

20

Síntesis 5 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

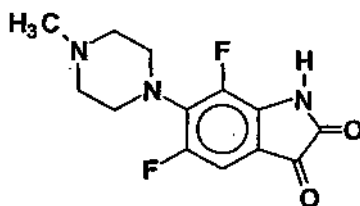
5-Fluoro-6-(3-metil-4-tertbutiloxycarbonil piperazinil)isatina:



25 A una solución de 5-fluoro-6-(3-metilpiperazinil)isatina (0,585 g, 2 mmol) en 30 ml de THF seco se añadió gota a gota di-t-butildicarbonato (0,727 g, 3 mmol) en 5 ml de THF. La mezcla se agitó durante 2 h a temperatura ambiente y la mezcla en bruto se concentró a presión reducida. La cromatografía del residuo sobre gel de sílice usando metanol: cloroformo como eluyente dio el compuesto del título con un rendimiento del 69%: p.f. 160 °C (desc.); RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,8 (s a, 1H), 7,3 (s, 1H), 6,4 (d, 1H), 4,35 (s a, 1H), 4,0 (d, 1H), 3,65 (t, 2H), 3,3 (dt, 1H), 3,25 (dt, 1H), 3,1 (t, 1H), 1,5 (s, 9H), 1,3 (s, 3H).

30 Síntesis 6 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

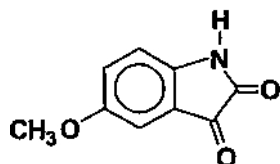
5,7-Difluoro-6-(4-metilpiperazinil)isatina:



Usando el procedimiento de la Síntesis 4 y sustituyendo 5,6,7-trifluoroisatina por 5,6-difluoroisatina dio el compuesto del título con un rendimiento del 70%.

Síntesis 7 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

5 5-Metoxiisatina

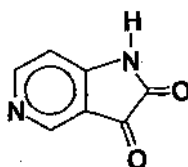


A una solución agitada de 12,6 g (75,6 mmol) de hidrato de cloral en 168 ml de agua se añadió lo siguiente: 180 g (1,27 mol) de sulfato sódico; 7,67 g (62,4 mmol) de 4-metoxianilina en 6 ml de HCl concentrado y 42 ml de agua; y 15,4 g (224 mmol) de clorhidrato de hidroxilamina en 70 ml de agua. La mezcla se calentó lentamente hasta 100 °C y se mantuvo a esa temperatura durante 1 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, se filtró y el precipitado se lavó con agua y se secó para dar un rendimiento de la anilida del 81%: RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 12,15 (s, 1H) 10,1 (s, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 6,95 (d, 2H), 3,75 (s, 3H).

Se añadió la anilida en bruto (10,8 g, 61 mmol) a 27 ml de ácido sulfúrico concentrado a 50 °C, se calentó a 65 °C durante 1 h, se enfrió a temperatura ambiente, y se vertió en 300 ml de hielo. Los sólidos se filtraron y se secaron al vacío sobre P₂O₅. La isatina en bruto se disolvió en CH₂Cl₂ hirviendo con N-metilpirrolidona al 2% y se aplicó a una columna de gel de sílice. El producto se eluyó usando un gradiente de CH₂Cl₂:MeOH de CH₂Cl₂ al 100% a CH₂Cl₂:MeOH (9:1). Se obtuvo 5-metoxiisatina con un rendimiento global del 12%: p.f. 168-172 °C; RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10,85 (s, 1H), 7,17-7,24 (m, 1H), 7,1 (d, 1H), 6,87 (d, 1H), 3,75 (s, 3H); MS (M+CH₄CN)⁺ 158.

Síntesis 8 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

20 5-Azaisatina:



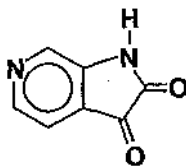
A una solución de anhídrido 5-azaisatoico (1 mmol, Coppola, G. M. Synthesis 1980, 505) y bromuro de alilo (1,1 mmol) en DMF se añade trietilamina (1,2 mmol) gota a gota. La mezcla de reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 12 h, tiempo tras el cual se añade CHCl₃ y se lava la fase orgánica con agua, se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente para dar anhídrido N-alil-5-azaisatoico.

Una solución de anhídrido N-alil-5-azaisatoico (20 mmol) en DMF se añade gota a gota a una suspensión de cianuro potásico pulverizado (21 mmol) en DMF a 100 °C. La mezcla de reacción se agita a 100 °C durante un periodo adicional de 5 min, tiempo tras el cual la mezcla se vierte en agua fría y se extrae con éter. La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se filtra y se retira el disolvente. Agitando el residuo resultante en ácido clorhídrico 2 N durante una noche y ajustando el pH a 7 produce, después de la filtración, N-alil-5-azaisatina.

Una solución de N-alil-5-azaisatina (5,3 mmol), (Ph₃P)₃RhCl (0,5 mmol) en tolueno acuoso se agita en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente durante una noche. La fase orgánica se seca (MgSO₄) y se evapora el disolvente. El residuo se agita en HCl 1 N/MeOH durante 15 min, tiempo tras el cual el metanol se evapora y el pH del agua se ajusta a 7. Se forma un precipitado y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice (MeOH al 1%:CHCl₃) para obtener el compuesto del título.

Síntesis 9 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

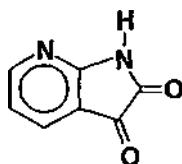
6-Azaisatina:



Usando el procedimiento de la Síntesis 8 y sustituyendo el anhídrido 4-azaisatoico (Coppola, G.M. Synthesis 1980, 505) por anhídrido 5-azaisatoico da el compuesto del título.

5 Síntesis 10 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América Nº 5.441.955.

7-Azaisatina:

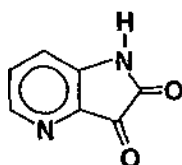


10 A una solución de ácido 2-aminonicotínico (5 mmol) y carbonato sódico (5,1 mmol) en agua se añade trifosgeno (1,6 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se deja en agitación durante 16 h tiempo, tras el cual el pH se ajusta a 3 y se filtra el precipitado resultante, anhídrido 3-azaisatoico.

Usando el procedimiento de la Síntesis 8 y sustituyendo el anhídrido 3-azaisatoico por anhídrido 5-azaisatoico, da el compuesto del título.

Síntesis 11 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América Nº 5.441.955.

4-Azaisatina:

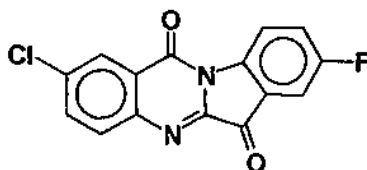


15 A una solución de ácido 3-aminopicolínico (2 mmol, Hurd, C.D. y col. J. Org. Chem. 35:1471, 1970) y carbonato sódico (2,1 mmol) en agua se añade trifosgeno (0,6 mmol). La mezcla de reacción se deja en agitación durante 14 h a temperatura ambiente, tiempo tras el cual el pH se ajusta a 3 y se filtra el precipitado resultante, anhídrido 6-azaisatoico.

20 Usando el procedimiento de la Síntesis 8 y sustituyendo el anhídrido 6-azaisatoico por anhídrido 5-azaisatoico, da el compuesto del título.

Síntesis 12 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América Nº 5.441.955.

2-Cloro-8-fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona:



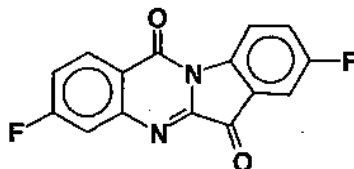
25 Los anhídridos isatoicos se prepararon a partir de los derivados del ácido 2-amino-5-clorobenzoico usando el siguiente procedimiento. Una solución de ácido 2-amino-5-clorobenzoico (1,56 g, 9,7 mmol) en 25 ml de THF seco y trifosgeno (1,00 g, 3,3 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. El sólido resultante se filtró, se lavó con acetona fría, y se secó al vacío para dar 1,56 g (89%) de anhídrido 5-cloroisatoico.

A una suspensión de NaH (10 mmol, 40 mg 60%) en 4 ml de DMF se añadieron 10 mmol de 5-fluoroisatina en 2 ml

de DMF. Después de 15 min, se añadió una solución de anhídrido 5-cloroisatoico en 3 ml de DMF. La mezcla de reacción se agitó durante 18 h, se añadió metanol (0,5 ml) y 20 ml de cloroformo y la solución orgánica se lavó con agua, se secó (MgSO₄) y se concentró para dar un residuo que se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (CHCl₃:CH₃OH). Rendimiento del 77%: p.f. 280-282 °C.

5 Síntesis 13 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

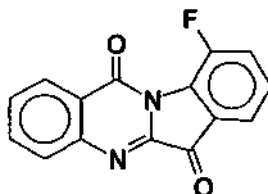
3,8-Difluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona:



10 Se disolvieron 5-Fluoroisatina (2,20 g, 13,3 mmol) y anhídrido 4-fluoroisatoico que se prepararon de acuerdo con el procedimiento de la Síntesis 12 (2,64 g, 14,6 mmol) en 130 ml de dimetilformamida seca (DMF), se añadieron DBU (2,22 g, 14,6 mmol) y 4-dimetilaminopiridina (DMAP, 0,16 g, 1,33 mmol) durante 2 min. La reacción se agitó durante 19 h y se añadieron 130 ml de HCl 0,2 M que produjo un precipitado. El precipitado se filtró, se lavó con agua (3 x 20 ml) y acetato de etilo (20 ml). El sólido en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo dando el compuesto del título con un rendimiento del 20%: p.f. 297-298 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,64 (dd, 1H), 8,45 (dd, 1H), 7,69 (dd, 1H), 7,58 (dd, 1H), 7,5 (dt, 1H), 7,4 (dt, 1H).

15 Síntesis 14 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

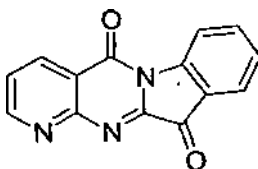
10-Fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona:



20 Una solución de 7-fluoroisatina (300 mg, 1,8 mmol), anhídrido isatoico (1,2 g, 7,3 mmol), y dimetilaminopiridina (222 mg, 2 mmol) en 5 ml de piridina se calentó a temperatura de reflujo durante 64 h. Se añadieron 50 ml de HCl 0,2 N y 100 ml de cloroformo y se separó la fase de cloroformo. La fase acuosa se extrajo con cloroformo y los extractos orgánicos combinados se concentraron. La cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con cloroformo dio el compuesto del título con un rendimiento del 14%: p.f. 264-267 °C; RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,46 (d, 1H), 8,02 (d, 1H), 7,82-7,92 (m, 1H), 7,79 (d, 1H), 7,64-7,74 (m, 1H), 7,52-7,64 (m, 1H), 7,40-7,49 (m, 1H).

Síntesis 15 como se ha descrito en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955.

25 6-Hidrobenzo[d]piridino[2',3'-5,4]pirimidino[1,2-a]azolino-5,11-diona:



30 A una solución de hexafluorofosfato de 2-[1H-benzotriazol-1-il]-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU, 2,85 g, 7,52 mmol), N-metilmorfolina (NMM, 1,5 ml, 13,7 mmol) y ácido 2-aminocotínico (1,04 g, 7,53 mmol) en 50 ml de DMF seca se añadió una solución de isatina (1,01 g, 6,83 mmol) y DBU (1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno, 2,5 ml, 16,7 mmol) en 40 ml de DMF seca durante 12 min a temperatura ambiente. Después de 20 horas, la mezcla de reacción se inactivó con 200 ml de una solución de ácido cítrico 1 N. Se añadió agua hasta tener un volumen final de 1 l. La mezcla se filtró para dar 520 mg de residuo. Se extrajo el filtrado con 5 x 100 ml de cloroformo, se lavó con 2 x 300 ml de agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se retiró el disolvente *al vacío* para dar un aceite. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice del aceite y del residuo usando cloruro de metileno:acetato de etilo (5:1) como eluyente dio el compuesto del título con un rendimiento del 40%: p.f. 272 °C. (desc.) RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,48-7,56 (m, 1H), 7,72-7,78 (m, 1H), 7,86-7,96 (m, 2H), 8,43-8,48 (m, 1H), 8,68-8,74 (m, 1H), 9,05-9,10 (m, 1H). MS (MH⁺) 250.

Ejemplo 1- SMIPS

Se pueden identificar los potenciadores inmunes de molécula pequeña candidatos *in vitro*. Los compuestos se identifican sistemáticamente *in vitro* por su capacidad para estimular las células mononucleares sanguíneas periféricas humanas para producir citoquinas (por ejemplo, TNF- α y IL-12 p40). Se pueden identificar las moléculas pequeñas que inducen la apoptosis que tienen esta actividad. Estos inmunopotenciadores de molécula pequeña tienen utilidad potencial como adyuvantes y como inmunoterapéuticos.

En un procedimiento de ensayo (Identificación Sistemática de Alto Rendimiento (HTS)) para los potenciadores inmunes de molécula pequeña (SMIP), las células mononucleares sanguíneas periféricas humanas (PBMC), 500.000 por ml en medio RPMI 1640 con FCS al 10%, se distribuyen en placas de 96 pocillos (100.000 por pocillo) que ya contienen 5 μ M del compuesto en DMSO. Los PBMC se incuban durante 18 h a 37 °C en un 5% de CO₂. Se determina su capacidad para producir citoquinas en respuesta a los compuestos de molécula pequeña usando un sandwich modificado de ELISA.

Los sobrenadantes de los cultivos de PBMC se ensayan brevemente para el TNF segregado usando un anticuerpo unido a una placa primaria de captura seguido de un anticuerpo anti-TNF biotinilado secundario formando un sandwich. El segundo anticuerpo biotinilado se detecta entonces usando estreptavidina-Europio y se determina la cantidad de europio unido por fluorescencia resuelta en el tiempo. Los compuestos se identifican sistemáticamente por su actividad de inducción de TNF que se mide en el ensayo en forma de las cuentas aumentadas de Europio sobre las células incubadas sólo en un medio de RPMI. Los "impactos" se seleccionan en base a su actividad de inducción de TNF con relación a una dosis óptima del lipopolisacárido LPS (1 μ g/ ml), un inductor de TNF fuerte. La fortaleza del ensayo y los fondos bajos han permitido la selección de rutina de los impactos con ~10% de actividad de LPS que normalmente está entre 5-10X fondos (sólo las células). Los impactos seleccionados se someten entonces a confirmación por su capacidad para inducir citoquinas a partir de donantes múltiples en concentraciones decrecientes. Aquellos compuestos con actividad consistente a o por debajo de 5 μ M se consideran confirmados para los propósitos de este ensayo. El ensayo se modifica fácilmente por identificación sistemática de los compuestos eficaces a concentraciones superiores o inferiores.

Ejemplo 2

Cada de los compuestos enumerados en la Tabla 1, que se pueden sintetizar como se ha descrito en el presente documento y en la Patente de los Estados Unidos de América N° 5.441.955, se ensayaron como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1. Los resultados también se muestran en la Tabla 1, en la que cada uno de estos compuestos presentó actividad con respecto a la producción de TNF- α . Muchos de estos compuestos mostraron actividad a concentración inferior a 5 μ M con respecto a la producción de TNF- α . Muchos de estos compuestos mostraron actividad en la producción de TNF- α concentración inferior a 1,5 μ M.

En la Tabla 1, los símbolos +, ++, y +++ con respecto a la actividad, a través del ensayo del Ejemplo 1, se refieren a:

+++ activo en la producción de TNF- α en concentración 1,5 μ M o inferior;

++ activo en la producción de TNF- α en concentración 5 μ M o superior; y

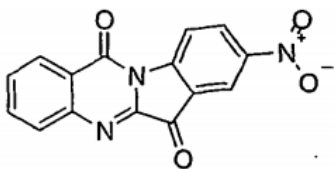
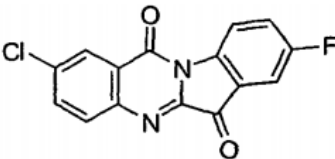
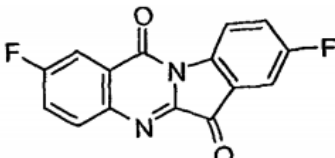
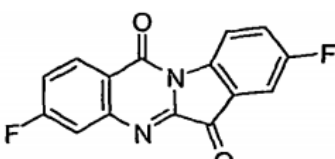
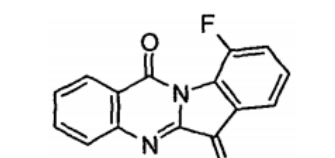
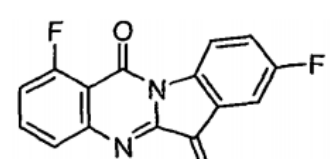
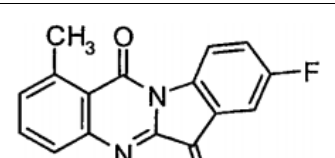
+ activo en la producción de TNF- α en concentración 20 μ M o superior.

Por esta razón, se prefiere cada uno de los grupos R de cualquiera de los compuestos enumerados en la Tabla 1. Además, debido a la excelente actividad de cada uno de los compuestos, se prefiere individualmente cada uno de estos compuestos y se prefiere como un miembro de un grupo que incluye cualquiera o todos de los otros compuestos y cada compuesto se prefiere en los procedimientos de modulación de la inmunopotenciación y en los procedimientos para el tratamiento de las afecciones biológicas asociadas en combinación, por ejemplo para su uso en forma de un adyuvante de vacuna. También se prefiere cada uno de los compuestos para su uso en la preparación de medicamentos para adyuvantes de vacuna, inmunopotenciación, tratamiento del cáncer, reducción del crecimiento tumoral y en el tratamiento de las afecciones biológicas mediadas por los mismos.

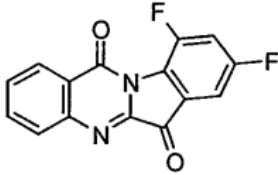
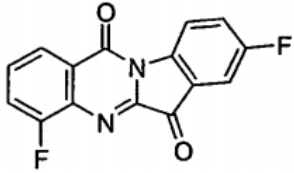
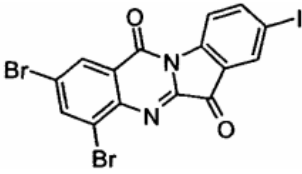
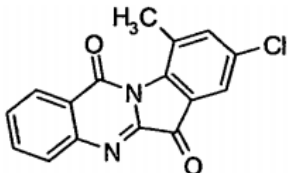
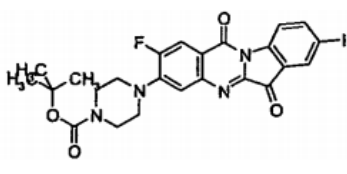
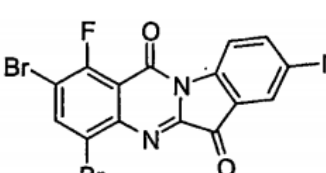
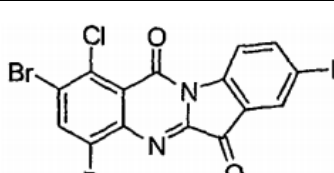
Se identificaron sistemáticamente otros compuestos de triptantrina y se descubrió que no eran eficaces en una concentración de 20 μ M o inferior usando el ensayo del Ejemplo 1, y éstos se enumeran en la Tabla 2. Estos compuestos también son útiles dentro del alcance de la presente invención, ya que la presente invención no significa que se limite a estos compuestos que son útiles en una concentración de 20 μ M o inferior. Los compuestos pueden ser útiles para provocar una producción de TNF- α en concentraciones superiores, tales como 100 μ M, 200 μ M ó 300 μ M en los ensayos que se han descrito en el presente documento. Por ejemplo, la Loxoribina provoca una producción útil de TNF- α a 300 μ M (véase Pope y col Immunostimulatory Compound 7-Alil-8-Oxoguanosine (Loxoribine) Induces a Distinct Subset of Murine Cytokines Cellular Immunology 162: 333-339 (1995)).

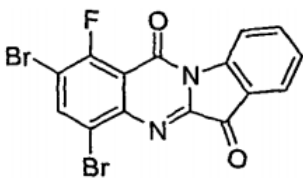
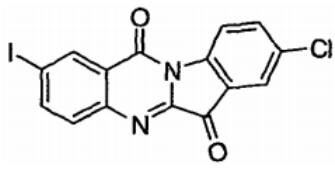
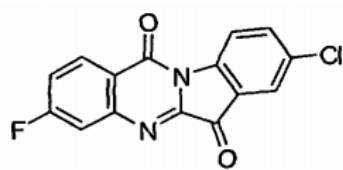
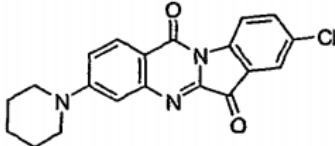
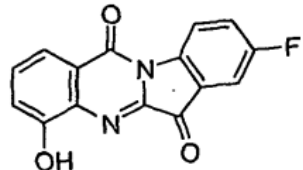
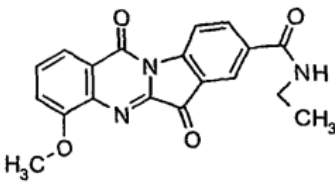
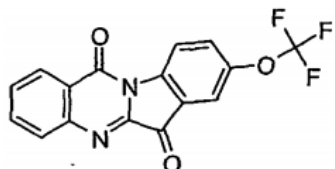
Mientras que la presente invención se ha descrito con respecto a los ejemplos específicos que incluyen los modos preferidos de llevar a cabo la invención en el momento actual, los expertos en la materia apreciarán que hay numerosas variaciones y permutaciones de los sistemas y de las técnicas que se han descrito anteriormente que entran dentro del espíritu y del alcance de la presente invención.

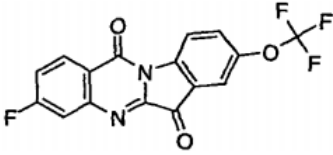
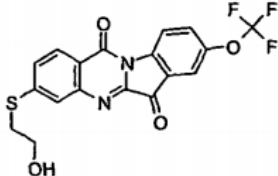
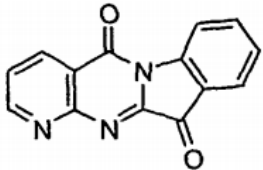
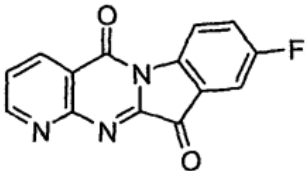
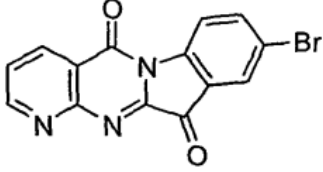
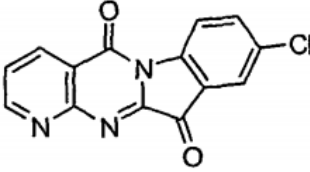
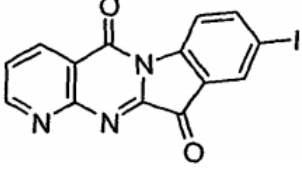
TABLA 1

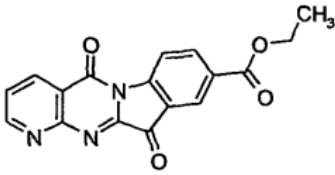
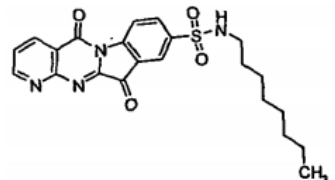
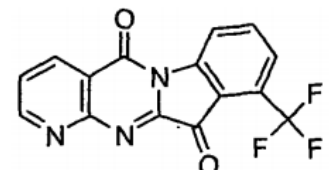
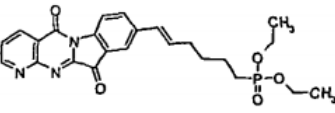
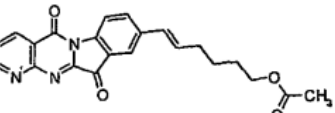
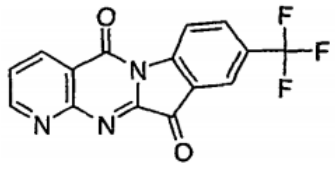
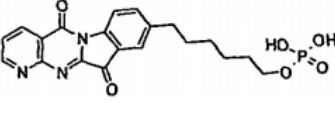
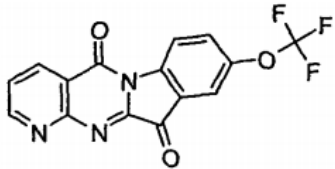
Compuesto N°	Estructura	Nombre	LC/MS (mz) MH+	Actividad*
1001		8-nitroindolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	294,2	+++
1002		2-cloro-8-fluoroindolo [2,1-b]quinazolina-6,12- diona	301,7	++
1003		2,8-difluoroindolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	285,2	++
1004		3,8-difluoroindolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	285,2	+++
1005		10-fluoroindolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	267,2	+++
1006		1,8-difluoroindolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	285,2	+++
1007		8-fluoro-1-metilindolo [2,1-b] quinazolina-6,12- diona	281,3	+++

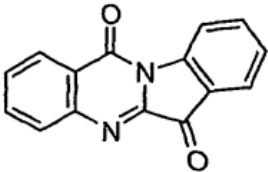
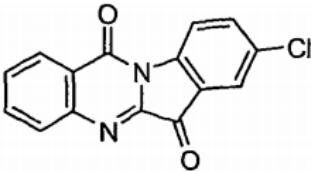
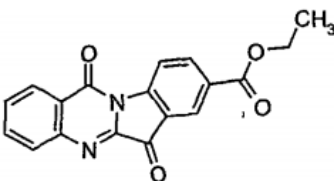
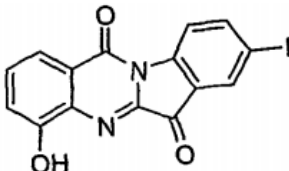
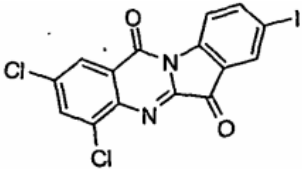
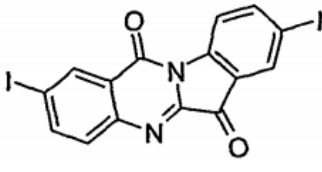
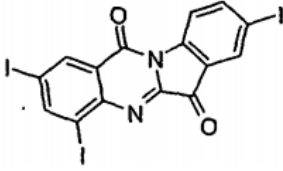
ES 2 391 770 T3

1008		8,10-difluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	285,2	+++
1009		4,8-difluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	285,2	++
1010		2,4-dibromo-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	532,9	++
1011		8-cloro-10-metilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	297,7	++
1012		4-(2-fluoro-8-yodo-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolin-3-il) piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetileto	577,4	++
1013		2,4-dibromo-1-fluoro-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	550,9	+++
1014		2,4-dibromo-1-cloro-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	567,4	+++

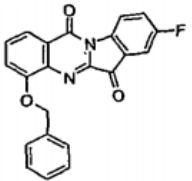
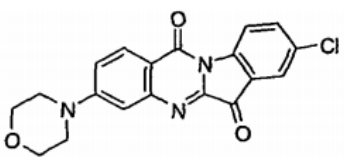
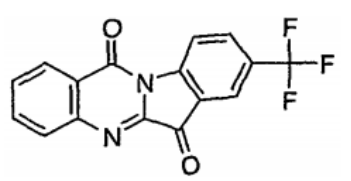
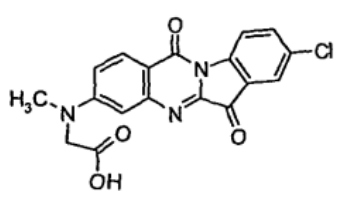
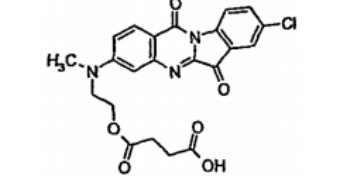
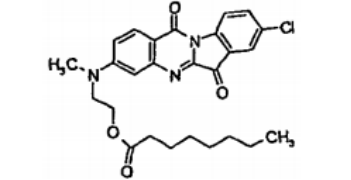
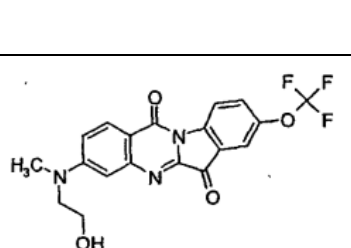
1015		2,4-dibromo-1-fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	425,0	+++
1016		8-cloro-2-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	409,6	+++
1017		8-cloro-3-fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	301,7	+++
1018		8-cloro-3-piperidin-1-ilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	366,8	++
1019		8-fluoro-4-hidroxiindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	283,2	+++
1020		N-etil-4-(metiloxi)-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolina-8-carboxamida	350,3	+++
1021		8-[(trifluorometil)oxi]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	333,2	++

1022		3-fluoro- 8-[(trifluorometil)oxi] indolo[2,1-b]quinazolina- 6,12-diona	351,2	+++
1023		3-[(2-hidroxietyl)tio]-8- [(trifluorometil)oxi] indolo[2,1-b]quinazolina- 6,12-diona	409,4	+++
1024		pirido[2',3':4,5]pirimido [1,2-a]indol-5,11-diona	250,2	+++
1025		9-fluoropirido[2',3':4,5] pirimido[1,2-a]indol- 5,11- diona	268,2	+++
1026		9-bromopirido[2',3':4,5] pirimido[1,2-a]indol- 5,11- diona	329,1	+++
1027		9-cloropirido[2',3':4,5] pirimido[1,2-a]indol- 5,11- diona	284,7	+++
1028		9-yodopirido[2',3':4,5] pirimido[1,2-a]indol- 5,11- diona	376,1	+++

1029		5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-carboxilato de etilo	322,3	+++
1030		N-octil-5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a] indol-9-sulfonamida	441,5	+++
1031		10-(trifluorometil)pirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona	318,2	+++
1032		(5E)-6-(5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-il)hex-5-enilfosfonato de dietilo	468,5	++
1033		acetato de (5E)-6-(5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a] indol-9-il)hex-5-enilo	390,4	+++
1034		9-(trifluorometil)pirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona	318,2	++
1035		dihidrogenofosfato de 6-(5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-il)hexilo	430,4	+++
1036		9-(trifluorometil)oxi]pirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona	334,2	+++

1037		indolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	249,2	+
(1038)		8-cloroindolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	283,7	+
1039		6,12-dioxo-6,12- dihidroindolo[2,1-b] quinazolina-8- carboxilato de etilo	321,3	+
1040		4-hidroxi-8-yodoindolo [2,1-b]quinazolina-6,12- diona	391,1	+
1041		2,4-dicloro-8- yodoindolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	444,0	+
1042		2,8-diyodoindolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	501,0	+
1043		2,4,8-triyodoindolo[2,1- b] quinazolina-6,12- diona	626,9	+

ES 2 391 770 T3

1044		8-fluoro- 4-[(fenilmetil)oxi] indolo [2,1-b] quinazolina-6,12- diona	373,4	+
1045		8-cloro-3-morfolin-4- ilindolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	368,8	+
(1046		8-(trifluorometil)indolo [2,1- b] quinazolina-6,12-diona	317,2	+
1047		ácido [(8-cloro-6,12-dioxo- 6,12-dihidroindolo[2,1- b]quinazolin-3-il) (metil)amino] acético	370,8	+
1048		ácido 4-({2-[(8-cloro-6,12- dioxo-6,12- dihidroindolo[2,1-b] quinazolin-3-il)(metil) amino]etil) oxi}-4- oxobutanoico	456,9	+
1049		octanoato 2-[(8-cloro-6,12- dioxo- 6,12-dihidroindolo[2,1- b]quinazolin-3-il) (metil)amino]etilo	483,0	+
1050		3-[(2-hidroxi)etil] (metil)amino-8- [(trifluorometil)oxi] indolo[2,1-b] quinazolina- 6,12-diona	406,3	+

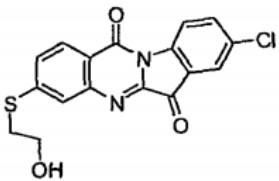
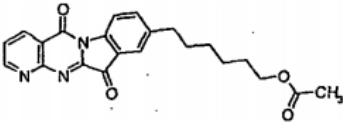
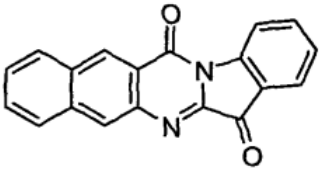
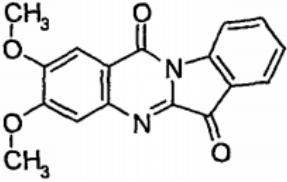
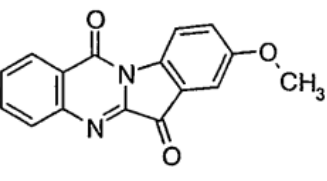
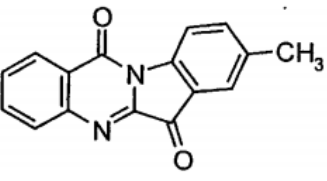
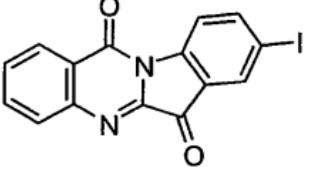
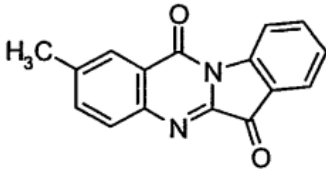
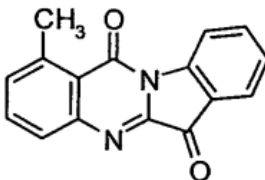
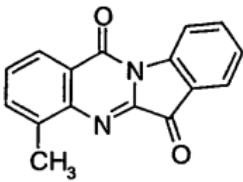
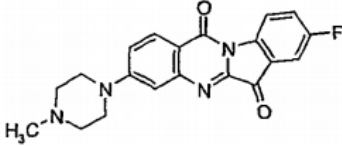
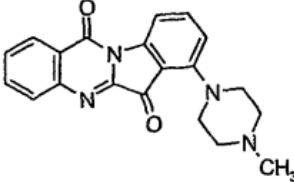
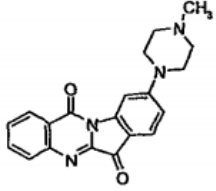
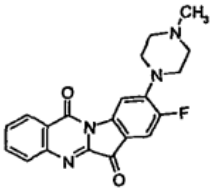
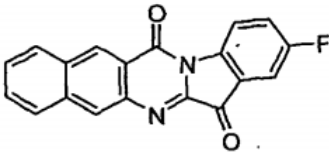
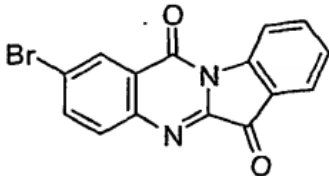
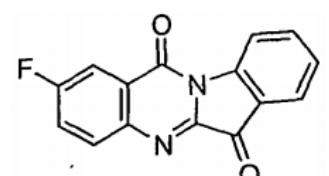
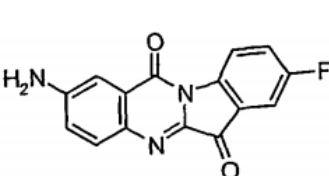
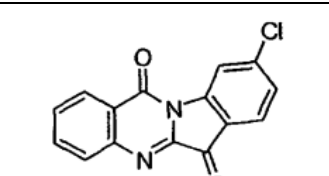
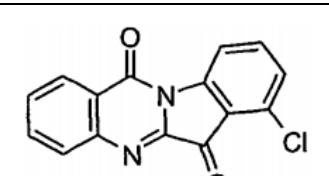
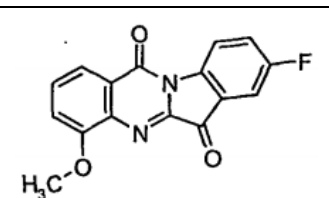
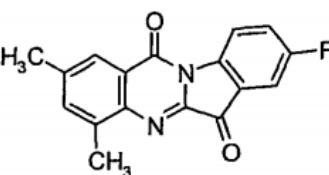
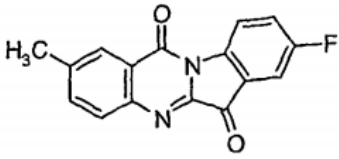
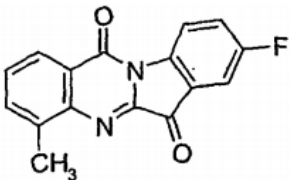
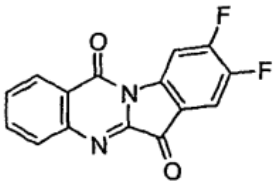
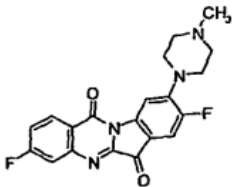
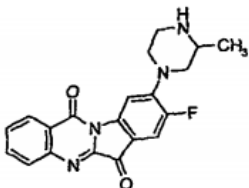
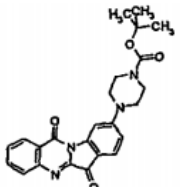
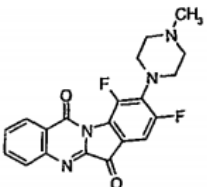
1051		8-cloro-3-[(2-hidroxiethyl)tio]indolo [2,1-b]quinazolina-6,12-diona	359,8	+
1052		acetato de 6-(5,11-dioxo-5,11-dihidropirido [2',3':4,5] pirimido[1,2-a]indol-9-il)hexilo	392,4	+

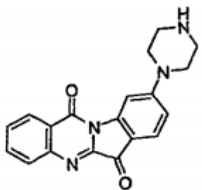
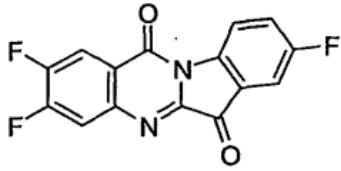
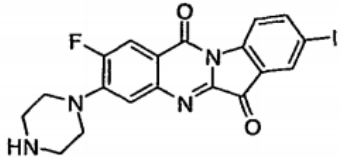
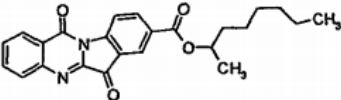
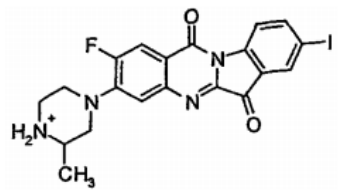
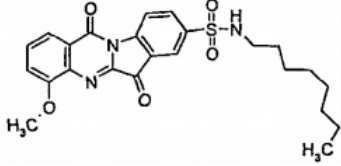
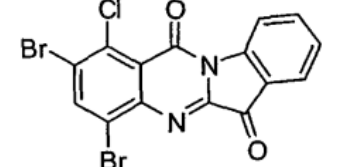
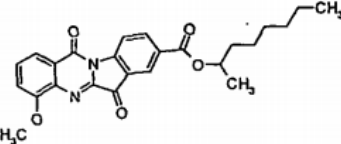
TABLA 2

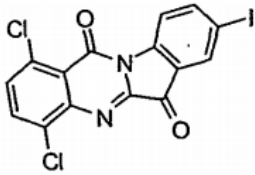
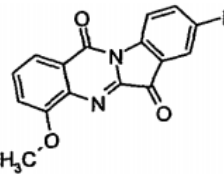
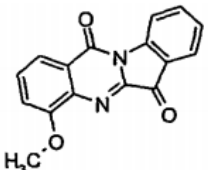
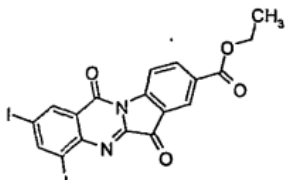
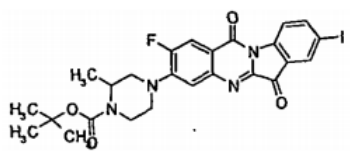
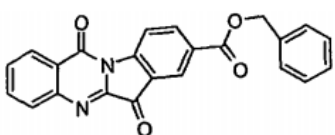
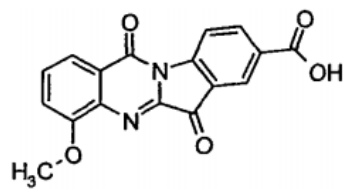
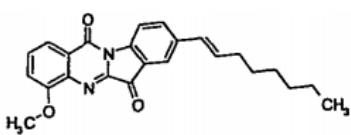
Compuesto N°	Estructura	Nombre	MH+
2001		benzo[g]indolo[2,1-b]quinazolina-6,14-diona	299,3
2002		2,3-bis(metiloxi)indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	309,3
2003		8-(metiloxi)indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	279,3
2004		8-metilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	263,3
2005		8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	375,1

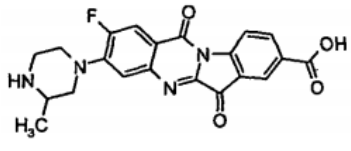
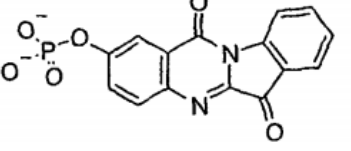
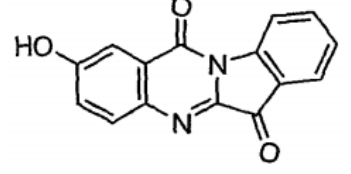
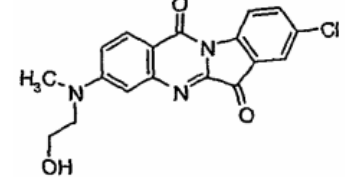
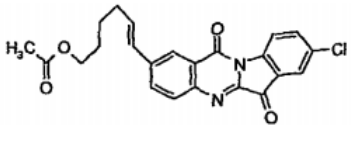
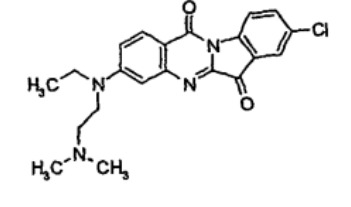
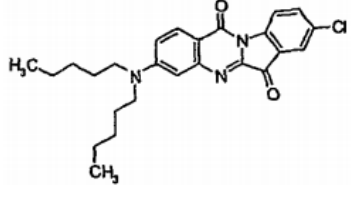
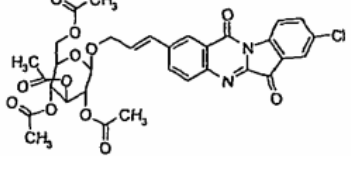
2006		2-metilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	263,3
2007		1-metilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	263,3
2008		4-metilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	263,3
2009		8-fluoro-3-(4-metilpiperazin-1-il)indolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	365,4
2010		7-(4-metilpiperazin-1-il)indolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	347,4
2011		9-(4-metilpiperazin-1-il)indolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	347,4
2012		8-fluoro-9-(4-metilpiperazin-1-il)indolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	365,4

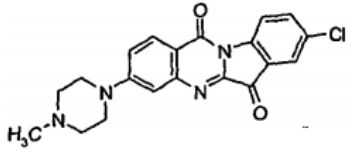
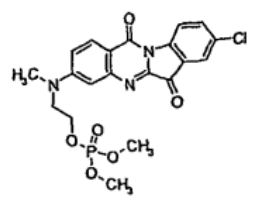
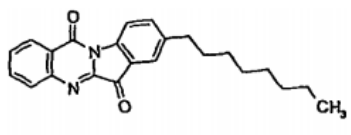
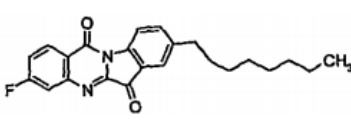
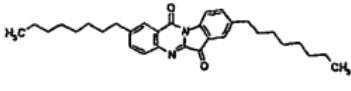
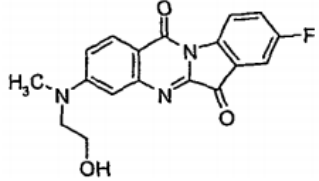
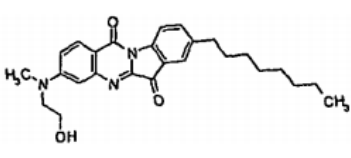
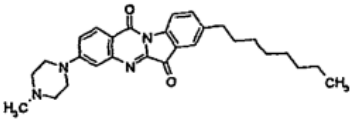
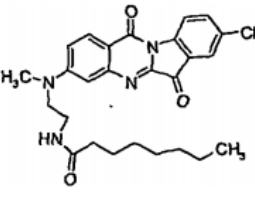
2013		2-fluorobenzo[g]indolo[2,1-b]quinazolina-6,14-diona	317,3
2014		2-bromoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	328,1
2015		2-fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	267,2
2016		2-amino-8-fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	282,2
2017		9-cloroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	283,7
2018		7-cloroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	283,7
2019		8-fluoro-4-(metiloxi)indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	297,3
2020		8-fluoro-2,4-dimetilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	295,3

2021		8-fluoro-2-metilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	281,3
2022		8-fluoro-4-metilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	281,3
2023		8,9-difluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	285,2
2024		3,8-difluoro-9-(4-metilpiperazin-1-il)indolo [2,1-b]quinazolina-6,12-diona	383,4
2025		8-fluoro-9-(3-metilpiperazin-1-il)indolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	365,4
2026		4-(6,12-dioxo-6,12- dihidroindolo[2,1-b]quinazolin-9-il)piperazina- 1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	433,5
2027		8,10-difluoro-9-(4-metilpiperazin-1-il)indolo [2,1-b]quinazolina-6,12-diona	383,4

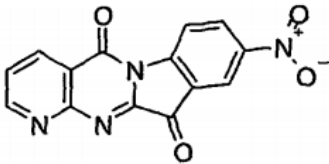
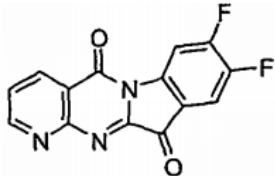
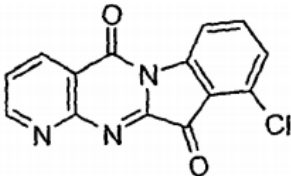
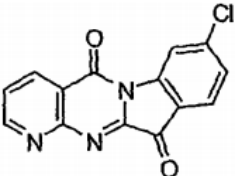
2028		9-piperazin-1-ilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	333,4
2029		2,3,8-trifluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	303,2
2030		2-fluoro-8-yodo-3-piperazin-1-ilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	477,2
2031		6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolina-8-carboxilato de 1-metilheptilo	405,5
2032		4-(2-fluoro-8-yodo-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo(2,1-b]quinazolin-3-il)-2-metilpiperazin-1-io	492,3
2033		4-(metiloxi)-N-octil-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolina-8-sulfonamida	470,6
2034		2,4-dibromo-1-cloroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	441,5
2035		4-(metiloxi)-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolina-8-carboxilato de 1-metilheptilo	435,5

2036		1,4-dicloro-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	444,0
2037		8-yodo-4-(metiloxi)indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	405,2
2038		4-(metiloxi)indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	279,3
2039		2,4-diyodo-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolina-8-carboxilato de etilo	573,1
2040		4-(2-fluoro-8-yodo-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolin-3-il)-2-metilpiperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo	591,4
2041		6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolina-8-carboxilato de fenilmetilo	383,4
2042		ácido 4-(metiloxi)-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolina-8-carboxílico	323,3
2043		4-(metiloxi)-8-[(1E)-oct-1-enil]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	389,5

2044		ácido 2-fluoro-3-(3-metilpiperazin-1-il)-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolina-8-carboxílico	409,4
2045		ácido 6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo [2,1-b]quinazolin-2-ilfosfónico	343,2
2046		2-hidroxiindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	265,2
2047		8-cloro-3-[(2-hidroxietil)(metil)amino] indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	356,8
2048		acetato de (5E)-6-(8-cloro-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolin-2-il)hex-5-enilo	423,9
2049		8-cloro-3-[[2-(dimetilamino)etil]etil] amino]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	397,9
2050		8-cloro-3-(dipentilamino)indolo[2,1-b] quinazolina-6,12-diona	439,0
2051		2,3,4,6-tetra-O-acetilhexopiranosido de (2E)-3-(8-cloro-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo [2,1-b]quinazolin-2-il)prop-2-enilo	670,0

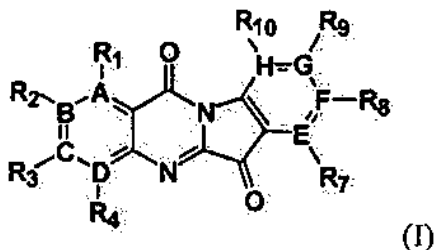
2052		8-cloro-3-(4-metilpiperazin-1-il)indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	381,8
2053		fosfato de 2-[(8-cloro-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolin-3-il)(metil)amino]etil y dimetilo	464,8
2054		8-octilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	361,5
2055		3-fluoro-8-octilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	379,4
2056		2,8-dioctilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	473,7
2057		8-fluoro-3-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	340,3
2058		3-[(2-hidroxi)etil](metil)amino]-8-octilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	434,5
2059		3-(4-metilpiperazin-1-il)-8-octilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona	459,6
2060		N-{2-[(8-cloro-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolin-3-il)(metil)amino]etil} octanamida	482,0

(continúa)

Compuesto N°	Estructura	Nombre	MH+
2061		9-nitropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona	295,2
2062		8,9-difluoropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona	286,2
2063		10-cloropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona	284,7
2064		8-cloropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona	284,7

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de triptantrina para uso en terapia en forma de un adyuvante para proporcionar una respuesta inmune potenciada a un antígeno, en el que compuesto de triptantrina tiene la Fórmula (I):



5

en la que

A, B, C, D, E, F, G, y H se seleccionan independientemente entre carbono y nitrógeno, o A y B y/o C y D se pueden tomar en conjunto para ser nitrógeno o azufre;

- 10 R₁, R₂, R₃, R₄, R₈, y R₁₀ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, alquilheterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo sustituido, amino, (alquil sustituido)(alquil)amino, imino, haloalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxialquiltio, nitro, alquilsulfonilo, N-alquilsulfonamida, arilalquilo, arilalquilarilo, arilarilo, ariloxi, arilamino, acilamino, aciloxiamino, alquilaminoacilamino, alquilaminosulfonilamino, alquilamino, alquenilamino, dialquilamino, alcoxialquilamino, alcoxialquiheterociclilo, mercaptoalcoxialquilo, ciano, formilo, -COOR₁₁, en el que R₁₁ es
- 15 hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, monosacárido o disacárido, y -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, sacárido, péptido y restos de aminoácido; o R₂ y R₃ tomados en conjunto forman un anillo aromático de seis miembros;

R₇ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido o heterociclilalquilo; y

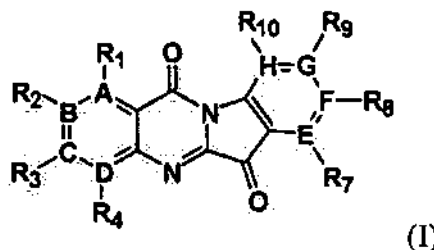
- 20 R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ están ausentes cuando el átomo del anillo al que de otro modo estarían unidos es azufre o nitrógeno con doble enlace; o

una sal farmacéuticamente aceptable,

a condición de que R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ no todos sean hidrógeno cuando A, B, C, D, E, F, y H sean carbono.

- 25 2. Una composición farmacéutica, que comprende un antígeno y un compuesto de triptantrina,

en la que compuesto de triptantrina tiene la Fórmula (I):



en la que

- 30 A, B, C, D, E, F, G, y H se seleccionan independientemente entre carbono y nitrógeno, o A y B y/o C y D se pueden tomar en conjunto para ser nitrógeno o azufre;

- R₁, R₂, R₃, R₄, R₈, y R₁₀ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo, alquilo sustituido, cicloalquilo, heterociclilo, alquilheterociclilo, heterociclilo sustituido, alquenilo sustituido, amino, (alquil sustituido)(alquil)amino, imino, haloalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxialquiltio, nitro, alquilsulfonilo, N-alquilsulfonamida, arilalquilo, arilalquilarilo, arilarilo, ariloxi, arilamino, acilamino, aciloxiamino, alquilaminoacilamino, alquilaminosulfonilamino, alquilamino, alquenilamino, dialquilamino, alcoxialquilamino, alcoxialquiheterociclilo, mercaptoalcoxialquilo, ciano, formilo, -COOR₁₁ en el que R₁₁ es
- 35

hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, monosacárido o disacárido, y $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ en el que R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, sacárido, péptido y restos de aminoácido; o R_2 y R_3 tomados en conjunto forman un anillo aromático de seis miembros;

5 R_7 y R_9 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido o heterociclilalquilo; y

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , y R_{10} están ausentes cuando el átomo del anillo al que de otro modo estarían unidos es azufre o nitrógeno con doble enlace; o

una sal farmacéuticamente aceptable,

10 a condición de que R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_7 , R_8 , R_9 , y R_{10} no todos sean hidrógeno cuando A, B, C, D, E, F, y H sean carbono.

3. La composición de la reivindicación 2, que comprende adicionalmente un vehículo acuoso.

4. El compuesto para uso o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el antígeno se obtiene a partir de un patógeno bacteriano, parásito, viral, o fúngico.

15 5. El compuesto para uso o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el patógeno bacteriano se selecciona entre el grupo que consiste en difteria, estafilococos, cólera, tuberculosis, tétanos, streptococcus pneumoniae, streptococcus agalactiae, streptococcus pyogenes, pertussis, Neisseria meningitis, Neisseria gonorrhoeae, clamidia, Helicobacter pylori, y Hemophilus influenza de tipo B.

20 6. El compuesto para uso o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el patógeno viral se selecciona entre el grupo que consiste en meningitis vírica, rinovirus, gripe, virus sincitial respiratorio, virus de la parainfluenza, rotavirus, virus de la encefalitis transmitida por garrapatas, coronaviridae, rhabdoviridae, VZV, EBV, CMV, VIH, HPV, VHS, VHA, VHB, VHC, y SARS.

7. El compuesto para uso o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el patógeno parásito se selecciona entre el grupo que consiste en Plasmodium falciparum, Plasmodium ovale, Plasmodium malariae, y P. vivax.

25 8. El compuesto para uso o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que el antígeno se asocia con una enfermedad seleccionada entre el grupo que consiste en BCG, cólera, peste, fiebre tifoidea, infección por hepatitis B, gripe, polio inactivada, rabia, sarampión, paperas, rubéola, polio oral, fiebre amarilla, tétanos, difteria, hemophilus influenzae b, infección por meningococos, encefalitis transmitida por garrapatas, SARS, VHC, VIH, e infección por pneumococos.

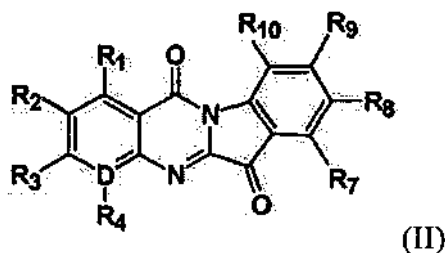
30 9. El compuesto para uso de la reivindicación 1, en el que la respuesta inmune es la producción celular de una o más citoquinas.

10. El compuesto para uso o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que:

A, B, C, D, E, F, G, y H se seleccionan independientemente entre carbono y nitrógeno;

35 R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_8 y R_{10} se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo, alquilo sustituido, heterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno sustituido, (alquil sustituido)(alquil)amino, haloalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxialquilo, nitro, N-alquilsulfonamida, ciano, $-\text{COOR}_{11}$ en el que R_{11} es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, monosacárido o disacárido, y $-\text{CONR}_{12}\text{R}_{13}$ en el que R_{12} y R_{13} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, sacárido, péptido y restos de aminoácido.

40 11. El compuesto para uso o composición de una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que el compuesto de triptantrina es un compuesto de Fórmula (II):



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

en la que

D es carbono o nitrógeno, y R₄ está ausente cuando D es N;

R₁ es hidrógeno, halógeno, o alquilo inferior;

R₂ es hidrógeno o halógeno;

5 R₃ es hidrógeno, halógeno, heterociclilo, heterociclilo sustituido, (alquil sustituido)(alquil)amino, o hidroxialquiltio;

R₄ es hidrógeno, halógeno, alcoxi, alcoxi sustituido, o hidroxio;

R₇ es hidrógeno o haloalquilo inferior;

10 R₈ es hidrógeno, halógeno, alcoxi sustituido, haloalquilo inferior, nitro, N-alquilsulfonamida, alquenilo sustituido, alquilo sustituido, COOR₁₁ en el que R₁₁ es alquilo inferior, o -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno o alquilo inferior;

R₉ es hidrógeno; y

R₁₀ es hidrógeno, halógeno, o alquilo inferior.

12. El compuesto para uso o composición de la reivindicación 11, en el que el compuesto de triptantrina se selecciona entre el grupo que consiste en:

15 8-nitroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

3,8-difluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

10-fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

1,8-difluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

8-fluoro-1-metilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

20 8,10-difluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

2,4-dibromo-1-fluoro-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

2,4-dibromo-1-cloro-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

2,4-dibromo-1-fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

8-cloro-2-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

25 8-cloro-3-fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

8-fluoro-4-hidroxiindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

N-etil-4-(metiloxi)-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolina-8-carboxamida,

3-fluoro-8-[(trifluorometil)oxi]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

3-[(2-hidroxietil)tio]-8-[(trifluorometil)oxi]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,

30 pirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona,

9-fluoropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona,

9-bromopirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona,

9-cloropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona,

9-yodopirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona,

35 5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-carboxilato de etilo,

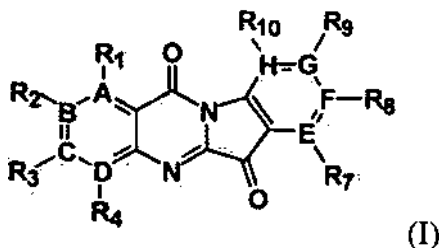
N-octil-5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-sulfonamida,

10-(trifluorometil)pirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona,

acetato de (5E)-6-(5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-il)hex-5-enilo,

dihidrogenofosfato de 6-(5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-il)hexilo, y
9-[(trifluorometil)oxi]pirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona,
o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

13. Un kit que comprende un compuesto de triptantrina de Fórmula (I):



5

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

en la que

A, B, C, D, E, F, G, y H se seleccionan independientemente entre carbono y nitrógeno, o A y B y/o C y D se pueden tomar en conjunto para ser nitrógeno o azufre;

10 R₁, R₂, R₃, R₄, R₈, y R₁₀ se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, alquilo, sustituido alquilo, cicloalquilo, heterociclilo, alquilheterociclilo, heterociclilo sustituido, alqueno sustituido, amino, (alquil sustituido)(alquil)amino, imino, haloalquilo inferior, hidroxilo, alcoxi, alcoxi sustituido, hidroxialquiltio, nitro, alquilsulfonilo, N-alquilsulfonamida, arilalquilo, arilalquilarilo, arilarilo, ariloxi, arilamino, acilamino, aciloxiamino, alquilaminoacilamino, alquilaminosulfonilamino, alquilamino, alquenalilamino, dialquilamino, alcoxialquilamino, alcoxialquilheterociclilo, mercaptoalcoxialquilo, ciano, formilo, -COOR₁₁ en el que R₁₁ es hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, monosacárido o disacárido, y -CONR₁₂R₁₃ en el que R₁₂ y R₁₃ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo inferior, arilo, heterociclilo, sacárido, péptido y restos de aminoácido; o R₂ y R₃ tomados en conjunto forman un anillo aromático de seis miembros;

20 R₇ y R₉ se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halógeno, alquilo inferior, haloalquilo inferior, cicloalquilo, heterociclilo, heterociclilo sustituido o heterociclilalquilo; y

R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ están ausentes cuando el átomo del anillo al que de otro modo estarían unidos es azufre o nitrógeno con doble enlace,

25 a condición de que R₁, R₂, R₃, R₄, R₇, R₈, R₉, y R₁₀ no todos sean hidrógeno cuando A, B, C, D, E, F, y H sean carbono;

uno o más envases;

uno o más antígenos; y

opcionalmente un dispositivo de administración del compuesto y del antígeno.

14. El kit de la reivindicación 13 en el que el dispositivo de administración es una jeringa.

30 15. El kit de la reivindicación 13 en el que el dispositivo de administración es un inhalador nasal.

16. El kit de la reivindicación 13 en el que el dispositivo de administración es un parche transdérmico.

17. El kit de la reivindicación 13 en el que el antígeno y el compuesto están presentes en el mismo envase.

18. El kit de la reivindicación 13 que comprende un primer envase y un segundo envase en el que el primer envase contiene el compuesto y el segundo envase contiene el antígeno.

35 19. El kit de la reivindicación 18 en el que el primer envase contiene un segundo antígeno.

20. El kit de la reivindicación 13 que comprende adicionalmente un adyuvante que no es triptantrina.

21. El compuesto para uso, composición o kit de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 y 13, en el que el compuesto de triptantrina se selecciona entre el grupo que consiste en:

- 2,4-dibromo-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 8-cloro-10-metilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 4-(2-fluoro-8-yodo-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolin-3-il)piperazina-1-carboxilato de 1,1-dimetiletilo,
 2,4-dibromo-1-fluoro-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 5 2,4-dibromo-1-cloro-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 2,4-dibromo-1-fluoroindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 8-cloro-2-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 8-fluoro-4-hidroxiindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 N-etil-4-(metiloxi)-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolina-8-carboxamida,
 10 8-[(trifluorometil)oxi]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 3-fluoro-8-[(trifluorometil)oxi]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 9-yodopirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona,
 N-octil-5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a] indol-9-sulfonamida,
 10-(trifluorometil)pirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona,
 15 (5E)-6-(5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-il)hex-5-enilfosfonato de dietilo,
 Acetato de (5E)-6-(5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-il)hex-5-enilo,
 9-(trifluorometil)pirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona,
 dihidrogenofosfato de 6-(5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-il)hexilo,
 9-[(trifluorometil)oxi]pirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-5,11-diona,
 20 4-hidroxi-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 2,4-dicloro-8-yodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 2,8-diyodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 2,4,8-triyodoindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 8-fluoro-4-[(fenilmetil)oxi]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 25 8-cloro-3-morfolin-4-ilindolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 8-(trifluorometil)indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 ácido [(8-cloro-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolin-3-il)(metil)amino]acético,
 ácido 4-({2-[(8-cloro-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolin-3-il)(metil)amino]etil)oxi}-4-oxobutanoico,
 octanoato de 2-[(8-cloro-6,12-dioxo-6,12-dihidroindolo[2,1-b]quinazolin-3-il)(metil)amino]etilo,
 30 3-[(2-hidroxietil)(metil)amino]-8-[(trifluorometil)oxi]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona,
 8-cloro-3-[(2-hidroxietil)tio]indolo[2,1-b]quinazolina-6,12-diona, y
 acetato de 6-(5,11-dioxo-5,11-dihidropirido[2',3':4,5]pirimido[1,2-a]indol-9-il)hexilo,
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

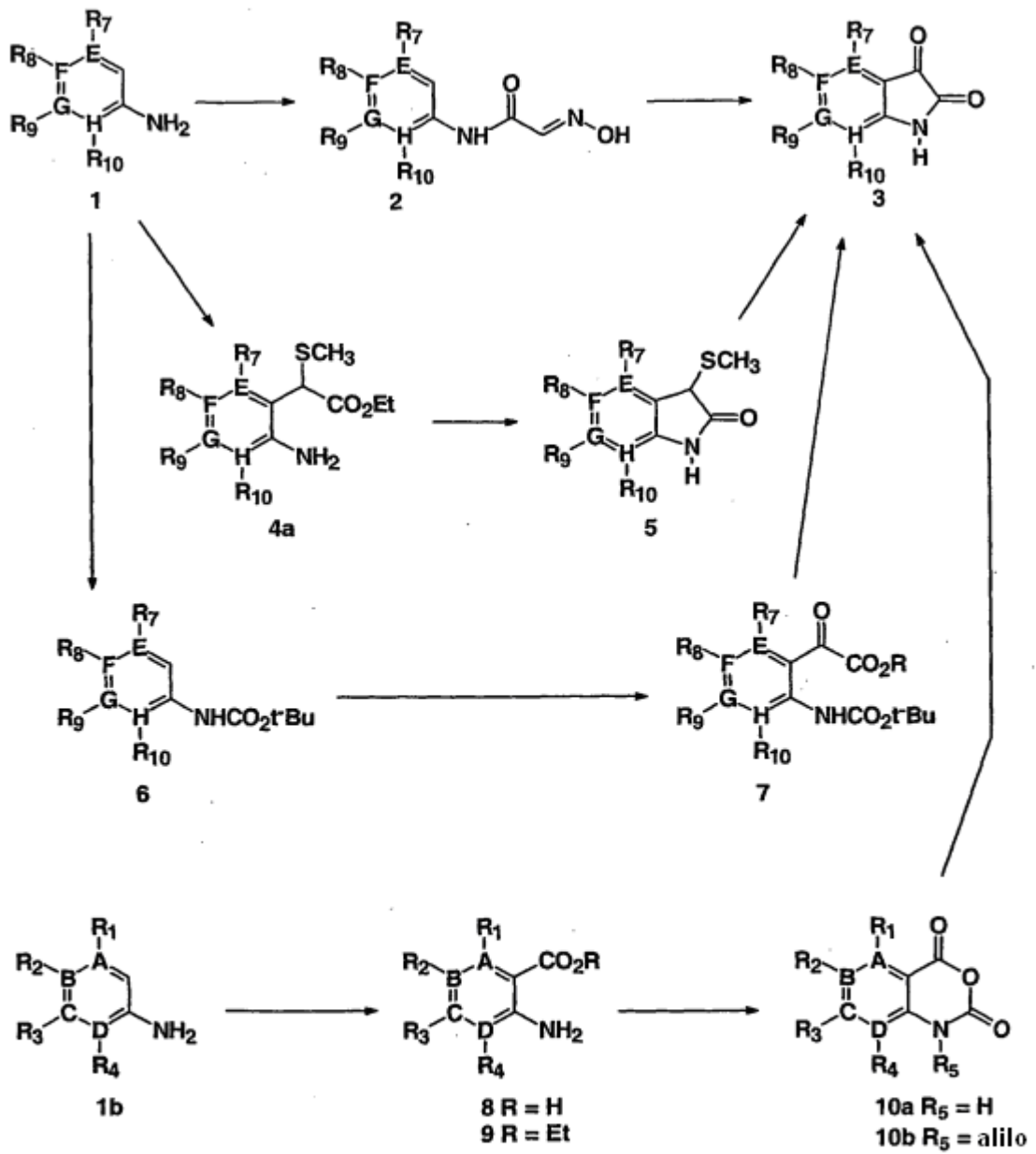


Fig. 1

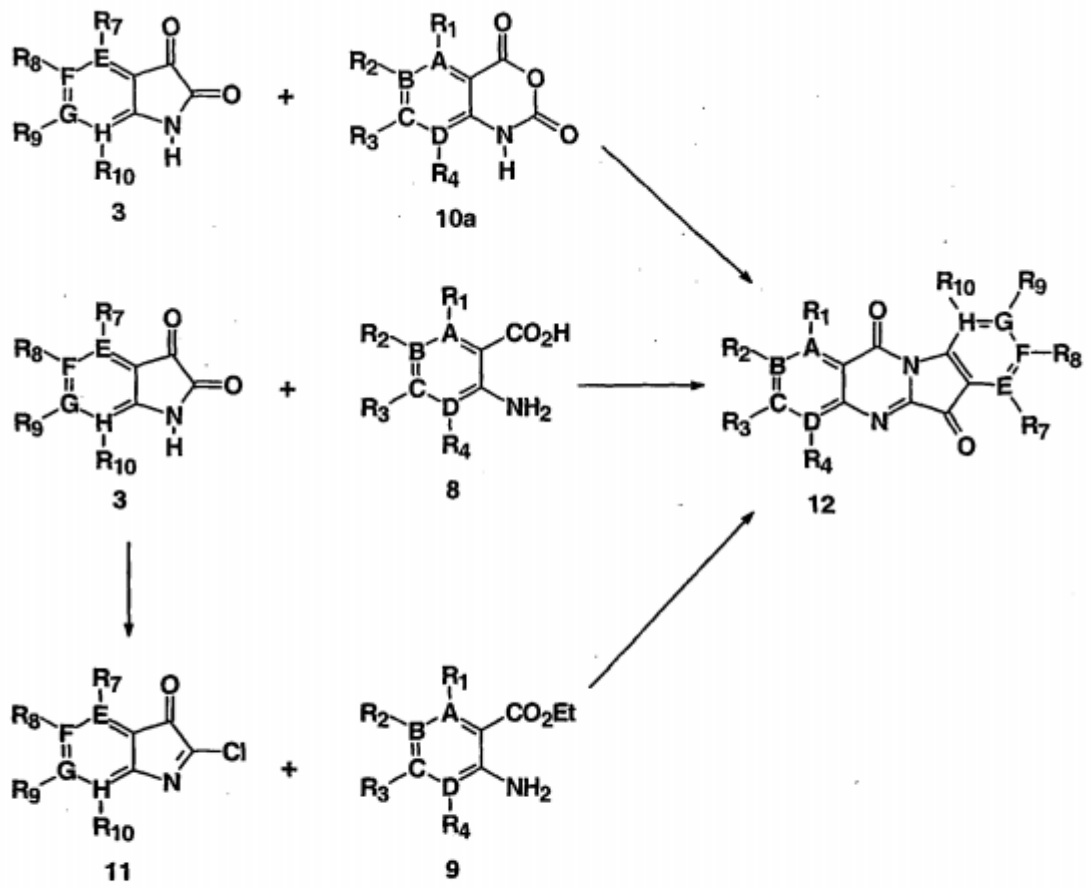


Fig. 2

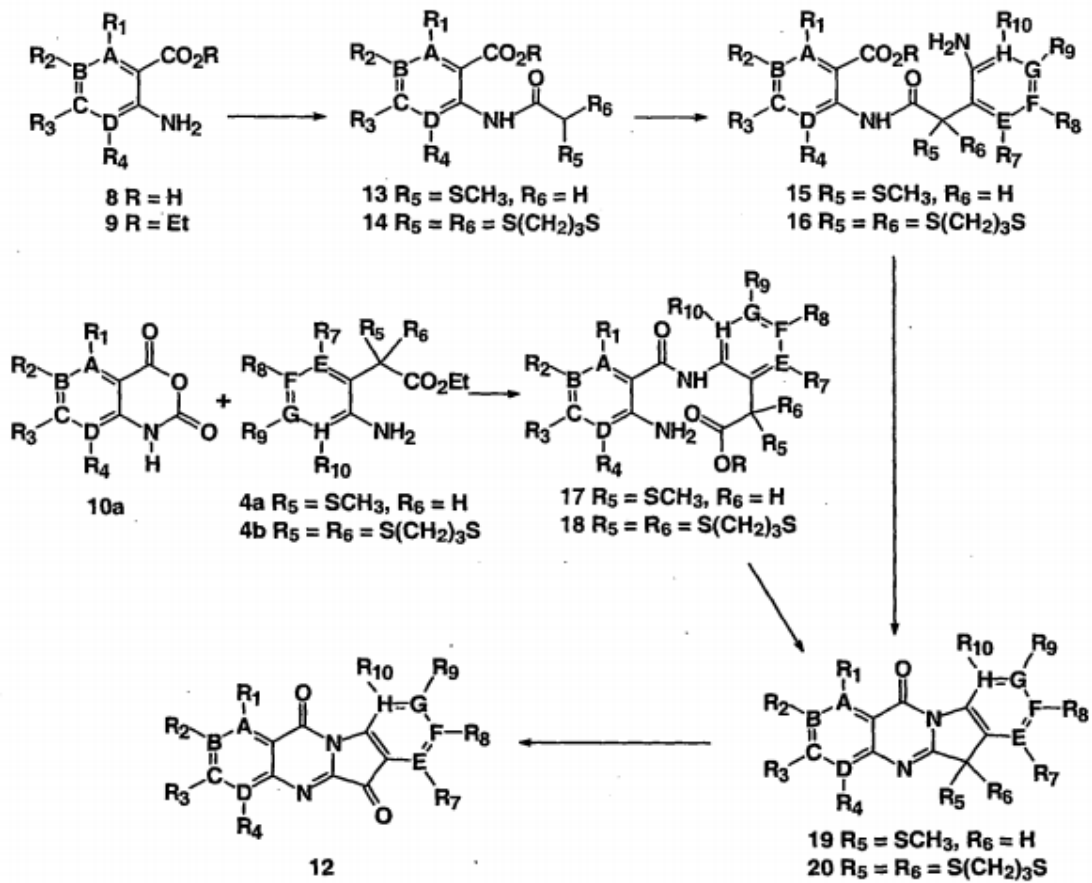


Fig. 3