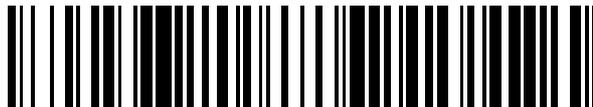


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 383**

51 Int. Cl.:

C07C 235/34	(2006.01)	C07C 69/732	(2006.01)
A61P 35/00	(2006.01)	C07C 255/31	(2006.01)
C07C 255/41	(2006.01)	C07D 213/57	(2006.01)
C07D 213/61	(2006.01)	C07D 213/75	(2006.01)
C07D 213/64	(2006.01)	C07D 233/64	(2006.01)
C07D 233/54	(2006.01)		
A61K 31/277	(2006.01)		
A61K 31/44	(2006.01)		
A61K 31/4402	(2006.01)		
A61K 31/4164	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.04.2007 E 12162385 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014 EP 2514742**

54 Título: **Fármacos anticancerosos biodisponibles por vía oral relacionados con ácido cafeico**

30 Prioridad:

31.03.2006 US 744105 P

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

09.04.2015

73 Titular/es:

**THE BOARD OF REGENTS OF THE UNIVERSITY
OF TEXAS SYSTEM (100.0%)
201 West 7th Street
Austin, TX 78701, US**

72 Inventor/es:

**PRIEBE, WALDEMAR;
FOKT, IZABELA;
SZYMANSKI, SLAWOMIR;
MADDEN, TIMOTHY;
MYERS, JEFFREY y
CONRAD, CHARLES**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 533 383 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

Fármacos anticancerosos biodisponibles por vía oral relacionados con ácido cafeico

5 **Antecedentes de la invención**

La presente solicitud reivindica beneficio de prioridad sobre las solicitudes de patente provisional de EE.UU. nº 60/744,105, presentada el 31 de marzo de 2006.

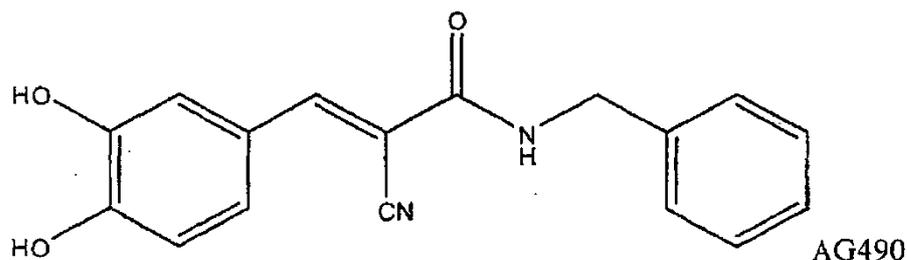
10 El gobierno de EE.UU. posee los derechos de la presente invención conforme a la financiación del Instituto Nacional de Salud mediante el número de concesión CA101936.

1. Campo de la invención

15 La presente invención se refiere en general al tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, tales como cáncer. Más particularmente, se refiere a ácido cafeico y análogos relacionados útiles para el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares tales como cáncer, métodos de síntesis de estos compuestos y métodos de tratamiento que usan estos compuestos.

20 **2. Descripción de la técnica relacionada**

El compuesto AG490 es un inhibidor de la cinasa que inhibe la quinasa Janus 2 /transductor y activador de señal de la ruta de señalización de la transcripción 3 (JAK2 / STAT3). El AG490 pertenece a un grupo de compuestos definidos mediante el producto natural parental ácido cafeico y sus derivados naturales como el éster bencílico del ácido cafeico.



25 La inhibición dirigida la ruta de Jak2/STAT3 con análogos del ácido cafeico tales como AG490 inhibe el crecimiento de células tumorales y aumenta la sensibilidad a los estímulos apoptóticos; de este modo, los inhibidores de esta ruta probablemente representen potenciales agentes terapéuticos para la terapia del cáncer (Catlett-Falcone *et al.*, 1999; Alas and Bonavida, 2003; Burdelya *et al.*, 2002). El AG490 no se consideró una molécula similar a un fármaco debido a su inestabilidad en matrices biológicas (sangre, tejidos, etc.) y una falta de potencia (Kondo, et al, 2007; Burdelya *et al.*, 2002; Meydan *et al.*, 1996; Constantin *et al.*, 1998). La activación basada en receptores o directa de la ruta Jak2/STAT3 por estimuladores tales como EGF, scr, e IL-6 (múltiples interleucinas y citocinas) que estimulan la supervivencia, la proliferación y la angiogénesis de los tumores humanos (Bharti et al, Verma et al, et Ken ' al), requiere inhibidores más potentes y más estables que AG490 para tener potencial como fármacos contra el cáncer.

30 Las rutas de señalización Jak2 / STAT3 participan en la progresión de diversas neoplasias malignas. STAT3 se activa constitutivamente en el carcinoma de páncreas, el glioblastoma multiforme y el carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, entre otros, y su activación se ha demostrado que afecta a la expresión de VEGF, la angiogénesis, el crecimiento tumoral y la metástasis *in vivo*. Como tal, STAT3 puede ser una diana excelente para el desarrollo de fármacos (Yu y Jove, 2004). En la actualidad no se dispone de inhibidores eficaces.

45 El AG490, un análogo del ácido cafeico, se denomina a veces de forma descriptiva tirfostina. Las patentes de Estados Unidos Nº 6.426.366 y la publicación de patente de EE.UU. Nº 2003/0013748 describen compuestos que tienen similitud estructural con AG490.

50 Sin embargo, AG490 tiene una actividad limitada en estudios en animales y debe usarse en concentraciones altas (- 50 a 100 µM) para conseguir la inhibición de la señalización Jak2/STAT3 y efectos antitumorales. Esta baja potencia de AG490 es insuficiente para justificar una investigación clínica de este compuesto para el tratamiento de cáncer (Burdelya *et al.*, 2002; Meydan *et al.*, 1996; Constantin *et al.*, 1998). Por lo tanto existe una necesidad de agentes terapéuticos que exhiban fuertes efectos antiproliferativos a través de un mecanismo similar a concentraciones terapéuticas más bajas.

55 La solicitud de patente WO 2005/058829 y Nagaoka et. al. (Biorganic & Medicinal Chemistry, vol. 10, nº. 10, páginas 3351 - 3359) divulgan derivados de bencilacrilamida o benciléster, respectivamente, para el uso en el tratamiento de enfermedades proliferativas.

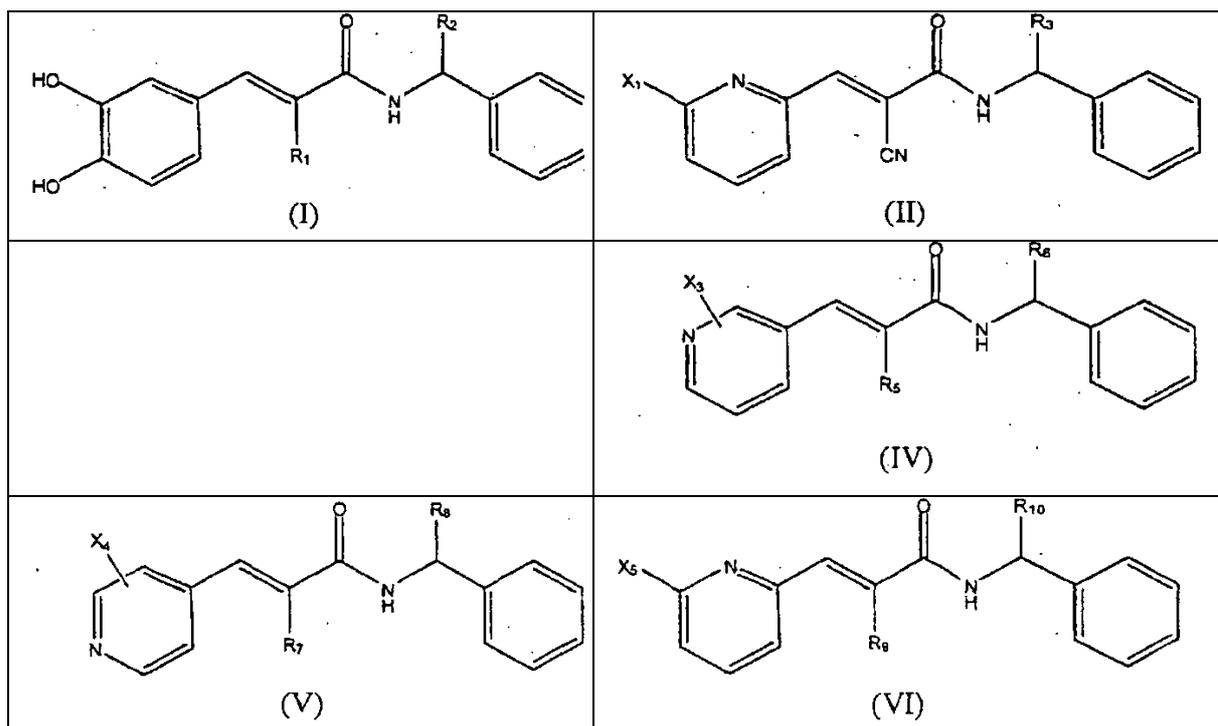
Sumario de la invención

La presente invención supera las limitaciones en la técnica proporcionando compuestos que muestran perfiles farmacológicos mejorados (por ejemplo, bioestabilidad, biodisponibilidad, mayor penetración en el tejido, farmacocinética mejorada, mayor potencia) en comparación con AG490 y otros compuestos que están estructuralmente relacionados con el ácido cafeico; estos compuestos bloquean la activación de Jak2/STAT3 mediada por la IL-6 a bajas concentraciones micromolares y suprimen la señalización aguas abajo antiapoptótica, proangiogénica y la estimulación de la proliferación. La presente invención implica compuestos que tienen utilidad como fármacos antitumorales y / o quimioterapéuticos, métodos de síntesis de estos compuestos, y métodos de uso de estos compuestos para tratar a pacientes con cáncer.

En el presente documento se divulga una nueva clase de compuestos que inhiben la fosforilación de JAK2 y STAT3 y muchas de sus dianas aguas abajo relacionadas. También inhibe potentemente el crecimiento del tumor *in vitro* e *in vivo*. A diferencia de AG490, los compuestos de la presente invención, por ejemplo los análogos del ácido cafeico con sustituyentes cicloalquilo (véase más adelante), son muy activos contra diversos cánceres, incluyendo tumores pancreáticos, tales como Colo357-FG, tumores cerebrales, tales como U87-MG D54, U251 y líneas de células madre cancerosas de glioblastoma multiforme, y tumores de cabeza y cuello, incluyendo líneas de células de cáncer de carcinoma de células escamosas. Estos compuestos inhiben la activación de STAT3 tanto estimulada por IL-6, EGF como constitutiva; suprimieron la expresión de Bcl-2, Bcl-XL, survivina y Mcl-1; e indujeron la apoptosis, todo ello a bajas concentraciones micromolares.

Un aspecto de la presente invención proporciona compuestos de acuerdo con las fórmulas estructurales mostradas en la Tabla 1.

Tabla 1: Diferentes tipos de análogos de ácido cafeico:



De acuerdo con la invención, las estructuras químicas mostradas en la Tabla 1 se definen del siguiente modo: R₁ es -H o ciano y R₂ es cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido con heteroátomo; X₁ es halo y R₃ es cicloalquilo C₁-C₇ no sustituido con heteroátomo; X₃ es halo o alquilo C₁-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀ sustituido con heteroátomo o no sustituido con heteroátomo; R₅ es -H o ciano, y R₆ es cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido con heteroátomo, X₄ es halo o alquilo C₁-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀ sustituido con heteroátomo o no sustituido con heteroátomo; R₇ es -H o ciano; R₈ es cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido con heteroátomo; X₅ es alquilo C₁-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀ sustituido con heteroátomo o no sustituido con heteroátomo; R₉ es -H o ciano; R₁₀ es cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido con heteroátomo.

Otros aspectos de la invención incluyen sales o tautómeros farmacéuticamente aceptables de los compuestos descritos anteriormente y en toda esta solicitud.

En ciertas realizaciones, R₂ puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En realizaciones adicionales, R₃ puede ser ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo o ciclohexilo. En aún otras realizaciones, X₁ o X₂ pueden ser -F, -Cl,

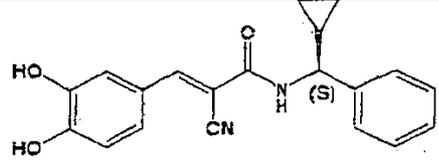
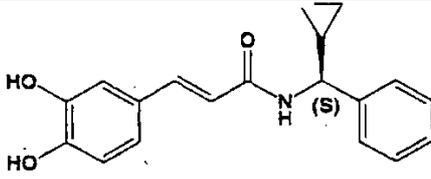
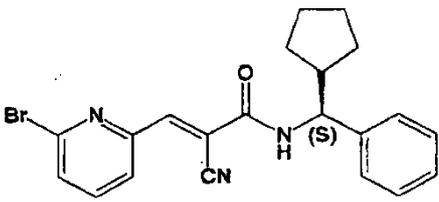
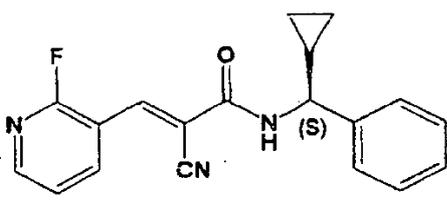
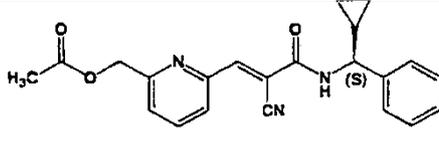
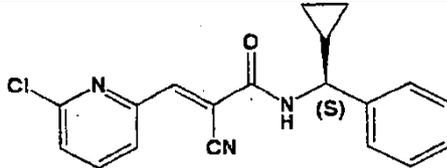
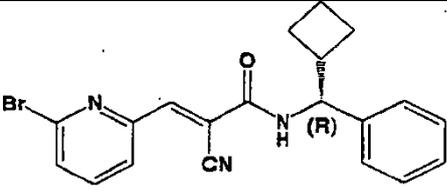
-Br o -I.

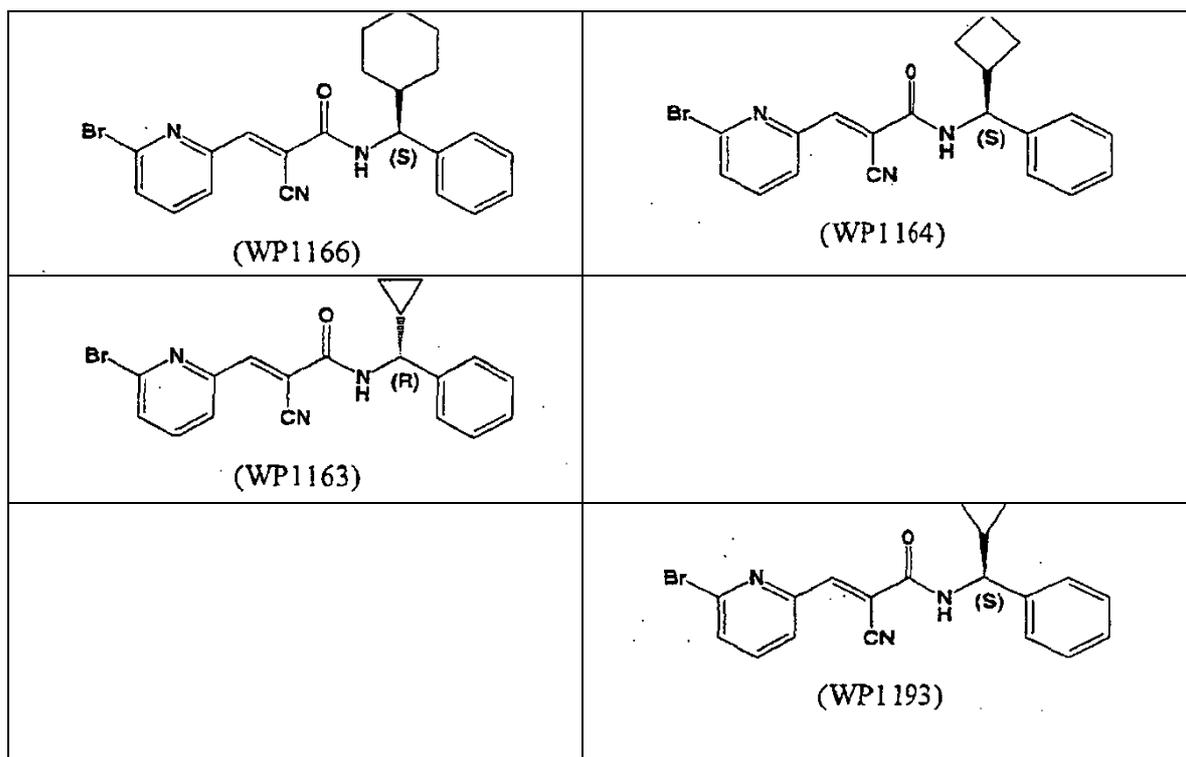
En todavía otras realizaciones más, X₃ o X₄ puede ser metoxi, -F, -Cl, -Br o -I. En algunas realizaciones, R₆ o R₈ pueden ser ciclopropilo. En ciertos aspectos, X₅ puede ser metilo o acetoximetilo.

5

Los compuestos mostrados en la Tabla 2 son ejemplos específicos de compuestos proporcionados por esta invención:

Tabla 2: Ejemplos adicionales de análogos de ácido cafeico:

	 <p>(WP1331)</p>
 <p>(WP1328)</p>	
 <p>(WP1282)</p>	
	 <p>(WP1272)</p>
 <p>(WP1246)</p>	 <p>(WP1229)</p>
	 <p>(WP1267)</p>



Algunos de los compuestos de la Tabla 2 se muestran como enantiómeros individuales o diastereómeros. La invención proporciona todos los posibles estereoisómeros de cualquiera de los compuestos mostrados en la Tabla 2 anterior, así como los que se describen en toda la solicitud. En algunas realizaciones, el compuesto proporcionado será un solo enantiómero sustancialmente libre de otros estereoisómeros. En otras realizaciones, el compuesto será una mezcla de diferentes estereoisómeros, en el que cada estereoisómero tiene la misma fórmula molecular. En algunas de estas realizaciones, la invención proporciona una mezcla racémica de una fórmula molecular dada.

También se divulga un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa celular que comprende administrar a un sujeto una cantidad de un primer compuesto eficaz para tratar la enfermedad proliferativa celular, en el que el primer compuesto es un compuesto de acuerdo con la Tabla 1 o un compuesto mostrado en la Tabla 2.

También se divulga un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa celular que comprende administrar una cantidad terapéuticamente relevante de un primer compuesto de la presente invención a un sujeto. El sujeto puede ser un mamífero y el mamífero puede ser un ser humano. El primer compuesto puede estar comprendido en un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable. La enfermedad proliferativa celular puede ser cáncer. El cáncer puede ser melanoma, de pulmón de células no pequeñas, de pulmón microcítico, de pulmón, hepatocarcinoma, retinoblastoma, astrocitoma, glioblastoma, leucemia, de sangre, de cerebro, de piel, ocular, de lengua, de encías, neuroblastoma, de cabeza, de cuello, de pecho, pancreático, renal, óseo, testicular, de ovarios mesotelioma, cervical, gastrointestinal, linfoma, de colon, o de la vejiga.

La enfermedad proliferativa celular puede ser artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoartritis, leiomiomas, adenomas, lipomas, hemangiomas, fibromas, oclusión vascular, reestenosis, arteriosclerosis, una lesión preneoplásica, carcinoma *in situ*, leucoplaquia vellosa oral, o psoriasis y la formas variantes de la psoriasis, incluyendo artritis psoriásica, otras afecciones inflamatorias de la piel tales como urticaria, eczema, dermatitis atópica, granuloma anular, angiomas, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, dermatitis seborreica, rosácea, otros trastornos autoinmunes hiperactivos tales como artritis reumatoide, hepatitis crónica activa, tiroiditis de Hashimoto, lupus, trastornos del tejido conjuntivo, trastornos mixtos del tejido conjuntivo, y enfermedades inflamatorias neurológicas tales como esclerosis múltiple, leucoencefalitis inflamatoria.

En ciertas realizaciones, la activación de STAT3 se reduce en una célula del sujeto. La expresión de c-myc se puede reducir en una célula del sujeto. El primer compuesto se puede administrar en combinación con una cantidad terapéuticamente relevante de un segundo compuesto. El segundo compuesto puede ser un compuesto anticanceroso. El primer compuesto puede administrarse en combinación con una cirugía, radioterapia, o una terapia génica.

Cualquier realización descrita en el presente documento con respecto a un aspecto de la invención se aplica a otros aspectos de la invención también, a menos que se indique específicamente.

El término "aproximadamente" se utiliza para indicar que un valor incluye la desviación estándar del error para el dispositivo o método que se emplea para determinar el valor. El uso del término "o" en las reivindicaciones se utiliza para significar "y / o" a menos que se indique de forma explícita para referirse únicamente a las alternativas o las alternativas son mutuamente excluyentes, aunque la divulgación apoya una definición que se refiere sólo a las alternativas y a "y/o". Cuando se utiliza junto con la expresión "que comprende" u otro lenguaje abierto en las reivindicaciones, las palabras "un" y "uno/a" denotan "uno o más", a menos que se indique específicamente. Los términos "comprender", "tener" o "incluir" son verbos copulativos de composición abierta. Cualquier forma o tiempo de uno o más de estos verbos, tales como "comprende", "que comprende", "tiene", "que tiene", "incluye" e "incluyendo," también son de composición abierta. Por ejemplo, cualquier método que "comprenda", "tenga" o "incluya" una o más etapas no se limita a poseer solo aquellas una o más etapas y también cubre otras etapas no indicadas. De un modo similar, cualquier planta que "comprenda", "tenga" o "incluya" uno o más rasgos no se limita a poseer solo aquellos uno o más rasgos y cubre otros rasgos no indicados.

Los términos "inhibir", "reducir" o "prevención", o cualquier variación de estos términos, cuando se usan en las reivindicaciones y / o la especificación incluyen cualquier disminución medible o inhibición completa para lograr un resultado deseado.

El término "eficaz", como se utiliza dicho término en la especificación y / o las reivindicaciones, significa adecuado para lograr un resultado deseado, esperados o pretendido.

Como se usa en este documento, predominantemente un enantiómero o forma sustancialmente libre de otros isómeros ópticos significa que el compuesto contiene al menos un 95 % de un enantiómero, o más preferentemente al menos un 98 % de un enantiómero, o lo más preferentemente al menos un 99 % de un enantiómero.

Otros objetos, características y ventajas de la presente invención se pondrán de manifiesto a partir de la descripción detallada siguiente.

Breve descripción de las figuras

Las siguientes figuras forman parte de la presente especificación y están incluidas para demostrar adicionalmente ciertos aspectos de la presente invención. La invención puede entenderse mejor por referencia a una o más de estas figuras en combinación con la descripción detallada de realizaciones específicas presentadas en el presente documento.

FIG. 1: inhibición de STAT3 activado constituidamente en células Colo357-FG con WP 1066 (compuesto de referencia) y WP1 193. Transferencias de tipo Western de STAT3 fosforilado en Tyr705 y STAT3 total.

FIG. 2: curva de dosis-respuesta para WPL 193 en presencia de diversas líneas celulares. Los valores son las medias \pm SD (barras de error) de los experimentos por triplicado.

FIG. 3: curva de dosis-respuesta para WP1 163 en presencia de la línea celular U87.

FIG. 4: curva de dosis-respuesta para WP1 164 en presencia de la línea celular U87.

FIG. 5: curva de dosis-respuesta para WP1 164 en presencia de la línea celular Colo357-FG.

FIG. 6: curva de dosis-respuesta para WP1 166 en presencia de la línea celular U87.

FIG. 7: curva de dosis-respuesta para WP1 229 in en presencia de las líneas celulares U87 y FG.

FIG. 8: curva de dosis-respuesta para WP1 229 en presencia de la línea celular U87.

FIG. 9: curva de dosis-respuesta para WP 1246 en presencia de la línea celular U87. Los valores son las medias \pm SD (barras de error) de los experimentos por triplicado.

FIG. 10: curva de dosis-respuesta para WP1 267 en presencia de la línea celular Colo357-FG. Los valores son las medias \pm SD (barras de error) de los experimentos por triplicado.

FIG. 11: curva de dosis-respuesta para WP1 267 en presencia de la línea celular U87. Los valores son las medias \pm SD (barras de error) de los experimentos por triplicado.

FIG. 12: curva de dosis-respuesta para WP1 282 en presencia de la línea celular Colo357-FG.

FIG. 13: curva de dosis-respuesta para WP1 282 en presencia de la línea celular U87.

FIG. 14: El compuesto WPL 193 inhibe la fosforilación de STAT3 de forma más potente que WP 1066. El gráfico muestra la supervivencia (% de control) frente a la concentración en unidades micromolares.

Descripción de realizaciones ilustrativas

I. La presente invención

En estudios previos se ha demostrado que las rutas de citocinas que activan factores de transcripción (por ejemplo, NF- κ B, STAT3) no están regulados o activados por lesiones genéticas o mecanismos autocrinos / paracrinos en múltiples tipos de tumores (Hallek *et al.*, 1998; Hideshima *et al.*, 2002). Estas rutas contribuyen a la tumorigenicidad y la progresión del cáncer. En la presente invención, se sintetizaron nuevos compuestos, y en el cribado *in vitro* reveló que estos compuestos pueden bloquear la activación de STAT3 mediada por IL-6 a bajas concentraciones ($< 1 \mu\text{M}$). En comparación con AG490, estos compuestos son significativamente más potentes (de 20 a 50 veces) en las células tumorales en la inhibición de la señalización de JAK2 / STAT3 en células tratadas con IL-6. Estos compuestos también

pueden inducir apoptosis en una amplia gama de células de tumores sólidos y hematológicos en concentraciones que son paralelas a su actividad reguladora por disminución de la ruta Jak2/STAT3. La presente invención divulga compuestos que inactivan genes y rutas de señalización importantes para la supervivencia la progresión de las células tumorales y estos compuestos se puede usar solos o en combinación con otros agentes para el tratamiento del cáncer.

5

II. Definiciones químicas

Como se utiliza en el presente documento, el término "amino" significa $-NH_2$; el término "nitro" significa $-NO_2$; el término "halo" designa $-F$, $-Cl$, $-Br$ o $-I$; el término "mercapto" significa $-SH$; el término "ciano" significa $-CN$; el término "sililo" significa $-SiH_3$ y el término "hidroxi" significa $-OH$.

10

Un "alcano" se refiere a un hidrocarburo acíclico ramificado o no ramificado, que en muchos casos tiene la fórmula general C_nH_{2n+2} . Un "alquilo" se refiere a un grupo univalente derivado de un alcano por eliminación de un átomo de hidrógeno de cualquier átomo de carbono que tiene por lo tanto la fórmula $-C_nH_{2n+1}$ en muchos casos. Los grupos alquilo, ya sea de cadena lineal o ramificados, pueden estar sustituidos con grupos alquilo acíclico adicional, cicloalquilo, o alquilo cíclicos. El grupo alquilo puede estar sustituido con heteroátomo o no sustituido con heteroátomo, véase más adelante. Preferentemente, el grupo alquilo tiene de 1 a 12 carbonos. Más preferentemente, es un alquilo inferior que tiene de 1 a 7 carbonos, más preferentemente de 1 a 4 carbonos. Un alquilo superior tiene 8 o más átomos de carbono. Un "alquilo divalente" se refiere a un grupo divalente derivado de un alcano por eliminación de dos átomos de hidrógeno, ya sea del mismo átomo de carbono (por ejemplo, metileno, etilideno, propilideno) o de diferentes átomos de carbono (por ejemplo, $-C_2H_4-$).

15

20

Un "cicloalcano" se refiere a un hidrocarburo monocíclico saturado con o sin cadenas laterales.

Un "cicloalquilo" se refiere a un grupo univalente derivado de cicloalcano por eliminación de un átomo de hidrógeno de un átomo de carbono del anillo.

25

La expresión "sustituido con heteroátomo", cuando se utiliza para modificar una clase de radicales orgánicos (por ejemplo, alquilo, arilo, acilo, etc.), significa que uno o más de uno, átomo de hidrógeno de dicho radical ha sido reemplazado por un heteroátomo, o un grupo que contiene heteroátomo. Ejemplos de heteroátomos y grupos que contienen heteroátomos incluyen: hidroxi, ciano, alcoxi, $=O$, $=S$, $-NO_2$, $-N(CH_3)_2$, amino, o $-SH$. Radicales orgánicos sustituidos con heteroátomos específicos se definen más completamente a continuación.

30

La expresión "no sustituido con heteroátomo", cuando se utiliza para modificar una clase de radicales orgánicos (por ejemplo, alquilo, arilo, acilo, etc.), significa que ninguno de los átomos de hidrógeno de dicho radical ha sido reemplazado por un heteroátomo, o un grupo que contiene heteroátomo. La sustitución de un átomo de hidrógeno con un átomo de carbono, o un grupo que consiste en solo átomos de carbono e hidrógeno, no es suficiente para hacer un grupo sustituido con heteroátomo. Por ejemplo, el grupo $-C_6H_4C=CH$ es un ejemplo de un grupo arilo no sustituido con heteroátomo, mientras $-C_6H_4F$ es un ejemplo de un grupo arilo sustituido con heteroátomo. Radicales orgánicos no sustituidos con heteroátomo específicos se definen más completamente a continuación.

35

40

La expresión "alquilo C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un alquilo, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no aromáticos, 3 o más átomos de hidrógeno, y ningún heteroátomos. Por ejemplo, un alquilo C_1 - C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos CH_3 , ciclopropilmetilo, $-CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_2CH_3$, $-CH(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH(CH_3)_2$, $-C(CH_3)_3$, and $-CH_2C(CH_3)_3$ son todos los ejemplos de grupos alquilo no sustituidos con heteroátomo.

45

La expresión "alquilo C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un alquilo, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no aromáticos, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, al menos un heteroátomo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste en N , O , F , Cl , Br , I , Si , P , y S . Por ejemplo, alquilo C_1 - C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los siguientes grupos son todos ellos ejemplos de grupos alquilo sustituidos por heteroátomos: trifluorometilo, $-CH_2F$, $-CH_2Cl$, $-CH_2Br$, $-CH_2OH$, $-CH_2OCH_3$, $-CH_2OCH_2CH_3$, $-CH_2OCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2OCH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH_2CF_3$, $-CH_2OCOCH_3$, $-CH_2NH_2$, $-CH_2NHCH_3$, $-CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2NHCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2OCH(CH_2)_2$, $-CH_2NHCH(CH_2)_2$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_2)_2$, $-CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2F$, $-CH_2CH_2Cl$, $-CH_2CH_2Br$, $-CH_2CH_2I$, $-CH_2CH_2OH$, $-CH_2CH_2OCOC_3H_7$, $-CH_2CH_2NH_2$, $-CH_2CH_2N(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_3$, $-CH_2CH_2N(CH_3)CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH_2NHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2N(CH_2CH_3)_2$, $-CH_2CH_2NHCOC_2C(CH_3)_3$ y $-CH_2Si(CH_3)_3$.

50

55

La expresión "cicloalquilo C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un cicloalquilo, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no aromáticos, 3 o más átomos de hidrógeno, y ningún heteroátomos. Por ejemplo, un cicloalquilo C_1 - C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos $-CH(CH_2)_2$ (ciclopropilo), ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, son todos ellos ejemplos de grupos cicloalquilo no sustituidos con heteroátomo.

60

65

La expresión "cicloalquilo C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un cicloalquilo, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no aromáticos, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, al menos un heteroátomo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, cicloalquilo C_1-C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono.

La expresión "alqueno C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene una estructura ramificada o lineal, cíclica o acíclica, que tiene además al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, pero no hay enlaces triples carbono-carbono, un total de n átomos de carbono, tres o más átomos de hidrógeno, y no hay heteroátomos. Por ejemplo, un alqueno C_2-C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 2 a 10 átomos de carbono.

Grupos alqueno no sustituidos con heteroátomo incluyen: $-CH-CH_2$, $-CH=CHCH_3$, $-CH=CHCH_2CH_3$, $-CH=CHCH_2CH_2CH_3$, $-CH=CHCH(CH_3)_2$, $-CH=CHCH(CH_2)_2$, $-CH_2CH=CH_2$, $-CH_2CH=CHCH_3$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_3$, $-CH_2CH=CHCH_2CH_2CH_3$, $-CH_2CH=CHCH(CH_3)_2$, $-CH_2CH=CHCH(CH_2)_2$ y $-CH=CH-C_6H_5$.

La expresión "alqueno C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de carbono no aromático como punto de unión y al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, pero no hay enlaces triples carbono-carbono, que tiene además una estructura ramificada o lineal, cíclica o acíclica, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, y al menos un heteroátomo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, un alqueno C_2-C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos, $-CH=CHF$, $-CH=CHCl$ y $-CH=CHBr$, son ejemplos de grupos alqueno sustituidos con heteroátomo.

La expresión "alquino C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene una estructura ramificada o lineal, cíclica o acíclica, que tiene además al menos un triple enlace carbono-carbono, un total de n átomos de carbono, al menos un átomo de hidrógeno, y no hay heteroátomos. Por ejemplo, un alquino C_2-C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 2 a 10 átomos de carbono. Los grupos, $=CH$, $-C=CCH_3$ y $-C=CC_6H_5$ son ejemplos de grupos alquino no sustituidos con heteroátomo.

La expresión "alquino C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de carbono no aromático como punto de unión y al menos un triple enlace carbono-carbono, que tiene además una estructura ramificada o lineal, cíclica o acíclica y que tiene un total de n átomos de carbono, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, y al menos un heteroátomo, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, un alquino C_2-C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 2 a 10 átomos de carbono. El grupo, $-C=CSi(CH_3)_3$, es un ejemplo de un grupo alquino sustituido con heteroátomo.

La expresión "arilo C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de carbono como punto de unión, en el que el átomo de carbono es parte de una estructura de anillo aromático que contiene solamente átomos de carbono, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, 5 o más átomos de hidrógeno, y no hay heteroátomos. Por ejemplo, un arilo C_6-C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 6 a 10 átomos de carbono. Ejemplos de grupos arilo no sustituidos con heteroátomo incluyen fenilo, metilfenilo, (dimetil) fenilo, $-C_6H_4CH_2CH_3$, $-C_6H_2CH_2CH_2CH_3$, $-C_6H_4CH(CH_3)_2$, $-C_6H_4CH(CH_2)_2$, $-C_6H_3(CH_3)CH_2CH_3$, $-C_6H_4CH=CH_2$, $-C_6H_4CH=CHCH_3$, $-C_6H_4C=CH$, $-C_6H_4C=CCH_3$, naftilo, quinolilo, indolilo, y el radical derivado de bifenilo. La expresión "arilo sustituido con heteroátomo" incluye grupos de arilo carbocíclico, grupos de biarilo, y radicales derivados de hidrocarburos policíclicos fusionados (PAH).

La expresión "arilo C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un solo átomo de carbono aromático o un solo heteroátomo aromático como punto de unión, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, al menos un átomo de hidrógeno, y al menos un heteroátomo, además en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste de N, O, F, Cl, Br, I, Si, P y S. Por ejemplo, un heteroarilo C_1-C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "arilo sustituido con heteroátomo" incluye grupos heteroarilo y arilo heterocíclicos. También incluye aquellos grupos derivados de los compuestos: pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, isoxazol, tiazol, isotiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridacina y pirimidina, y similares. Otros ejemplos de grupos arilo sustituidos por heteroátomos incluyen los grupos: $-C_6H_4F$, $-C_6H_4Cl$, $-C_6H_4Br$, $-C_6H_4I$, $-C_6H_4OH$, $-C_6H_4OCH_3$, $-C_6H_4OCH_2CH_3$, $-C_6H_4OCOCH_3$, $-C_6H_4OC_6H_5$, $-C_6H_4NH_2$, $-C_6H_4NHCH_3$, $-C_6H_4NHCH_2CH_3$, $-C_6H_4CH_2Cl$, $-C_6H_4CH_2Br$, $-C_6H_4CH_2OH$, $-C_6H_4CH_2OCOCH_3$, $-C_6H_4CH_2NH_2$, $-C_6H_4N(CH_3)_2$, $-C_6H_4CH_2CH_2Cl$, $-C_6H_4CH_2CH_2OH$, $-C_6H_4CH_2CH_2OCOCH_3$, $-C_6H_4CH_2CH_2NH_2$, $-C_6H_4CH_2CH=CH_2$, $-C_6H_4CF_3$, $-C_6H_4CN$, $-C_6H_4C=Si(CH_3)_3$, $-C_6H_4COH$, $-C_6H_4COCH_3$, $-C_6H_4COCH_2CH_3$, $-C_6H_4COCH_2CF_3$, $-C_6COC_6H_5$, $-C_6H_4CO_2H$, $-C_6H_4CO_2CH_3$, $-C_6H_4CONH_2$, $-C_6H_4CONHCH_3$, $-C_6H_4CON(CH_3)_2$, furanilo, tienilo, piridilo, pirrolilo, pirimidilo, pirazinilo e imidazolilo.

La expresión "aralquilo C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de carbono saturado como punto de unión, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, en el que al menos 6 de los átomos de carbono forman una estructura de anillo aromático que solo contiene átomos de carbono, 7 o más átomos de hidrógeno y no hay heteroátomos. Por ejemplo, un aralquilo C_7-C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 7 a 10 átomos de carbono. Un "aralquilo" incluye un grupo alquilo sustituido con heteroátomo con un grupo arilo. Ejemplos de aralquilos no sustituidos con heteroátomos incluyen fenilmetilo (bencilo) y feniletilo.

- 5 La expresión "aralquilo C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de carbono saturado como punto de unión, que tiene además un total de n átomos de carbono, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, y al menos un heteroátomo, en el que uno de los átomos de carbono se incorpora en estructuras de anillo aromático, en el que cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, un heteroaralquilo C_2 - C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 2 a 10 átomos de carbono.
- 10 La expresión "acilo C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de carbono de un grupo carbonilo como el punto de unión, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, 1 o más átomos de hidrógeno, un total de un átomo de oxígeno ningún heteroátomo adicional. Por ejemplo, un acilo C_1 - C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Los grupos, $-\text{COH}$, $-\text{COCH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{COCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{COC}_6\text{H}_5$, $-\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{COC}_6\text{H}_4\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, y $-\text{COC}_6\text{H}_3(\text{CH}_3)_2$, son ejemplos de grupos acilo no sustituidos con heteroátomo.
- 15 La expresión "acilo C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de carbono no aromático como punto de unión, siendo el átomo de carbono parte de un grupo carbonilo, que tiene además una estructura ramificada o lineal, cíclica o acíclica y que tiene además un total de n átomos de carbono, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, al menos un heteroátomo adicional además del oxígeno del grupo carbonilo, en el que cada heteroátomo adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, un acilo C_1 - C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El término acilo sustituido con heteroátomo incluye grupos carbamoilo, tiocarboxilato y ácido tiocarboxílico. Los grupos $-\text{COCH}_2\text{CF}_3$, $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CO}_2\text{CH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{CONHCH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CONHCH}(\text{CH}_2)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_3$, $-\text{CON}(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$ y $-\text{CONHCH}_2\text{CF}_3$, son ejemplos de grupos acilo sustituidos con heteroátomo.
- 20 La expresión "alcoxi C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-\text{OR}$, en la que R es un C_n -alquilo no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. Grupos alcoxi no sustituidos con heteroátomo incluyen: $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $-\text{OCH}(\text{CH}_3)_2$, y $-\text{OCH}(\text{CH}_2)_2$.
- 25 La expresión "alcoxi C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-\text{OR}$, en la que R es un C_n -alquilo sustituido con heteroátomo, como dicho término se ha definido anteriormente. Por ejemplo, $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ es un grupo alcoxi sustituido con heteroátomo.
- 30 La expresión "alqueniloxi C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-\text{OR}$, en la que R es un C_n -alquenilo no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- 35 La expresión "alqueniloxi C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-\text{OR}$, en la que R es un C_n -alquenilo sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- 40 La expresión "alquiniloxi C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-\text{OR}$, en la que R es un C_n -alquinilo no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- 45 La expresión "alquiniloxi C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-\text{OR}$, en la que R es un C_n -alquinilo sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- 50 La expresión "ariloxi C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-\text{OAr}$, en la que Ar es un C_n -arilo no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. Un ejemplo de un grupo ariloxi no sustituido con heteroátomo es $-\text{OC}_6\text{H}_5$.
- 55 La expresión "ariloxi C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-\text{OAr}$, en la que Ar es un C_n -arilo sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- 60 La expresión "aralquilo C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-\text{OAr}$, en la que Ar es un aralquilo C_n sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- 65 La expresión "aciloxi C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-\text{OAc}$, en la que Ac es un acilo C_n no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. Un grupo aciloxi no sustituido con heteroátomo incluye grupos alquilcarboniloxi y arilcarboniloxi. Por ejemplo, $-\text{OCOCH}_3$ es un ejemplo de un grupo aciloxi no sustituido con heteroátomo.
- La expresión "aciloxi C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-\text{OAc}$, en la que Ac es un acilo C_n sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. Un grupo aciloxi sustituido con heteroátomo incluye grupos alcoxycarboniloxi, ariloxycarboniloxi, carboxilato, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo,

aminocarbonilo y alquiltiocarbonilo.

5 La expresión "alquilamino C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como el punto de unión, que tiene adicionalmente uno o dos átomos de carbono saturados unidos al átomo de nitrógeno, que tiene además una estructura ramificada o lineal, cíclica o acíclica, que contiene un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no aromáticos, 4 o más átomos de hidrógeno, un total de 1 átomo de nitrógeno, y no hay heteroátomos adicionales. Por ejemplo, un alquilamino C_1 - C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquilamino C_n no sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en la que R es un alquilo C_n no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. Un grupo alquilamino no sustituido con heteroátomo incluiría -NHCH₃, -NHCH₂CH₃, -NHCH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)₂, -NHCH(CH₂)₂, -NHCH₂CH₂CH₂CH₃, -NHCH(CH₃)CH₂CH₃, -NHCH₂CH(CH₃)₂, -NHC(CH₃)₃, -N(CH₃)₂, -N(CH₃)CH₂CH₃, -N(CH₂CH₃)₂, *N*-pirrolidinilo y *N*-piperidinilo.

15 La expresión "alquilamino C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como punto de unión, que tiene además uno o dos átomos de carbono saturados unidos al átomo de nitrógeno, ningún doble o triple enlace carbono-carbono, que tiene además una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que tiene además un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no aromáticos, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno y al menos un heteroátomo adicional, es decir, además del átomo de nitrógeno en el punto de unión, en el que cada heteroátomo adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, un alquilamino C_1 - C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión " C_n -alquilamino sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en la que R es un C_n -alquilo sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.

25 La expresión "alquenilamino C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como el punto de unión, que tiene adicionalmente uno o dos átomos de carbono unidos al átomo de nitrógeno, que tiene además una estructura ramificada o lineal, cíclica o acíclica, que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no aromáticos, 4 o más átomos de hidrógeno, un total de 1 átomo de nitrógeno, y no hay heteroátomos adicionales. Por ejemplo, un alquenilamino C_2 - C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 2 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquenilamino C_n no sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en la que R es un C_n -alquenilo no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. Ejemplos de grupos alquenilamino C_n no sustituido con heteroátomo también incluyen grupos dialquenilamino y alquil(alquenil)amino.

35 La expresión "alquenilamino C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como punto de unión y al menos un doble enlace carbono-carbono no aromático, pero ningún triple enlace carbono-carbono, que además tiene uno o dos átomos de carbono unidos al átomo de nitrógeno, que tiene además una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que tiene además un total de n átomos de carbono, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno y al menos un heteroátomo adicional, es decir, además del átomo de nitrógeno en el punto de unión, en el que cada heteroátomo adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, un alquenilamino C_2 - C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquenilamino C_n sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en la que R es un alquenilo C_n sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.

45 La expresión "alquililamino C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como el punto de unión, que tiene adicionalmente uno o dos átomos de carbono unidos al átomo de nitrógeno, que tiene además una estructura ramificada o lineal, cíclica o acíclica, que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono, un total de n átomos de carbono, al menos un átomo de hidrógeno, un total de 1 átomo de nitrógeno, y no hay heteroátomos adicionales. Por ejemplo, un alquililamino C_2 - C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 2 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquililamino C_n no sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en la que R es un C_n -alquililo no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. Un grupo alquililamino incluye grupos dialquililamino y alquil(alquilil)amino.

55 La expresión "alquililamino C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como punto de unión, que además tiene uno o dos átomos de carbono unidos al átomo de nitrógeno, que tiene además al menos un triple enlace carbono-carbono no aromático, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que tiene además un total de n átomos de carbono, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno y al menos un heteroátomo adicional, es decir, además del átomo de nitrógeno en el punto de unión, en el que cada heteroátomo adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, un alquililamino C_2 - C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "alquililamino C_n sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en la que R es un C_n -alquililo sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.

65 La expresión "arilamino C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como el punto de unión, que tiene además al menos una estructura de anillo aromático unido al átomo de nitrógeno, en el que la estructura de anillo aromático contiene solamente átomos de carbono, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, 6 o más átomos de hidrógeno, un total de un átomo de nitrógeno, y no hay

heteroátomos adicionales. Por ejemplo, un arilamino C_6-C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 6 a 10 átomos de carbono. La expresión "arilamino C_n no sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en la que R es un C_n -arilo no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. Un grupo arilamino no sustituido con heteroátomo incluye grupos diarilamino y alquil(aril) amino.

5 La expresión "arilamino C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como punto de unión, que tiene además un total de n átomos de carbono, al menos un átomo de hidrógeno, al menos un heteroátomo adicional, es decir, además del átomo de nitrógeno en el punto de unión, en el que al menos uno de los átomos de carbono se incorpora en una o más estructuras de anillo aromático, en el que además cada heteroátomo se
10 selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, un arilamino C_6-C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 6 a 10 átomos de carbono. La expresión "arilamino C_n sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en la que R es un C_n -arilo sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. Un grupo arilamino sustituido con heteroátomo incluye grupos heteroarilamino.

15 La expresión "aralquilamino C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como el punto de unión, que tiene además uno o dos átomos de carbono saturados unidos al átomo de nitrógeno, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, en el que al menos 6 de los átomos de carbono forman una estructura de anillo aromático que solo contiene átomos de carbono, 8 o más átomos de hidrógeno, un total de un átomo de nitrógeno, y no hay heteroátomos adicionales. Por ejemplo, un aralquilamino C_7-C_{10} no sustituido con
20 heteroátomo tiene de 7 a 10 átomos de carbono. La expresión "aralquilamino C_n no sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en la que R es un aralquilo C_n o no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. Un grupo aralquilamino incluye grupos diaralquilamino.

25 La expresión "aralquilamino C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como punto de unión, que tiene además uno o dos átomos de carbono saturados unidos al átomo de nitrógeno, que además tiene un total de n átomos de carbono, 0, 1 o más de un átomo de hidrógeno, al menos un heteroátomo adicional, es decir, además del átomo de nitrógeno en el punto de unión, en el que al menos uno de los átomos de carbono se incorpora en un anillo aromático, en el que además cada heteroátomo se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, un aralquilamino C_7-C_{10}
30 sustituido con heteroátomo tiene de 7 a 10 átomos de carbono. La expresión "aralquilamino C_n sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en la que R es un C_n -aralquilo o sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. La expresión "aralquilamino sustituido con heteroátomo" incluye el término "heteroalquilamino".

35 La expresión "amido C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como el punto de unión, que además tiene un grupo carbonilo unido a través de su átomo de carbono al átomo de nitrógeno, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, 1 o más átomos de hidrógeno, un total de un átomo de oxígeno, un total de un átomo de nitrógeno y ningún heteroátomo adicional. Por ejemplo, un amido C_1-C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10
40 átomos de carbono. La expresión "amido C_n no sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en la que R es un acilo C_n no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. El término amido incluye grupos *N*-alquil-amido, *N*-arilamido, *N*-aralquilamido, acilamino, alquilcarbonilamino, arilcarbonilamino, y ureido. El grupo, -NHCOCH₃, es un ejemplo de un grupo amido sustituido con heteroátomo.

45 La expresión "amido C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como punto de unión, que tiene además un grupo carbonilo unido a través de su átomo de carbono al átomo de nitrógeno, que además tiene una estructura ramificada o lineal, cíclica o acíclica, que tiene además un total de n átomos de carbono aromáticos o no aromáticos, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, al menos un heteroátomo adicional además del oxígeno del grupo carbonilo, en el que cada heteroátomo adicional se selecciona
50 independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, un amido C_1-C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. La expresión "amido C_n sustituido con heteroátomo" incluye grupos que tienen la estructura -NHR, en la que R es un acilo C_n no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. El grupo, -NHCO₂CH₃, es un ejemplo de un grupo amido sustituido con heteroátomo.

55 La expresión "sulfonamido C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como el punto de unión, que además tiene un grupo sulfonilo unido a través de su átomo de azufre al átomo de nitrógeno, que además tiene una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que tiene adicionalmente un total de n átomos de carbono, 1 o más átomos de hidrógeno, un total de un átomo de oxígeno, un total de un átomo de nitrógeno y ningún heteroátomo adicional. Por ejemplo, un amido C_1-C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10
60 átomos de carbono. El término amido incluye grupos *N*-alquil-sulfonamido, *N*-aril-sulfonamido, *N*-aralquil-sulfonamido, sulfonilamino, alquilsulfonamino y arilsulfonamino. El grupo -NHS(O)₂CH₃, es un ejemplo de un grupo sulfonamido sustituido con heteroátomo.

65 La expresión "sulfonamido C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de nitrógeno como punto de unión, que tiene además un grupo sulfonilo unido a través de su átomo de azufre al átomo de nitrógeno, que además tiene una estructura ramificada o lineal, cíclica o acíclica, que tiene además un total de n

- 5 átomos de carbono aromáticos o no aromáticos, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno, al menos un heteroátomo adicional además de los átomos de azufre y oxígeno del grupo sulfonilo, en el que cada heteroátomo adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, un sulfonaamido C_1-C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo, $-NHS(O)_2OCH_3$, es un ejemplo de un grupo sulfonamido sustituido con heteroátomo.
- 10 La expresión "alquiltio C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-SR$, en la que R es un C_n -alquilo no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. El grupo, $-SCH_3$, es un ejemplo de un grupo alquiltio sustituido con heteroátomo.
- 15 La expresión "alquiltio C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-SR$, en la que R es un C_n -alquilo sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- La expresión "alqueniltio C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-SR$, en la que R es un C_n -alquenilo no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- 20 La expresión " C_n -alqueniltio sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-SR$, en la que R es un alquenilo C_n sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- La expresión "alquinitio C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-SR$, en la que R es un alquinitio C_n no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- 25 La expresión "alquinitio C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-SR$, en la que R es un alquinitio C_n sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- La expresión "ariltio C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-SAr$, en la que Ar es un arilo C_n no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. El grupo, $-SC_6H_5$, es un ejemplo de un grupo ariltio sustituido con heteroátomo.
- 30 La expresión "ariltio C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-SAr$, en la que Ar es un arilo C_n sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- La expresión "aralquiltio C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-SAr$, en la que Ar es un aralquilo C_n no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. El grupo, $-SCH_2C_6H_5$, es un ejemplo de un grupo aralquilo no sustituido con heteroátomo.
- 35 La expresión "aralquiltio C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-SAr$, en la que Ar es un aralquilo C_n sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- 40 La expresión "aciltio C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-SAc$, en la que Ac es un acilo C_n no sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente. El grupo, $-SCOCH_3$, es un ejemplo de un grupo aciltio sustituido con heteroátomo.
- 45 La expresión "aciltio C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un grupo, que tiene la estructura $-SAc$, en la que Ac es un acilo C_n sustituido con heteroátomo, y dicho término se ha definido anteriormente.
- La expresión "alquilsililo C_n no sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de silicio como el punto de unión, que tiene adicionalmente uno, dos o tres átomos de carbono saturados unidos al átomo de silicio, que tiene además una estructura ramificada o lineal, cíclica o acíclica, que contiene un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no aromáticos, 4 o más átomos de hidrógeno, un total de 1 átomo de silicio, y no hay heteroátomos adicionales. Por ejemplo, un alquilsililo C_1-C_{10} no sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono. Un grupo alquilsililo incluye grupos dialquilamino. Los grupos, $-Si(CH_3)_3$ y $-Si(CH_3)_2C(CH_3)_3$, son ejemplos de grupos alquilsililo sustituido con heteroátomo.
- 50 La expresión "alquilsililo C_n sustituido con heteroátomo" se refiere a un radical, que tiene un único átomo de silicio como punto de unión, que además tiene al menos uno, dos o tres átomos de carbono saturados unidos al átomo de silicio, ningún doble o triple enlace carbono-carbono, que tiene además una estructura lineal o ramificada, cíclica o acíclica, que tiene además un total de n átomos de carbono, todos los cuales son no aromáticos, 0, 1, o más de un átomo de hidrógeno y al menos un heteroátomo adicional, es decir, además del átomo de silicio en el punto de unión, en el que cada heteroátomo adicional se selecciona independientemente del grupo que consiste en N, O, F, Cl, Br, I, Si, P, y S. Por ejemplo, un alquilsililo C_1-C_{10} sustituido con heteroátomo tiene de 1 a 10 átomos de carbono.
- 55 La expresión "sales farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento se refiere a sales de los compuestos de esta invención que son sustancialmente no tóxicas para los organismos vivos. Sales farmacéuticamente aceptables típicas incluyen aquellas sales preparadas por reacción de un compuesto de esta invención con un ácido inorgánico u orgánico, o una base orgánica, dependiendo de los sustituyentes presentes en los
- 60
- 65

compuestos de la invención.

Ejemplos de ácidos inorgánicos que pueden usarse para preparar sales farmacéuticamente aceptables incluyen: ácido clorhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido fosforoso y similares. Ejemplos de ácidos orgánicos que pueden usarse para preparar sales farmacéuticamente aceptables incluyen: Ácidos mono y dicarboxílicos alifáticos, tales como ácido oxálico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácido succínico, ácidos alcanóicos sustituidos con fenilo-heteroátomo, ácidos sulfúricos alifáticos y aromáticos, y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables preparadas a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos incluyen, por tanto, clorhidrato, bromhidrato, nitrato, sulfato, piro sulfato, bisulfato, sulfito, bisulfato, fosfato, monohidrógenofosfato, dihidrogenofosfato, metafosfato, pirofosfato, yodhidrato, fluorhidrato, acetato, propionato, formiato, oxalato, citrato, lactato, p-toluenosulfonato, metanosulfonato, maleato, y similares. Otras sales adecuadas son conocidas por un experto ordinario en la técnica.

Las sales farmacéuticamente aceptables también se pueden formar por reacción de los agentes de la invención con una base orgánica tal como metilamina, etilamina, etanolamina, lisina, ornitina y similares. Otras sales adecuadas son conocidas por un experto ordinario en la técnica.

Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales formadas entre los grupos carboxilato o sulfonato que se encuentran en algunos de los compuestos de esta invención y cationes inorgánicos, tales como sodio, potasio, amonio o calcio, o cationes orgánicos tales como isopropilamonio, trimetilamonio, tetrametilamonio e imidazolio.

Debe reconocerse que el anión o catión particular que forma parte de cualquier sal de esta invención no es crítica, siempre que la sal, como un todo, sea farmacológicamente aceptable y siempre que el anión o catión no contribuya a cualidades o efectos no deseados. Además, las sales farmacéuticamente aceptables adicionales son conocidas por los expertos en la técnica, y se pueden utilizar dentro del alcance de la invención. Ejemplos adicionales de sales farmacéuticamente aceptables y sus métodos de preparación y uso se presentan en Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use-A Handbook (2002).

Tal como se utiliza en el presente documento, se pretende que el término "paciente" incluya organismos vivos en los que se pueden producir ciertas afecciones. Ejemplos incluyen seres humanos, monos, vacas, ovejas, cabras, perros, gatos, ratones, ratas y especies transgénicas de los mismos. En una realización preferida, el paciente es un primate. En una realización aún más preferida, el primate es un ser humano. Otros ejemplos de sujetos incluyen animales experimentales tales como ratones, ratas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos y vacas. El animal experimental puede ser un modelo animal para un trastorno, por ejemplo, un ratón transgénico con una neuropatología de tipo Alzheimer. Un paciente puede ser un ser humano que padece una enfermedad neurodegenerativa, tal como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Parkinson.

Tal como se utiliza en el presente documento, el término "Cl₅₀" se refiere a una dosis inhibidora que es 50 % de la respuesta máxima obtenida.

Como se usa en este documento, el término "soluble en agua" significa que el compuesto se disuelve en agua al menos en la medida de 0,010 moles / litro o se clasifica como soluble de acuerdo con la literatura precedente.

Como se usa en este documento, "predominantemente un enantiómero" significa que el compuesto contiene al menos 85 % de un enantiómero, o más preferentemente al menos 90 % de un enantiómero, o incluso más preferentemente al menos 95 % de un enantiómero, o más preferentemente al menos 99 % de un enantiómero. Del mismo modo, la frase "sustancialmente libre de otros isómeros ópticos" significa que la composición contiene como máximo 5 % de otro enantiómero o diastereómero, más preferentemente 2 % de otro enantiómero o diastereómero, y lo más preferentemente 1 % de otro enantiómero o diastereómero.

Como se usa en el presente documento, la especificación "un" o "uno/a" puede significar uno o más. Como se usa en el presente documento en las reivindicaciones, cuando se utiliza junto con la palabra "que comprende" o "que tiene", las palabras "un" o "uno/a" puede significar uno o más de uno. Tal como se usa en el presente documento "otro" puede significar al menos un segundo o más.

Otras abreviaturas utilizadas en el presente documento son los siguientes: DMSO, DMSO, dimetilsulfóxido; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; COX-2, ciclooxigenasa-2; NGF, factor de crecimiento nervioso; IBMX, isobutilmetilxantina; FBS, suero bovino fetal; GPDH, glicerol 3-fosfato deshidrogenasa; RXR, receptor X retinoide; TGF-β, factor transformante-β de crecimiento; IFN-γ, γ-interferón; LPS, lipopolisacárido endotóxico bacteriano; TNF-α, factor de necrosis tumoral-α; IL-1β, interleucina-1 β; GAPDH, deshidrogenasa gliceraldehído-3-fosfato; MTT, 3-[4,5-dimetiltiazol-2-il]-2,5-difeniltetrazolio; TCA, ácido tricloroacético; HO-1, hemooxigenasa inducible.

III. Ácido cafeico, sus derivados y sus análogos

La presente invención proporciona compuestos de tipo cafeico para el tratamiento de enfermedades proliferativas celulares, tales como cáncer. Los compuestos de la presente invención se muestran anteriormente, en el resumen de la invención, las reivindicaciones, así como los ejemplos a continuación.

IV. Enfermedades proliferativas celulares

5 La expresión "enfermedades proliferativas celulares" se refiere a trastornos que resultan un crecimiento anormalmente aumentado y / o incontrolado de las células (s) en un organismo multicelular que produce daños (por ejemplo, malestar o disminución de la esperanza de vida) al organismo multicelular. Las enfermedades proliferativas celulares pueden producirse en animales o humanos. El cáncer es un ejemplo de una enfermedad proliferativa celular, y ciertas formas de realización de la presente invención se dirigen hacia el tratamiento del cáncer.

10 En ciertas realizaciones, los compuestos y métodos de la presente invención se puede utilizar para tratar una amplia variedad de estados cancerosos, incluyendo, por ejemplo, El cáncer puede ser melanoma, de pulmón de células no pequeñas, de pulmón microcítico, de pulmón, hepatocarcinoma, retinoblastoma, astrocitoma, glioblastoma, leucemia, de sangre, de cerebro, de piel, ocular, de lengua, de encías, neuroblastoma, de cabeza, de cuello, de pecho, pancreático, renal, óseo, testicular, de ovarios mesotelioma, cervical, gastrointestinal, linfoma, de colon, y/o de la vejiga. El cáncer puede comprender un tumor compuesto por células cancerosas. Estos estados cancerosos pueden incluir células que son cancerosas, precancerosas, y / o malignas.

También se anticipa que los compuestos de la presente invención también pueden usarse para tratar enfermedades proliferativas celulares distintas del cáncer. Otras enfermedades de las células proliferativas que pueden tratarse en ciertas realizaciones de la presente invención incluyen, por ejemplo, artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoartritis, leiomiomas, adenomas, lipomas, hemangiomas, fibromas, oclusión vascular, reestenosis, arteriosclerosis, lesiones preneoplásicas (por ejemplo, hiperplasia adenomatosa, neoplasia intraepitelial prostática, carcinoma *in situ*, leucoplaquia vellosa oral, y/o psoriasis y la formas variantes de la psoriasis, incluyendo artritis psoriásica, otras afecciones inflamatorias de la piel tales como urticaria, eczema, dermatitis atópica, granuloma anular, angiomas, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, dermatitis seborreica, rosácea, otros trastornos autoinmunes hiperactivos tales como artritis reumatoide, hepatitis crónica activa, tiroiditis de Hashimoto, lupus, trastornos del tejido conjuntivo, trastornos mixtos del tejido conjuntivo, y enfermedades inflamatorias neurológicas tales como esclerosis múltiple, leucoencefalitis inflamatoria.

30 Los compuestos de la presente invención pueden funcionar mediante la inhibición selectiva de la fosforilación de STAT3 como se ha descrito en Iwamaru et al, (2006), que se incorpora en el presente documento por referencia. En esos estudios, WP1066, un inhibidor estructuralmente relacionado con AG490, pero significativamente más potente y activo, contra células de glioma maligno humano U87 y U373-MG-MG *in vitro* e *in vivo*. Los valores de IC₅₀ para WP 1066 se mostraron como 5,6 μM en las células U87-MG y 3,7 mM en las células U373-MG, que representa 18 veces y aumenta ocho veces en la potencia, respectivamente, sobre la de AG490. WP 1066 activó Bax, suprimió la expresión de *c-myc*, *Bcl-X_L* y *Mcl-1*, e indujo apoptosis. La administración intraperitoneal sistémica de WP 1066 en ratones inhibió significativamente (P <0,001) el crecimiento de xenoinjertos subcutáneos de glioma maligno durante el período de seguimiento de 30 días. El análisis inmunohistoquímico de los tumores extirpados reveló que los niveles de STAT3 fosforilados en el grupo de tratamiento con WP 1066 inhibió a las 3 semanas después de la última inyección WP 1066, mientras que los tumores del grupo de control expresaron altos niveles de STAT3 fosforilados. Los compuestos de la presente invención pueden ser incluso más potentes que WP 1066. Por ejemplo, como se muestra en la Fig. 34, se demostró que el compuesto WP1193 inhibía la fosforilación de STAT3 de forma más potente que inhibe WP1066. Dada la similitud estructural entre los compuestos de la presente invención y los compuestos analizados en Iwamaru et al., 2006, la invención contempla que los compuestos de la presente invención serán eficaces para tratar diversos tipos de cáncer, incluyendo: gliomas malignos humanos, que son las neoplasias más comunes en el cerebro, y tumores astrocíticos de los grados II-IV de la Organización Mundial de la Salud (2002). La invención contempla, además, que los compuestos de la presente invención serán útiles para el tratamiento de los tumores en los que STAT3 está activada constitutivamente, tales como los cánceres que se describen en Yu y Jove (2004). Estos tumores incluyen tumores sólidos, como el cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovarios, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas y cáncer de próstata, y tumores de la sangre, como el mieloma múltiple, leucemias (por ejemplo, leucemia mielógena aguda dependiente de HTLV-I, leucemia de linfocitos granulares grandes) y linfomas (por ejemplo, síndrome de Burkitt/relacionado con EBV, micosis fungoides, linfoma cutáneo de linfocitos T, linfoma no Hodgkin y el linfoma anaplásico de células grandes). También se espera que los compuestos de la presente invención puedan atravesar la barrera hematoencefálica, basado en su similitud estructural con WP 1066.

55 Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse para tratar enfermedades distintas de las enfermedades hiperproliferativas. Por ejemplo, ciertos compuestos WP pueden ser útiles para el tratamiento de la hipertrofia y la isquemia (patente de EE.UU. 6.433.018), así como la infección de la hepatitis B (Patente de EE.UU. 6.420.338). Por tanto, los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para el tratamiento de otras enfermedades, incluyendo hipertrofia, isquemia, y una infección viral (por ejemplo, infección por hepatitis B), psoriasis y las formas variantes de la psoriasis, incluyendo la artritis otra piel psoriásica, otras afecciones inflamatorias de la piel tales como urticaria, eczema, dermatitis atópica, granuloma anular, angiomas, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, melanoma maligno, dermatitis seborreica, rosácea otros trastornos autoinmunes hiperactivos tales como la artritis reumatoide, hepatitis activa crónica, tiroiditis de Hashimoto, lupus, trastornos del tejido conjuntivo, trastornos mixtos del tejido conjuntivo, y enfermedades inflamatorias neurológicas como la esclerosis múltiple, leucoencefalitis inflamatoria.

V. Composiciones farmacéuticas

5 Los compuestos antitumorales de esta invención pueden administrarse para matar ciertas células que participan en una enfermedad proliferativa celular, tales como las células tumorales, por cualquier método que permita el contacto del ingrediente activo con el sitio de acción del agente en el tumor. Se pueden administrar por cualquier métodos convencionales disponibles para usar junto con productos farmacéuticos, bien como ingredientes terapéuticamente activos individuales o en una combinación de ingredientes terapéuticamente activos. Se pueden administrar de forma individual, pero normalmente se administrarán con un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado basándose en la vía de administración escogida y la práctica farmacéutica convencional.

15 Las composiciones acuosas de la presente invención tendrán una cantidad eficaz de los compuestos para matar o ralentizar el crecimiento de las células cancerosas. Tales composiciones generalmente se disolverán o dispersarán en un vehículo farmacéuticamente aceptable o medio acuoso.

Los términos "compuestos AG" y "compuestos WP" se refieren a ejemplos específicos de la presente invención.

20 Las frases "farmacéuticamente o farmacológicamente aceptable" se refieren a entidades moleculares y composiciones que no producen reacciones adversas, alérgicas o perjudiciales cuando se administran a un animal o a un ser humano. Como se usa en el presente documento, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares. El uso de dichos medios y agentes para las sustancias farmacéuticas activas es bien conocido en la técnica. Excepto cuando alguno de los medios o agentes convencional sea incompatible con los principios activos, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Ingredientes activos suplementarios, tales como otros agentes anticancerosos, también se pueden incorporar en las composiciones.

25 Además de los compuestos formulados para la administración parenteral, tal como inyección intravenosa o intramuscular, otras formas farmacéuticamente aceptables incluyen, por ejemplo, comprimidos u otros sólidos para administración oral; cápsulas de liberación prolongada; y cualquier otra forma utilizada en la actualidad, incluyendo cremas, lociones, colutorios, inhalantes, vehículos lipídicos, liposomas y similares.

A. Administración parenteral

35 Los compuestos activos a menudo se formularán para administración parenteral, por ejemplo, formulados para inyección por las vías intravenosa, intramuscular, subcutánea, o incluso intraperitoneal. La preparación de una composición acuosa que contiene una antraciclina de la presente invención como un ingrediente activo será conocida por los expertos en la técnica a la luz de la presente divulgación. Normalmente, tales composiciones pueden prepararse como inyectables, bien como soluciones o suspensiones líquidas; también se pueden preparar formas sólidas adecuadas para usar para preparar soluciones o suspensiones tras la adición de un líquido antes de la inyección; y las preparaciones también se pueden emulsionar.

45 Las soluciones de los compuestos activos como base libre o sales farmacológicamente aceptables se pueden preparar en agua, mezcladas adecuadamente con un tensioactivo, tal como hidroxipropilcelulosa. Las dispersiones también se pueden preparar en glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para prevenir el crecimiento de microorganismos.

50 En algunas formas, será deseable formular los compuestos en forma de sal, generalmente para mejorar la solubilidad y biodisponibilidad y proporcionar una forma de fármaco activo más fácilmente asimilada. Tal como se utiliza en el presente documento, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a compuestos que se forman a partir de acidificar una solución de antraciclina sustituida con ácidos fisiológicamente tolerados adecuados. Ácidos fisiológicamente tolerados adecuados son ácidos orgánicos e inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido acético, ácido cítrico, ácido oxálico, ácido malónico, ácido salicílico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido isotiónico, ácido láctico, glucónico ácido, ácido glucurónico, ácido amidosulfúrico, ácido benzoico, ácido tartárico y ácido pamoico. Normalmente, dichas formas salinas se proporcionarán o mezclarán antes de usar.

60 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen soluciones o dispersiones acuosas estériles, formulaciones incluyendo aceite de sésamo, aceite de cacahuete o propilenglicol acuoso, y polvos estériles para la preparación extemporánea de soluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida de modo que se pueda introducir con facilidad en las jeringuillas. Debe ser estable en las condiciones de la fabricación y almacenamiento y debe conservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos.

65 Los compuestos activos pueden formularse en una composición en una forma neutra o de sal. Entre las sales farmacéuticamente aceptables se incluyen las sales de adición de ácido y que se forman con ácidos inorgánicos, tales

como, por ejemplo, ácido clorhídrico o fosfórico, o ácidos orgánicos tales como acético, oxálico, tartárico, mandélico y similares.

5 Los compuestos de la presente invención también pueden formularse en una composición que comprende liposomas o cualquier otro vehículo lipídico. Los liposomas incluyen: liposomas multivesiculares, liposomas multilamelares, y los liposomas unilamelares.

10 El vehículo también puede ser un disolvente o medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, un poliol (por ejemplo glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido, y similares) y mezclas adecuadas de los mismos, y aceites vegetales. Se puede mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersión y por el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos se puede conseguir mediante varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo azúcares o cloruro sódico. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede efectuar mediante el uso en las composiciones de agentes retardantes de la absorción, por ejemplo monoestearato de aluminio y gelatina.

20 Se preparan soluciones inyectables estériles mediante la incorporación de los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente adecuado con varios de los otros ingredientes enumerados en lo que antecede, según se requiera, seguido por esterilización filtrada. En general, las dispersiones se preparan mediante la incorporación de los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados en lo que antecede. En el caso de los polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos de preparación preferidos son las técnicas de secado al vacío y liofilización, que dan un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional a partir de una solución del mismo previamente filtrada para esterilizar.

25 En ciertos casos, las formulaciones terapéuticas de la invención también pueden prepararse en formas adecuadas para la administración tópica, tal como en cremas y lociones. Estas formas se pueden usar para el tratamiento de enfermedades de la piel asociados, tales como diversos sarcomas.

30 Tras la formulación, las soluciones se administrarán de un modo compatible con la formulación de dosificación y una cantidad tal que sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en diversas formas de dosificación, tales como el tipo de soluciones inyectables descritas anteriormente, incluso pudiéndose usar cápsulas de liberación de fármaco y similares.

35 Para administración parenteral en una solución acuosa, por ejemplo, la solución se tamponará adecuadamente, en caso necesario, y el diluyente líquido se convierte primero en isotónico con suficiente solución salina o glucosa. Estas soluciones acuosas concretas son especialmente adecuadas para administración intravenosa, intramuscular, subcutánea e intraperitoneal. A este respecto, los medios acuosos estériles que pueden emplearse serán conocidos por los expertos en la técnica a la luz de la presente divulgación. Por ejemplo, una dosificación puede disolverse en 1 ml de solución isotónica de NaCl y añadirse a 1.000 ml de fluido de hipodermoclasia o inyectarse en el sitio de infusión propuesto, (véase por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences" 15ª Edición, páginas 1035-1038 y 1570-1580). Alguna variación en la dosificación se producirá necesariamente dependiendo de la afección del sujeto que se esté tratando. La persona responsable de la administración determinará, en cualquier caso, la dosis apropiada para el sujeto individual.

B. Administración Oral

50 En ciertas realizaciones, los compuestos activos pueden administrarse por vía oral. Esto se contempla para agentes que son generalmente resistentes, o se han vuelto resistentes a la proteólisis por las enzimas digestivas. Tales compuestos se contemplan para incluir todos aquellos compuestos, o fármacos, que están disponibles en forma de comprimido del fabricante y derivados y análogos de los mismos.

55 Para la administración oral, los compuestos activos se pueden administrar, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable o se pueden encerrar en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, o comprimirse en comprimidos, o incorporarse directamente con el alimento de la dieta. Para el fin de la administración terapéutica oral, los compuestos activos pueden incorporarse con excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 0,1 % de compuesto activo. El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede estar, de forma conveniente, entre aproximadamente 2 a aproximadamente un 60 % del peso de la unidad. La cantidad de compuestos activos en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada.

65 Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas, y similares pueden también contener los siguientes: se pueden añadir un aglutinante como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similares; un lubricante

tal como estearato de magnesio; o un agente aromatizante tal como menta piperita, aceite o aroma de gaulteria o de cereza. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido. Puede haber presentes otros diversos materiales como revestimientos o para, de otro modo, modificar la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar recubiertos con goma shellac, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante, metilo y propilparabenes como conservantes, un pigmento y un aromatizante, tal como sabor a cereza o a naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma unitaria de dosificación debe ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, los compuestos activos se pueden incorporar en la preparación de liberación sostenida y formulaciones.

Tras la formulación, los compuestos se administrarán de un modo compatible con la formulación de dosificación y una cantidad tal que sea terapéuticamente eficaz. Las formulaciones se administran fácilmente en varias formas de dosificación, tales como los descritos a continuación en los ejemplos específicos.

VI. Terapias

Uno de los principales retos en oncología hoy es el tratamiento eficaz de un determinado tumor. Los tumores son a menudo resistentes a las terapias tradicionales. Por lo tanto, una gran cantidad de esfuerzo está siendo dirigida a encontrar un tratamiento eficaz del cáncer. Una forma de lograr esto es mediante la combinación de nuevos fármacos con las terapias tradicionales. En el contexto de la presente invención, se contempla que las terapias que utilizan los compuestos podrían usarse en combinación con cirugía, quimioterapia, radioterapia, y / o una terapia génica.

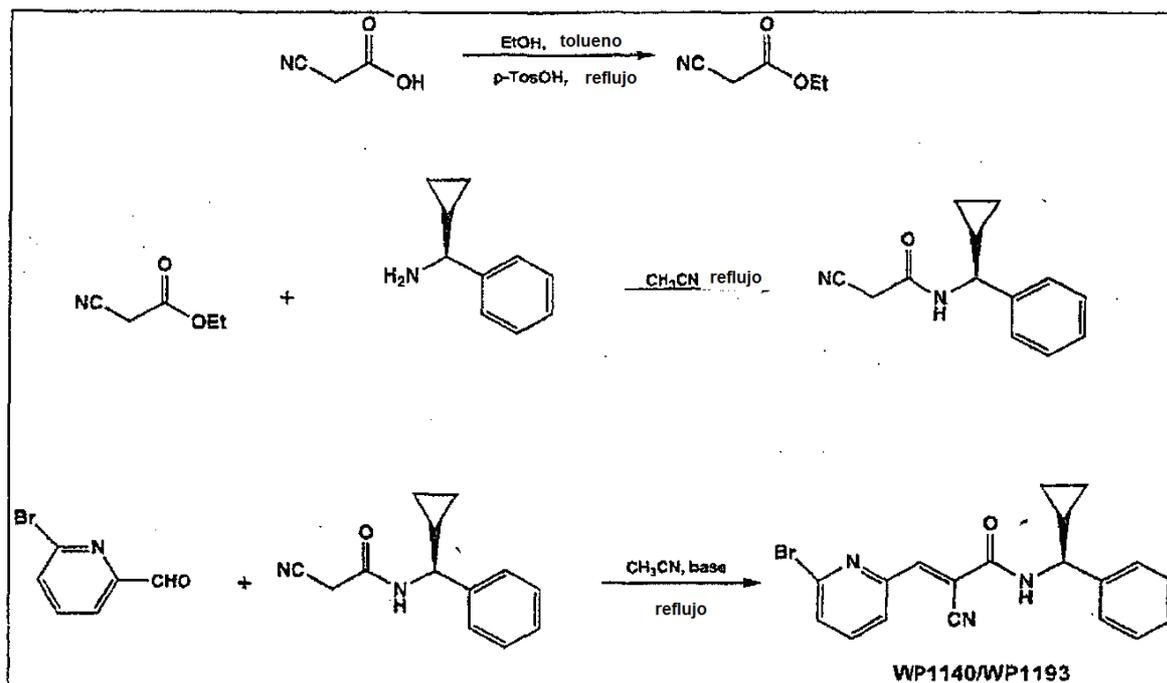
"Cantidades eficaces" o una "cantidad terapéuticamente relevante" son aquellas cantidades de un compuesto suficientes para producir un beneficio terapéutico (por ejemplo, eficaz para inhibir de forma reproducible la disminución, reducir, inhibir o de otro modo anular el crecimiento de una célula cancerosa). Una cantidad eficaz, en el contexto de tratamiento de un sujeto, es suficiente para producir un beneficio terapéutico. La expresión "beneficio terapéutico" como se usa en el presente documento se refiere a cualquier cosa que promueva o aumente el bienestar del sujeto con respecto al tratamiento médico de la enfermedad proliferativa celular del sujeto. Una lista no exhaustiva de ejemplos de esto incluye la extensión de la vida de los pacientes por cualquier período de tiempo; disminución o retraso en el desarrollo neoplásico de la enfermedad; disminución de la hiperproliferación; reducción en el crecimiento del tumor; retraso de metástasis; reducción en la tasa de proliferación de una célula cancerosa, célula tumoral, o cualquier otra célula hiperproliferativa; inducción de la apoptosis en cualquier célula tratada o en cualquier célula afectada por una célula tratada; y / o una disminución del dolor del sujeto que se puede atribuir a la afección del paciente.

Los ejemplos siguientes se han incluido para demostrar las formas de realización preferidas de la invención. Los expertos en la técnica deben apreciar que las técnicas divulgadas en los ejemplos siguientes representan técnicas descubiertas por el inventor para funcionar bien en la práctica de la invención y, por tanto, se puede considerar que constituyen modos preferidos para su práctica.

Ejemplo 1

Método general para la síntesis de los compuestos

El siguiente esquema muestra un método para la preparación de un análogo específico de ácido cafeico. Mediante el uso de análogos de los materiales de partida indicados, una persona experta en la técnica puede utilizar este método para hacer otros análogos de ácido cafeico.



Preparación de piridinas 2-metil-1-oxido-6-sustituidas.

- 5 A una solución del compuesto de piridina (10 mmol) en ácido acético glacial (6 ml) se añadió peróxido de hidrógeno (1 ml de 35 %, p / v, 10 mmol) y la mezcla se calentó a 70-80 °C con agitación durante 3 horas. Se añadió una alícuota adicional de 35 % (p/v) de H₂O₂ se añadió y la reacción se dejó continuar durante 9 horas a 70-80 °C. El volumen de la mezcla de reacción se redujo al vacío, se añadió agua (2 ml), la mezcla se concentró en vacío, y el residuo se hizo alcalino usando Na₂CO₃ seco. Se añadió cloroformo (5 ml), esta mezcla se dejó en reposo a 25 °C durante 5 min., y el Na₂CO₃ y NaOAc insolubles se eliminaron por filtración. El secado del filtrado (sulfato de sodio) y la eliminación del disolvente al vacío dieron el producto objetivo. El rendimiento depende del sustituyente en la posición 2 55 % a 85 %. Los productos se usaron en la siguiente etapa sin posterior purificación.

Método general para la preparación de piridinas 2- (acetoximetil)-6-sustituidas

- 15 Una solución de la 2-metil-1-óxido-3 sustituida piridina (6 mmol) en ácido acético anhídrido (4,32 g, 42 mmol, 4 ml) se calentó a reflujo durante 1 hora. Se añadió etanol (3 ml) a la mezcla de reacción, y la reacción se dejó continuar a reflujo durante 10 min. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo-agua vertido en agua (10 ml), y se neutralizó con NaHCO₃ acuoso al 10 %. La extracción con éter (2 x 25 ml), lavando el extracto con solución de salmuera (10 ml), secando de la fracción orgánica (sulfato de sodio), y la eliminación del disolvente en vacío dio un residuo. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos / acetato de etilo (70/30, v / v) como eluyente proporcionó el producto respectivo como un aceite, que se utilizó posteriormente para la preparación de las piridinas 2-hidroximetil-6.sustituidas.

Método general para la preparación de piridinas 2- hidroximetil-6-sustituidas.

- 25 Una mezcla de una piridina 2- (acetoximetil) -6-sustituida (5 mmol), NaOH 1 N (6 ml) y MeOH (12 ml) se agitó a 25 °C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se vertió en agua (30 ml). La extracción con acetato de etilo (2 x 50 ml), lavando el extracto de EtOAc con salmuera (10 ml), secando de la fracción de acetato de etilo (Na₂SO₄), y la eliminación del disolvente en vacío dio el residuo. La purificación del residuo mediante cromatografía en columna de gel de sílice usando hexanos / acetato de etilo (60/40, v / v) como eluyente proporcionó el producto respectivo como un aceite, que se utilizó posteriormente para la preparación de 6-sustituidas-2-piridinacarboxialdehídos.

Método general para la preparación de piridinas 2-piridinacarboxialdehídos-6-sustituidos.

- 35 Una solución de H₃PO₄ anhidro en DMSO (1,5 ml de 1,0 M) se añadió a una solución de la 6-sustituido-2-(hidroximetil)-piridina (3 mmol) y *N,N*-diclohexilcarbodiimida (1,86 g, 9 mmol) en DMSO (7 ml), y la reacción se dejó proceder con agitación a 25 °C durante 1,5 horas. La diciclohexilourea precipitado se filtró, el sólido filtrado se lavó con éter (15 ml), y el lavado con agua se extrajo con éter (2 x 30 ml). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con salmuera (10 ml), la fracción orgánica se secó (sulfato de sodio), y el disolvente se eliminó

a vacío. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna de gel de sílice utilizando éter / hexanos (40/60, v/v), como eluyente para proporcionar el producto respectivo.

Preparación del ligando: (S) -2-amino-3-metil-1,1-difenilbutan-1-ol

5 Una solución de bromuro de fenilmagnesio (3,0 M, 600 ml), 1,7 mol) en éter dietílico se agitó a 0 °C y se diluyó con THF (300 ml), seguido de adición en porciones de éster metílico de L-valina hidrocloreto (50 g, 0,298 mol) manteniendo la temperatura por debajo de 10 °C. Después de agitar durante 3 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió lentamente en una solución de cloruro de amonio enfriada con hielo. Se añadió éter dietílico (500 ml) y acetato de etilo (500 ml) a la mezcla. Después de la separación de las fases, la fase acuosa se volvió a extraer con éter terc-butilmetílico (1 l). Las fases orgánicas combinadas se agitaron a 0 °C y se acidificaron lentamente con ácido clorhídrico al 35 % (aproximadamente 40 ml) y agua. El precipitado de clorhidrato formado de ese modo se eliminó por filtración y se lavó con éter terc-butilmetílico. Después, la mezcla se suspendió en diclorometano (1 l) y agua (1 l) y se basificó a 0 °C con hidróxido de sodio al 35 % (aproximadamente 50 ml). Después de la separación de las fases, la fase acuosa se volvió a extraer con diclorometano (1 l). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con agua y después con salmuera, se secaron sobre sulfato magnésico y se concentraron. Después de la cristalización en éter iso-propílico se obtuvo (S)-2-amino-3-metil-1,1-difenilbutan-1-ol (61 g, 87 %).

Síntesis de aminas enantioméricas

20 Una solución de (S)- 2-amino-3-metil-1,1-difenilbutan-1-ol (47 mmol, 12 g) en THF (80 ml) se agitó a una temperatura inferior a 30 °C seguido de la lenta adición de una solución de borano-tetrahidrofurano (1 M, 95 ml). La temperatura se dejó subir a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla de reacción se agitó después 0 °C y se añadió la solución de *anti*-ciclopropil(fenil)metamina-benciloxima pura (19 mmol, 5 g), en THF (10 ml). Después de agitar la mezcla durante 20 horas a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se trató con ácido clorhídrico (2 N, 100 ml). La mezcla se agitó durante 16 horas, después se basificó a 0 °C mediante la adición de hidróxido de sodio al 35 % (100 ml) seguido de extracción con acetato de etilo. El extracto se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de sodio y se evaporó hasta sequedad. La amina se purificó mediante CL (sistema de purificación BIOTAGE SP1), usando cloroformo: Metanol (gradiente hasta 25 % de metanol) para dar 2,1 g de (S)-ciclopropil(fenil)metanamina, rendimiento del 72 %.

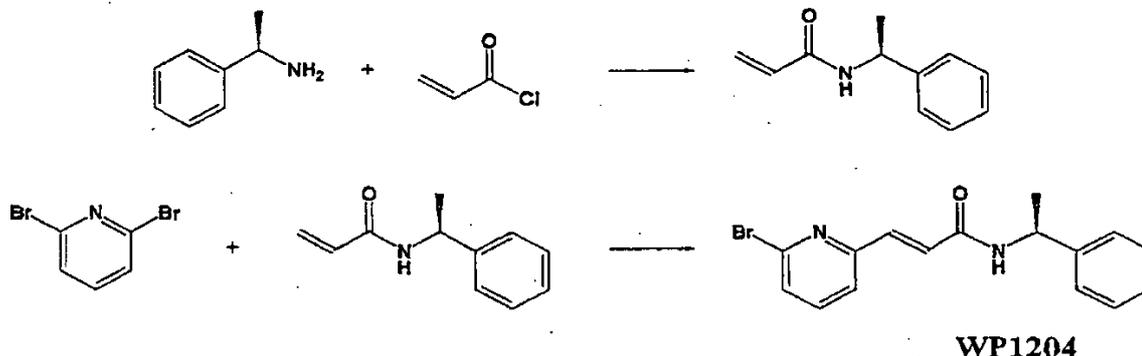
Preparación de cianoacetato de etilo

35 La mezcla de ácido cianoacético (1 mmol), alcohol etílico (1 ml) y ácido p-toluenosulfónico (0,1 mmol) se sometió a reflujo con tolueno (20 ml) durante 12 horas. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado, después con agua hasta hacerse neutra. La solución orgánica se secó sobre sulfato de sodio. Se eliminaron el agente de secado y los disolventes, y el éster bruto se destiló a presión reducida a 97-98 °C / 21,3 horas. Pa (16 mmHg). Rendimiento 72 %.

Preparación de M-(fenilalquil)cinnamidas (método general)

45 Se preparó la mezcla de (S) -ciclopropil(fenil)metanamina (4,12 g, 28 mmol) y cianoacetato de etilo (9,4 g, 84 mmol) en tolueno (10 ml) y se agitó a reflujo durante 4 horas. La progresión de la reacción se monitorizó mediante el método de TLC. Una vez finalizada la reacción, el disolvente se evaporó hasta sequedad. El producto se purificó mediante CL (sistema de purificación Biotage SP1) para dar 4,08 g (68 %) de *N*-((S)-ciclopropil(fenil)metil)-2-isocianoacetamida como intermedio.

50 Se preparó una mezcla de *N*-((S)-ciclopropil(fenil)metil)-2-isocianoacetamida (1 mmol), 6-sustituida-2-piridincarboxialdehído (1 mmol), y piperidina (catalítica, 1 gota) en acetonitrilo (50 ml) y se sometió a reflujo durante 24 horas. El disolvente se evaporó hasta sequedad y el producto se purificó mediante CL (sistema de purificación Biotage SP1) para dar WP1140 (WP1193) como un polvo blanco (50 %).

Síntesis de WP1204 (compuesto de referencia)**5 Síntesis de *N*-((*S*)-1-feniletíl)acrilamida**

La *S*-(á)-metilbencilamina (6 ml) se disolvió en diclorometano seco (10 ml), se enfrió hasta 0 °C y después se añadió, gota a gota, el cloruro de acrilóilo (4 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 minutos, después se evaporó el disolvente hasta sequedad. El producto en bruto se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos, hexanos: acetato de etilo a 9: 1 para dar con un buen rendimiento un *N*-((*S*)-1-feniletíl)acrilamida pura.

Síntesis de (*E*)-3-(6-bromopiridin-2-il)-*N*-((*S*)-1-feniletíl)acrilamida

A la solución de trifenilfosfina (0,496 mmol) en DMF (10 ml), se añadió acetato de paladio (0,245 mmol) a temperatura ambiente en atmósfera de argón. La mezcla se agitó durante 5 minutos, después se añadió 2,6-dibromopiridina (12,7 mmol) seguido de *N*-((*S*)-1-fenil etil)acrilamida (14,0 mmol) y trietilamina (35,9 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 140 °C durante 7 horas. La mayoría del disolvente se eliminó a presión reducida. Se añadió HCl diluido y el producto se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron, se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio. El agente de secado y el disolvente se eliminaron y el producto se purificó mediante cromatografía en columna usando hexanos y hexanos: acetato de etilo 2:1 como eluyentes, para dar el producto puro con un buen rendimiento.

Ejemplo 2**Desplazamientos químicos de RMN de compuestos seleccionados**

Los compuestos siguientes se prepararon de acuerdo con el procedimiento indicado en lo que antecede.

30 WP1193

(*E*)-3-(6-bromopiridin-2-il)-2-ciano-*N*-((*S*)-ciclopropil(fenil)metil)acrilamida

35 RMN de ¹H (CDCl₃, δ) ppm: 8,22 (s, 1H, H-3), 7,68 (dd, 1H, J = 8,9 Hz, J = 6,3 Hz, H-4'), 7,60 (d, 1H, J = 6,3 Hz, H-5'), 7,59 (d, 1H, J = 8,5 Hz, H-3'), 7,43 - 7,28 (m, 5H, fenilo), 7,02 (d, 1H, J = 7,5 Hz, NH), 4,53 (dd, 1H, J = J = 8,5 Hz, H-1''), 1,37 - 1,23 (m, 1H, H-2''), 0,74 - 0,64 (m, 2H, CH₂-ciclopropilo), 0,55 - 0,42 (m, 2H, CH₂-ciclopropilo)

WP1163

40 (*E*)-3-(6-bromopiridin-2-il)-2-ciano-*N*-((*R*)-ciclopropil(fenil)metil)acrilamida

RMN de ¹H (CDCl₃, δ) ppm: 8,19 (s, 1H, H-3), 7,66 (dd, 1H, J = 9,0 Hz, J = 6,4 Hz, H-4'), 7,575 (d, 1H, J = 6,4 Hz, H-5'), 7,57 (d, 1H, J = 9,0 Hz, H-3'), 7,41 - 7,26 (m, 5H, fenilo), 7,01 (d, 1H, J = 7,5 Hz, NH), 4,50 (dd, 1H, J = J = 8,3 Hz, H-1''), 1,35 - 1,23 (m, 1H, H-2''), 0,72 - 0,62 (m, 2H, CH₂-ciclopropilo), 0,54 - 0,40 (m, 2H, CH₂-ciclopropilo)

45

WP1164**(*E*)-3-(6-bromopiridin-2-il)-2-ciano-*N*-((*S*)-ciclobutil(fenil)metil)acrilamida**

50 RMN de ¹H (CDCl₃, δ) ppm: 8,18 (s, 1H, H-3), 7,65 (dd, 1H, J = J = 7,5 Hz, H-4'), 7,57 (d, 1H, J = 7,5 Hz, H-5'), 7,56 (d, 1H, J = 7,5 Hz, H-3'), 7,36 - 7,24 (m, 5H, fenilo), 6,74 (d, 1H, J = 8,0 Hz, NH), 5,05 (dd, 1H, J = J = 9,0 Hz, H-1''), 2,78 (dd, 1H, J = J = 9,0 Hz, H-2''), 2,16 - 1,75 (m, 6H, CH₂ de ciclobutilo)

WP1166*(E)-3-(6-bromopiridin-2-il)-2-ciano-N-((S)-ciclohexil(fenil)metil)acrilamida*

5 RMN de ¹H (CDCl₃, δ) ppm: 8,19 (s, 1H, H-3), 7,68 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 7,3 Hz, H-4'), 7,59 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 1,1 Hz, H-5'), 7,58 (dd, 1H, J = 7,3 Hz, J = 1,1 Hz, H-3'), 7,40 - 7,29 (m, 5H, fenilo), 6,90 (d, 1H, J = 9,2 Hz, NH), 4,87 (dd, 1H, J = J = 8,5 Hz, H-1"), 1,93 - 0,9 (m, 10 H, H-ciclohexilo),

WP1225

10 *(E)-3-(6-cloropiridin-2-il)-2-ciano-N-((R)-ciclopropil(fenil)metil)acrilamida*

RMN de ¹H (CDCl₃, δ) ppm: 8,25 (s, 1H, H-3), 7,79 (dd, 1H, J = J = 7,9 Hz, H-4'), 7,57 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H-5'), 7,45 (d, 1H, J = 7,9 Hz, H-3'), 7,43 - 7,31 (m, 5H, fenilo), 7,0 (d, 1H, J = 7,5 Hz, NH), 4,54 (dd, 1H, J = J = 8,5 Hz, H-1"), 1,37 - 1,26 (m, 1H, H-2"), 0,75 - 0,65 (m, 2H, CH₂-ciclopropilo), 0,58 - 0,44 (m, 2H, CH₂-ciclopropilo)

WP1246

20 *Acetato de (6-((E)-2-((S)-ciclopropil(fenil)metilcarbamoil)-2-cianovinil)piridin-2-il)metilo*

RMN de ¹H (CDCl₃, δ) ppm: 8,28 (s, 1H, H-3); 7,83 (dd, 1H, J = J = 7,8 Hz, H-4'), 7,52 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-5'), 7,45 (d, 1H, J = 7,8 Hz, H-3'), 7,43 - 7,29 (m, 5H, fenilo), 7,02 (d, 1H, J = 7,7 Hz, NH), 5,34 (s, 2H, CH₂Ac), 4,53 (dd, 1H, J = J = 8,4 Hz, H-1"), 2,22 (s, 3H, Ac), 1,37 - 1,26 (m, 1H, H-2"), 0,71 - 0,67 (m, 2H, CH₂-ciclopropilo), 0,53 - 0,45 (m, 2H, CH₂-ciclopropilo)

WP1267

25 *(E)-3-(6-bromopiridin-2-il)-2-ciano-N-((R)-ciclobutil(fenil)metil)acrilamida*

30 RMN de ¹H (CDCl₃, δ) ppm: 8,20 (s, 1H, H-3), 7,68 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 7,1 Hz, H-4'), 7,59 (dd, 1H, J = 8,0 Hz, J = 1,0 Hz, H-5'), 7,58 (d, 1H, J = 7,5 Hz, J = 1,0 Hz, H-3'), 7,38 - 7,26 (m, 5H, fenilo), 6,75 (d, 1H, J = 8,5 Hz, NH), 5,08 (dd, 1H, J = J = 9,8 Hz, H-1"), 2,85 - 2,76 (m, 1H, H-2"), 2,16 - 1,78 (m, 6H, CH₂ de ciclobutilo)

WP1272

35 *(E)-2-ciano-N-((S)-ciclopropil(fenil)metil)-3-(2-fluoropiridin-3-il)acrilamida*

RMN de ¹H (CDCl₃, δ) ppm: 8,63 (ddd, 1H, J = 9,4 Hz, J = 7,9 Hz, J = 1,5 Hz, H-6'), 8,51 (s, 1H, H-3), 8,37 (m, 1H, H-4'), 7,41 - 7,27 (m, 6H, H-5' and fenilo), 6,77 (d, 1H, J = 7,1 Hz, NH), 4,51 (dd, 1H, J = J = 8,3 Hz, H-1"), 1,35 - 1,23 (m, 1H, H-2"), 0,73 - 0,41 (m, 4H, CH₂, de ciclopropilo)

WP1282

45 *(E)-3-(6-bromopiridin-2-il)-2-ciano-N-((R)-ciclopentil(fenil)metil)acrilamida*

RMN de ¹H (CDCl₃, δ) ppm: 8,16 (s, 1H, H-3), 7,65 (dd, 1H, J = J = 8,0 Hz, H-4'), 7,58 (d, 1H, J = 8,0 Hz, H-5'), 7,55 (d, 1H, J = 8,00 Hz, H-3'), 7,36 - 7,28 (m, 5H, fenilo), 6,09 (d, 1H, J = 8,0 Hz, NH), 4,86 (dt, 1H, J = J = 9,5 Hz, H-1"), 2,37 (ddd, 1H, J = J = 10,2 Hz, J = 5,1 Hz, H-2"), 1,92 - 1,18 (m, 8H, CH₂ de ciclopentilo)

Ejemplo 3**Métodos de ensayo generales****Cultivos celulares**

55 Las líneas celulares de glioblastoma U87 y de cáncer pancreático AsPc-1, Panc-1, Colo357-FG y Colo357-L3.6 se mantuvieron en DMEM con 10 % de suero bovino fetal (FBS), 100 microg/ml de estreptomycin y 100 UI/l de penicilina en 5 % de CO₂ a 37 °C.

60 Las líneas de células tumorales se mantuvieron en DMEM con 10 % de suero bovino fetal (FBS), 100 microg/ml de estreptomycin y 100 UI/l de penicilina en 5 % de CO₂ a 37 °C.

AsPc-1: Una línea celular de tumor pancreático humano establecido a partir de la ascitis de un paciente con adenocarcinoma de la cabeza del páncreas confirmado histológicamente. Véase Chen *et al.* (1982).

65

Panc-1: Una línea de células epitelioides iniciada a partir de un carcinoma pancreático humano de origen celular ductal. Véase Lieber *et al.* (1975).

5 Colo357 se obtuvo de una metástasis de un adenocarcinoma de páncreas. Véase Morgan *et al.* (1980).

Colo357-FG y Colo357-L3: Colo357-FG, una variante de rápido crecimiento produjo metástasis en los ganglios linfáticos regionales en el 58 % de los ratones atímicos después de la implantación subcutánea y el crecimiento. También produjo metástasis hepática en el 64 % y metástasis pulmonar en el 43 % de los ratones atímicos después de la implantación intraesplénica de células tumorales. Véase Vezeridis *et al.* (1990).

10 Colo357-L3.5 establecida mediante pases secuenciales de una línea celular de cáncer pancreático humano a través del hígado de ratón atímico. Véase Vezeridis *et al.* (1992).

15 Se usaron líneas de células tumorales de melanoma humano WM793 de diferentes etapas de la progresión y sus análisis biológicos y moleculares. Véase Satyamoorthy *et al.* (1997).

Ensayo de citotoxicidad

20 Para los ensayos de citotoxicidad, se sembraron 1.500 células tumorales en placas de cultivo tisular de 96 pocillos de fondo plano en medio completo. Después de 20 horas se añadió medio fresco que contenía diferentes concentraciones de WP 1066. El número de células se contó después de 72 horas mediante el uso de ensayo MTS (kit de ensayo de proliferación celular no radiactivo Promega CellTiter AQ, Madison, WI, EE.UU.) mediante la medición de la absorbancia a 490 nm con un lector de placas de 96 pocillos. Los datos se presentan como la inhibición relativa de la proliferación más SD de ocho mediciones. El número de células en presencia de DMSO se tomó como 100 %.

Ensayo de apoptosis

25 30 6×10^5 células de cáncer pancreático cultivadas se sembraron en placas de 100 mm durante 24 horas antes del tratamiento. Tras el tratamiento con diferentes tiempos y concentraciones de células WP1066 o en DMSO (disolvente) se tiñeron con anexina V-FITC. La fluorescencia se cuantificó en un FACScan de Becton Dickinson (San Jose, CA) para al menos 10.000 acontecimientos.

Análisis de transferencia de tipo Western

35 Las células de cáncer pancreático cultivadas tratadas con diferentes tiempos y concentraciones de los compuestos WP o DMSO (disolvente) se lisaron en tampón de lisis y cantidades iguales de los extractos de proteínas se fraccionaron mediante electroforesis en gel de poliacrilamida dodecil sulfato sódico y se transfirieron a membranas Hybond-P. Las membranas se inmunotransfirieron usando anticuerpos STAT3 fosfo-específico, STAT3 total, Bcl-XL, survivina, PARP, caspasa-8 y GADPH. Los anticuerpos primarios se visualizaron con anticuerpos conjugados con peroxidasa de cabra anti-conejo o anti-ratón utilizando un sistema de quimioluminiscencia potenciada (ECF) y un Molecular Dynamics Storin PhosphorImager.

40 Todas las composiciones divulgadas y reivindicadas en el presente documento se pueden realizar y ejecutar sin experimentación indebida a la luz de la presente divulgación.

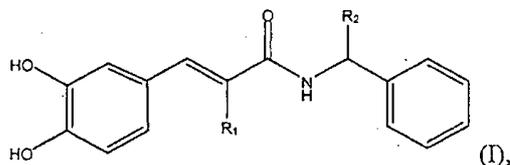
Referencias

- 45 50 55 60 65
- Patente de Estados Unidos 6.433.018
 - Patente de Estados Unidos 6.420.338
 - Patente de Estados Unidos 6.426.366
 - Arbel *et al.*, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 188(5):1283-90, 2003.
 - Bharti *et al.*, *J. Immunol.*, 171(7):3863-3871, 2003.
 - Burdelya *et al.*, *Mol. Cancer Ther.*, 1(11):893-9, 2002.
 - Catlett-Falcone *et al.*, *Immunity*, 10(1):105-15, 1999.
 - Chen *et al.*, *In Vitro*, 18(1):24-34, 1982.
 - Constantin *et al.*, *Eur. J. Immunol.*, 28(11):3523-9, 1998.
 - Hallek *et al.*, *Blood*, 91(1):3-21, 1998.
 - Hideshima *et al.*, *J. Biol. Chem.*, 277(19):16639-47, 2002.
 - Iwamarul *et al.*, *Oncogene*, 1-10, 2006.
 - Jernberg-Wiklund *et al.*, *Int. J. Cancer*, 51(1):116-23, 1992.
 - Kerr *et al.*, *FEBS Lett.*, 546(1):1-5, 2003.
 - Kuehl *et al.*, *Curr. Top Microbiol. Immunol.*, 224:277-82, 1997.
 - Lieber *et al.*, *Int. J. Cancer*, 15(5):741-747, 1975.
 - Meydan *et al.*, *Nature*, 379(6566):645-8, 1996.
 - Morgan *et al.*, *Int. J. Cancer*, 25(5):591-598, 1980.
 - Remington's *Pharmaceutical Sciences* 15ª Edición, páginas 1035-1038 y 1570-1580.

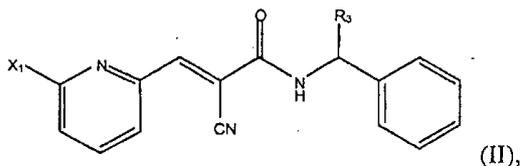
- Satyamoorthy et al., *Melanoma Res.*, 7 (Supl. 2):S35-S42, 1997. Alas y Bonavida, *Clin. Cancer Res.*, 9(1):316-26, 2003.
- Selvanayagam et al., *Blood*, 71(1):30-5, 1988.
- Verma et al., *Cancer Metastasis Rev.*, 22(4):423-34, 2003.
- 5 Vezeridis et al., *Cancer*, 69(8):2060-2063, 1992.
- Vezeridis et al., *J. Surg. Res.*, 48(1):51-55, 1.990.
- Wermuth y Stahl, In: *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use-A Handbook*, Verlas Helvetica Chimica Acta, 2002.
- World Health Organization grades II-IV, Kleihues et al. (Eds.), 2002.
- 10 Yu y Jove, *Nature Rev. Cancer*, 4(2):97-105, 2004.

REIVINDICACIONES

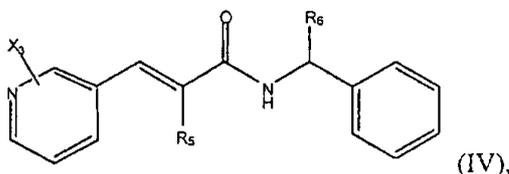
1. Un compuesto seleccionado del grupo constituido por:



5 en la que R₁ es -H o ciano y R₂ es cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con heteroátomo;

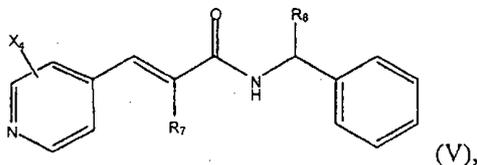


en la que X₁ es halo y R₃ es cicloalquilo C₃-C₇ sustituido con heteroátomo;



10 en la que:

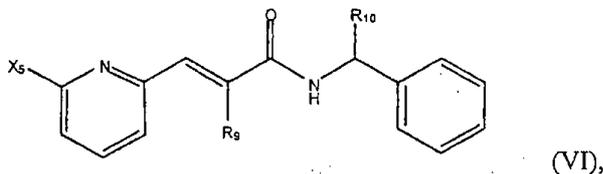
X₃ es halo o alquilo C₁-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀ sustituidos con heteroátomo o no sustituidos con heteroátomo,
R₅ es -H o ciano, y
R₆ es cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido con heteroátomo;



15

en la que:

20 X₄ es halo o es alquilo C₁-C₁₀ o alcoxi C₁-C₁₀ sustituidos con heteroátomo o no sustituidos con heteroátomo,
R₇ es -H o ciano, y
R₈ es cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido con heteroátomo;



en la que:

25 X₅ es alquilo C₁-C₁₀ sustituido con heteroátomo o no sustituido con heteroátomo,
R₉ es -H o ciano, y
R₁₀ es cicloalquilo C₃-C₇ no sustituido con heteroátomo;

30

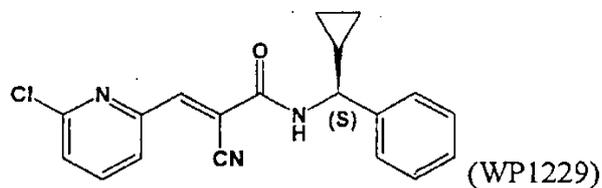
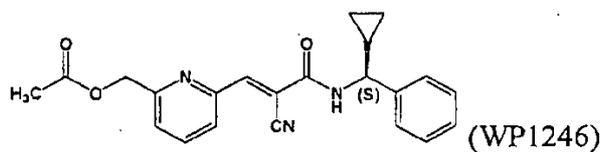
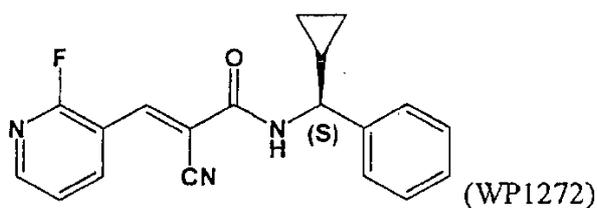
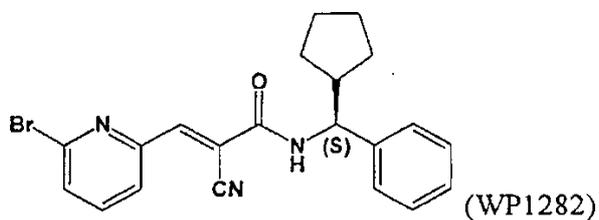
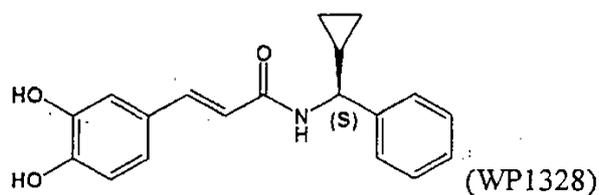
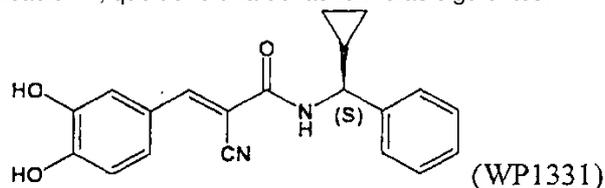
y una sal o un tautómero farmacéuticamente aceptables del mismo.

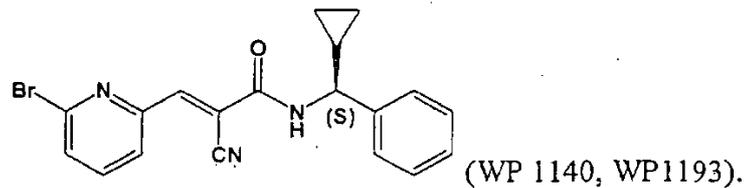
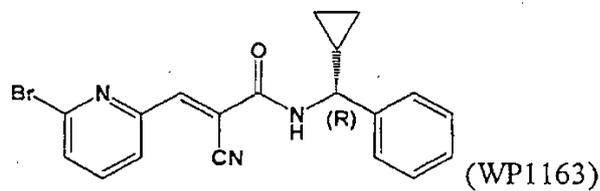
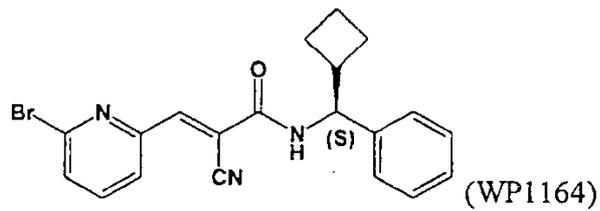
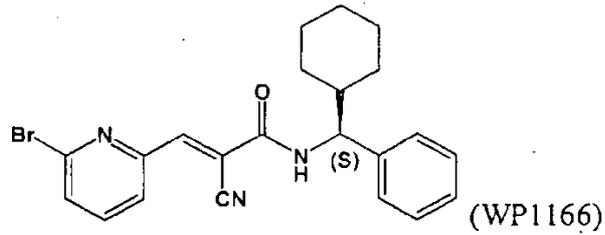
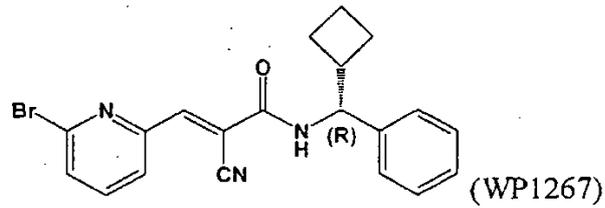
2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₂ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

35

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₃ se selecciona del grupo que consiste en ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X₁ se selecciona del grupo que consiste en -F, -Cl, -Br y -I.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X₃ o X₄ se seleccionan del grupo que consiste en metoxi, -F, -Cl, -Br y -I.
- 5 6. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R₆ o R₈ es ciclopropilo.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en el que X₅ se selecciona de un grupo que consiste en metilo y acetoximetilo.
- 10 8. El compuesto de la reivindicación 1, que tiene una de las fórmulas siguientes:





5 9. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 para su uso en el tratamiento de una enfermedad proliferativa celular, en donde el uso comprende administrar a un sujeto una cantidad del compuesto eficaz para tratar la enfermedad proliferativa celular.

10. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el sujeto es un mamífero.

10 11. El compuesto de la reivindicación 10, en donde el mamífero es un ser humano.

12. El compuesto de la reivindicación 9, en donde el compuesto está comprendido en un excipiente, un diluyente o un vehículo farmacéuticamente aceptables.

15 13. El compuesto de la reivindicación 9, en donde la enfermedad proliferativa celular es cáncer.

14. El compuesto de la reivindicación 13, en donde el cáncer es melanoma, de pulmón de células no pequeñas, de pulmón microcítico, de pulmón, hepatocarcinoma, retinoblastoma, astrocitoma, glioblastoma, leucemia, de sangre, de cerebro, de piel, ocular, de lengua, de encías, neuroblastoma, de cabeza, de cuello, de pecho, pancreático, renal, óseo, testicular, de ovarios mesotelioma, cervical, gastrointestinal, linfoma, de colon o de la vejiga.

5

15. El compuesto de la reivindicación 9, en donde la enfermedad proliferativa celular es artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, osteoartritis, leiomiomas, adenomas, lipomas, hemangiomas, fibromas, oclusión vascular, reestenosis, arteroesclerosis, una lesión pre-neoplásica, carcinoma in situ, leucoplasia vellosa oral o psoriasis.

10

**Inhibición de STAT3 activado constitutivamente en células
Colo357-FG con WP1066 y WP1193**

Día 1

**C 1193 1066
5 μ M 10 μ M**

pSTAT3



STAT3



Proporción pSTAT3/STAT3

0,47 0,18 0,09

FIG. 1

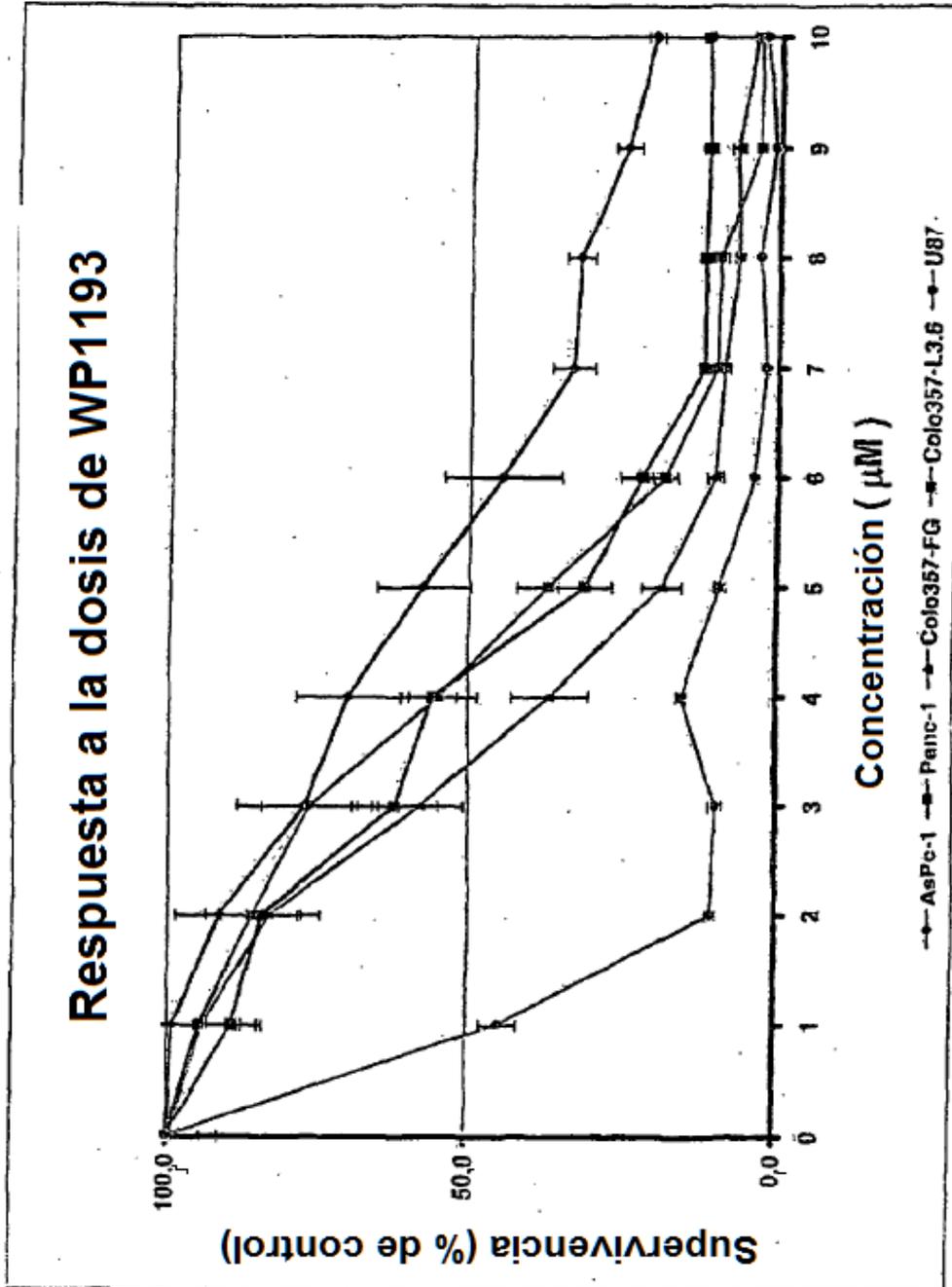


FIG. 2

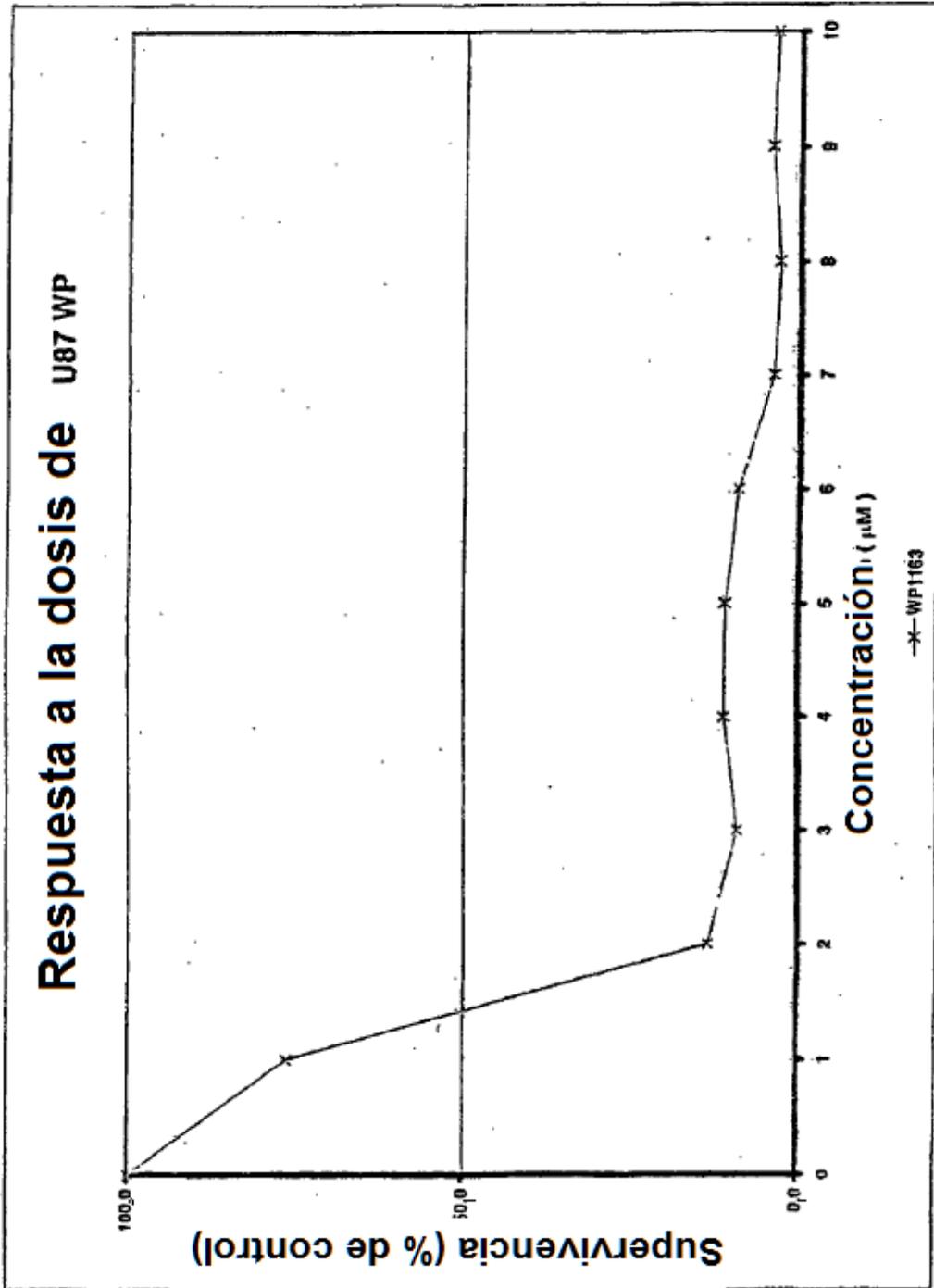


FIG. 3

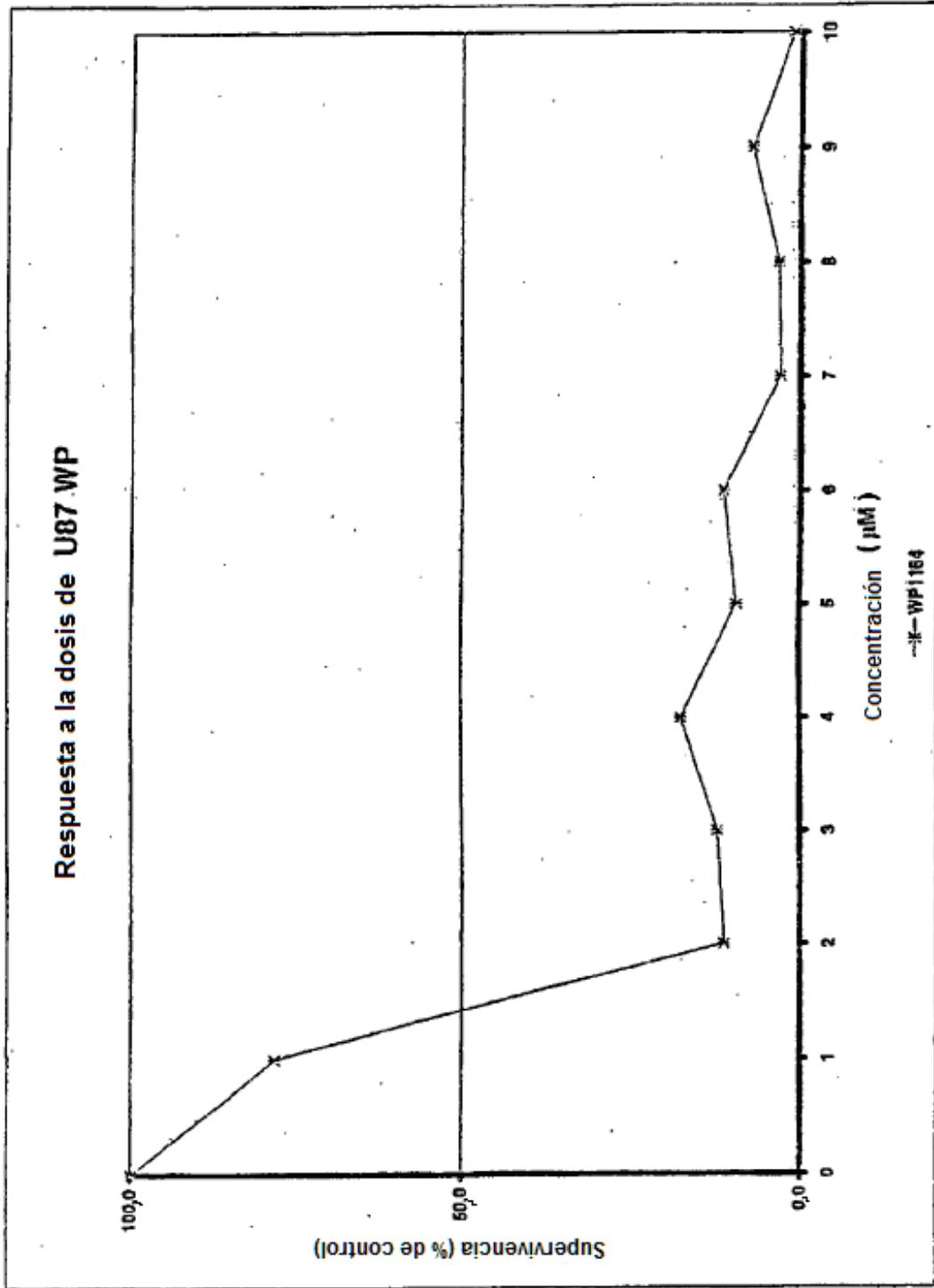


FIG. 4

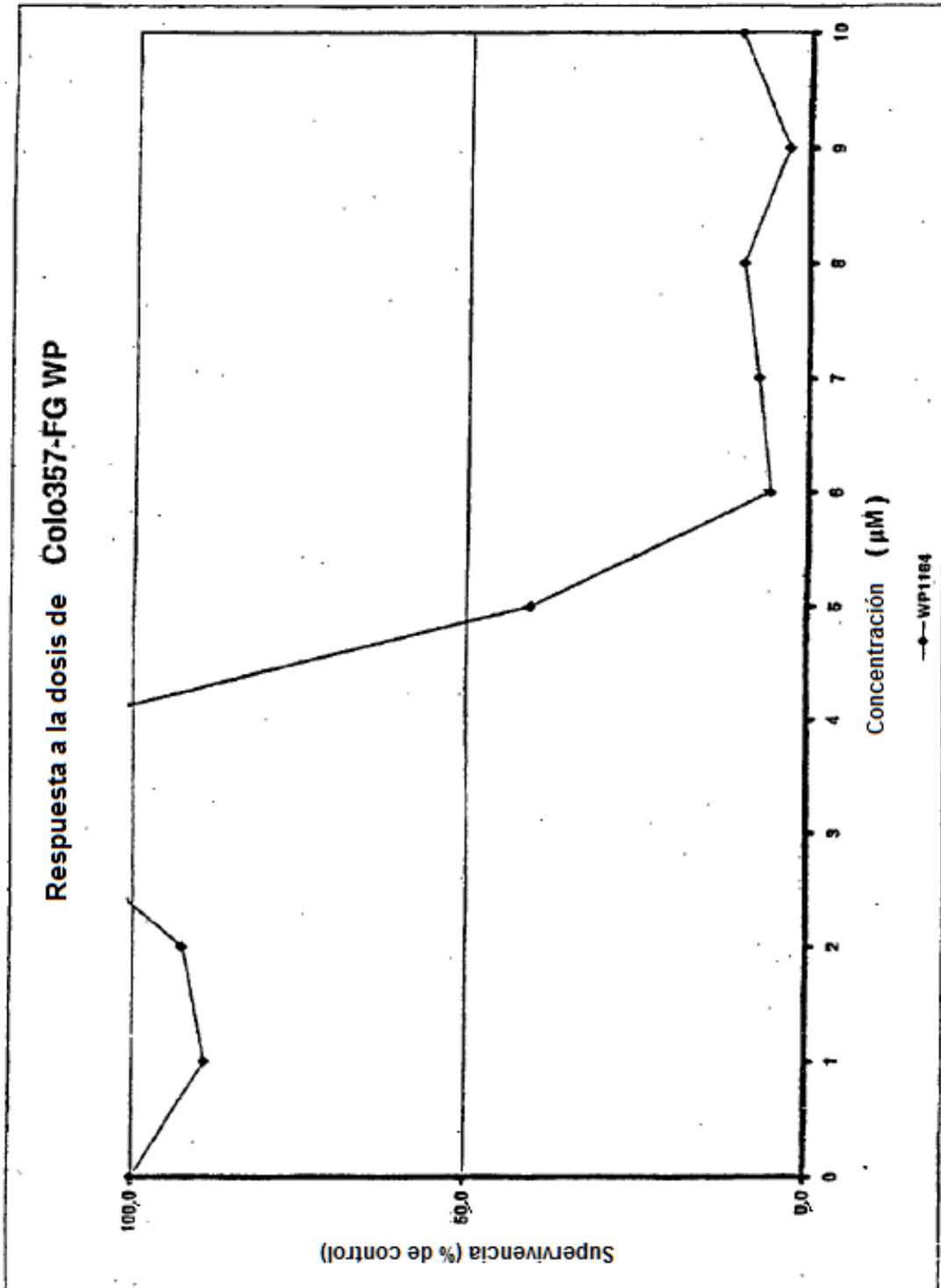


FIG. 5

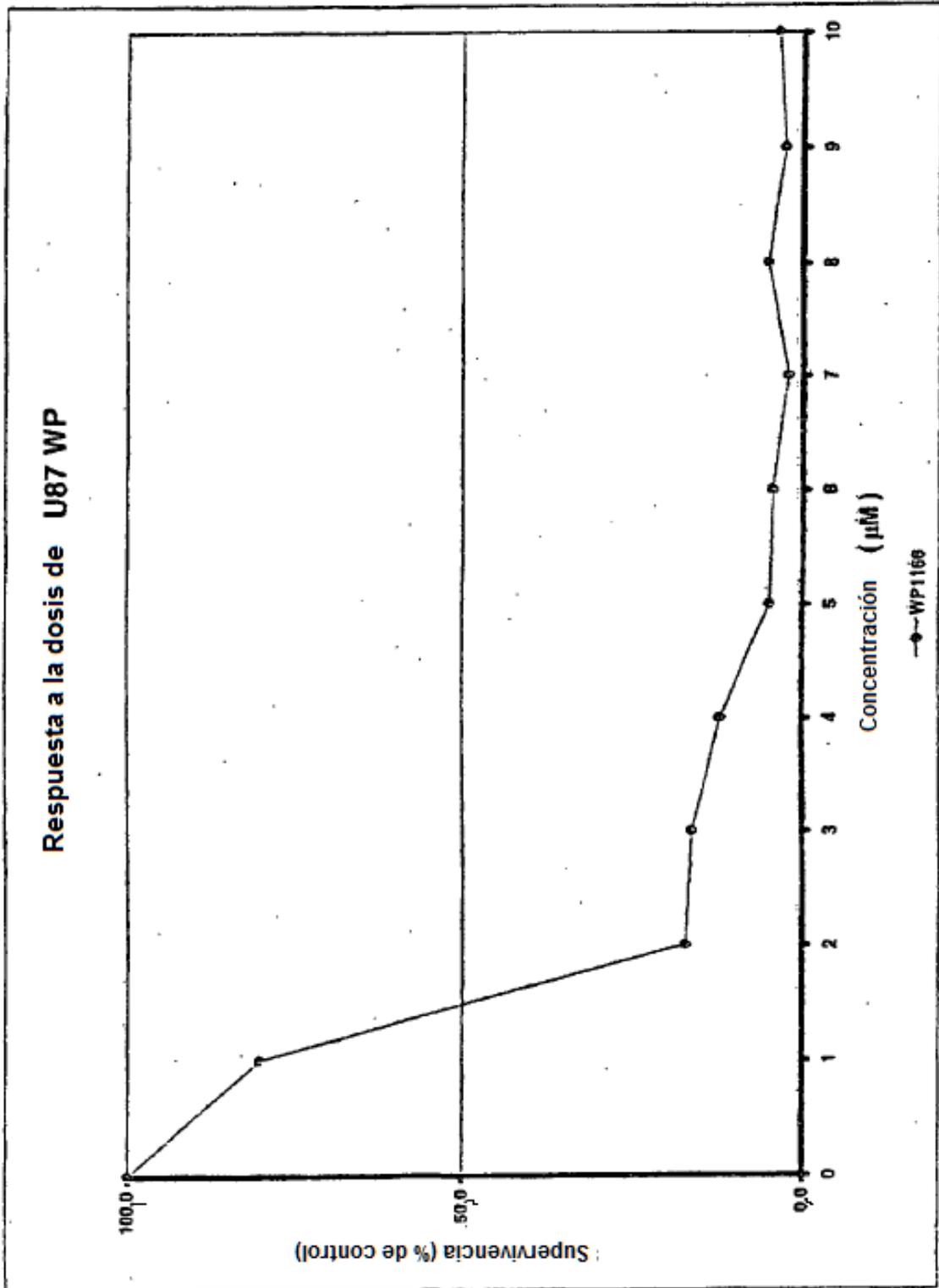


FIG. 6

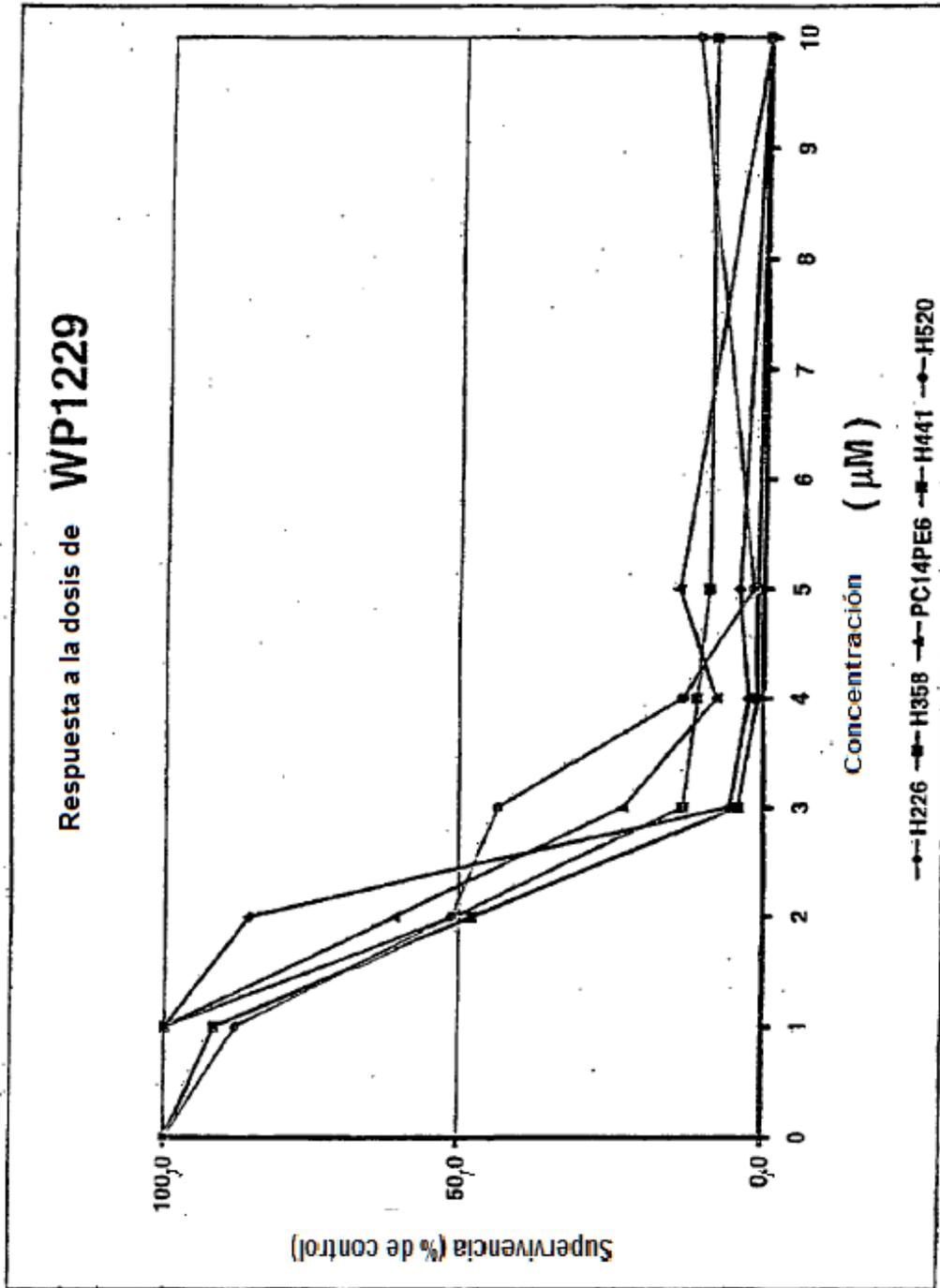


FIG. 7

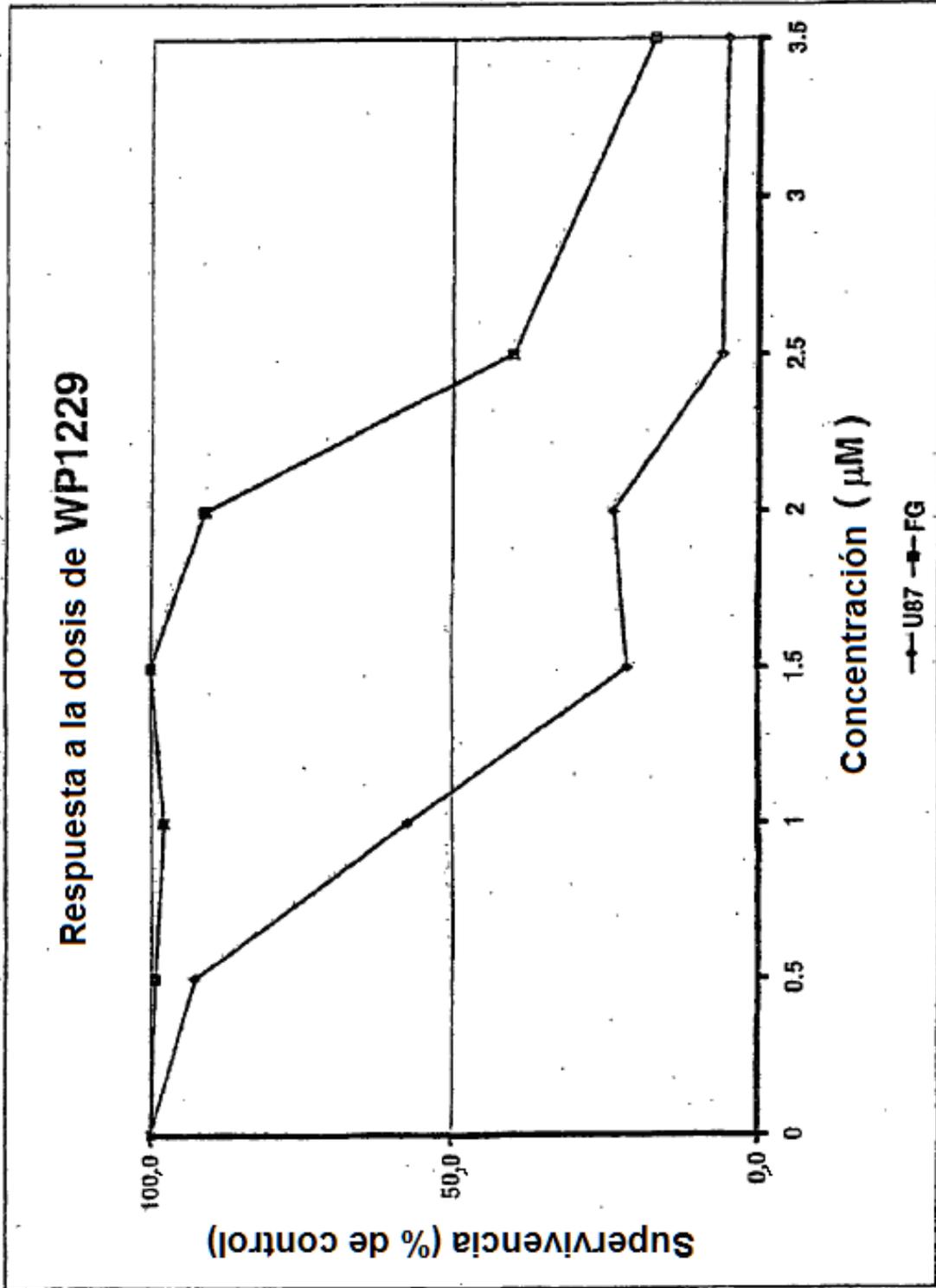


FIG. 8

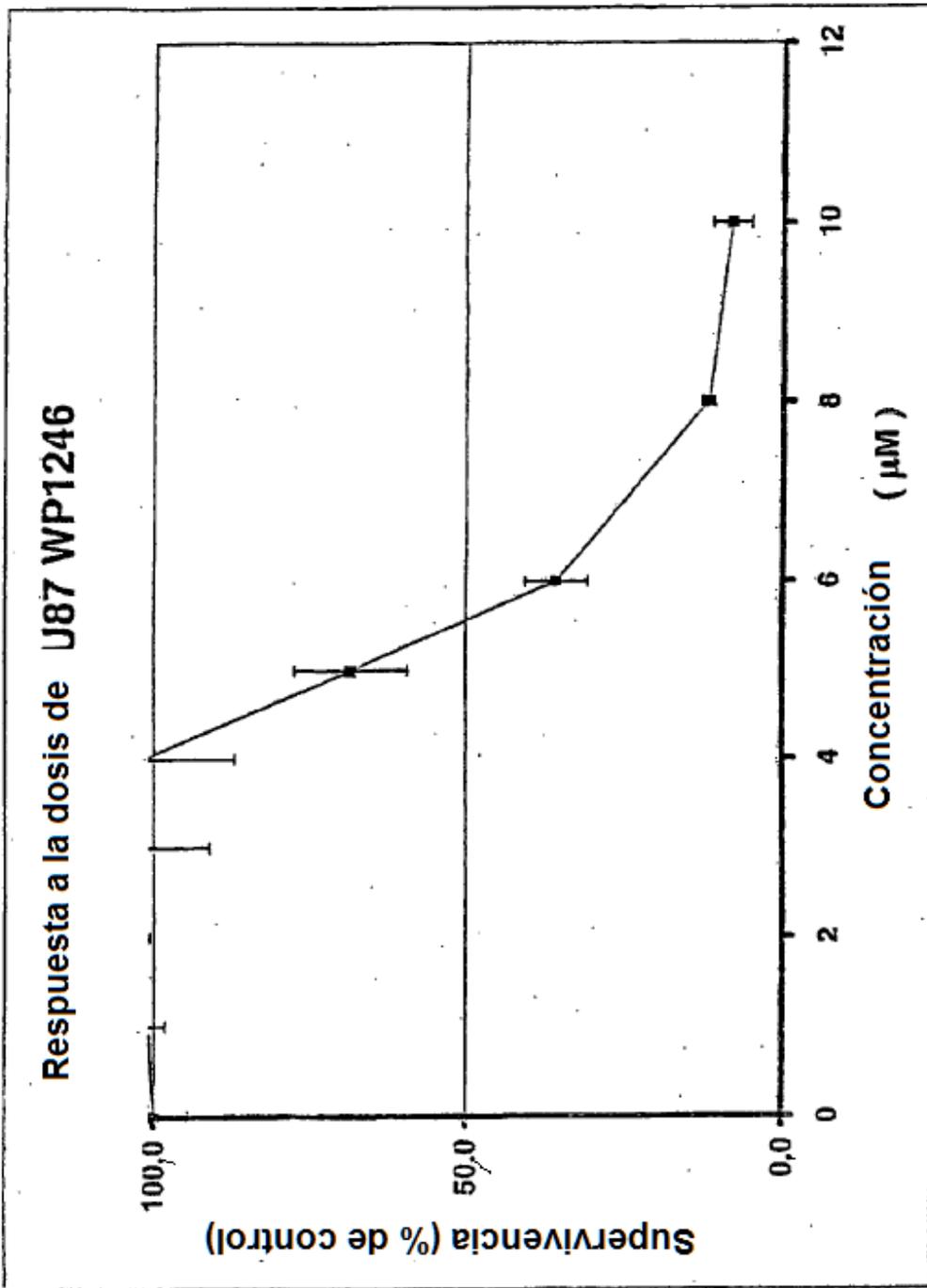


FIG. 3

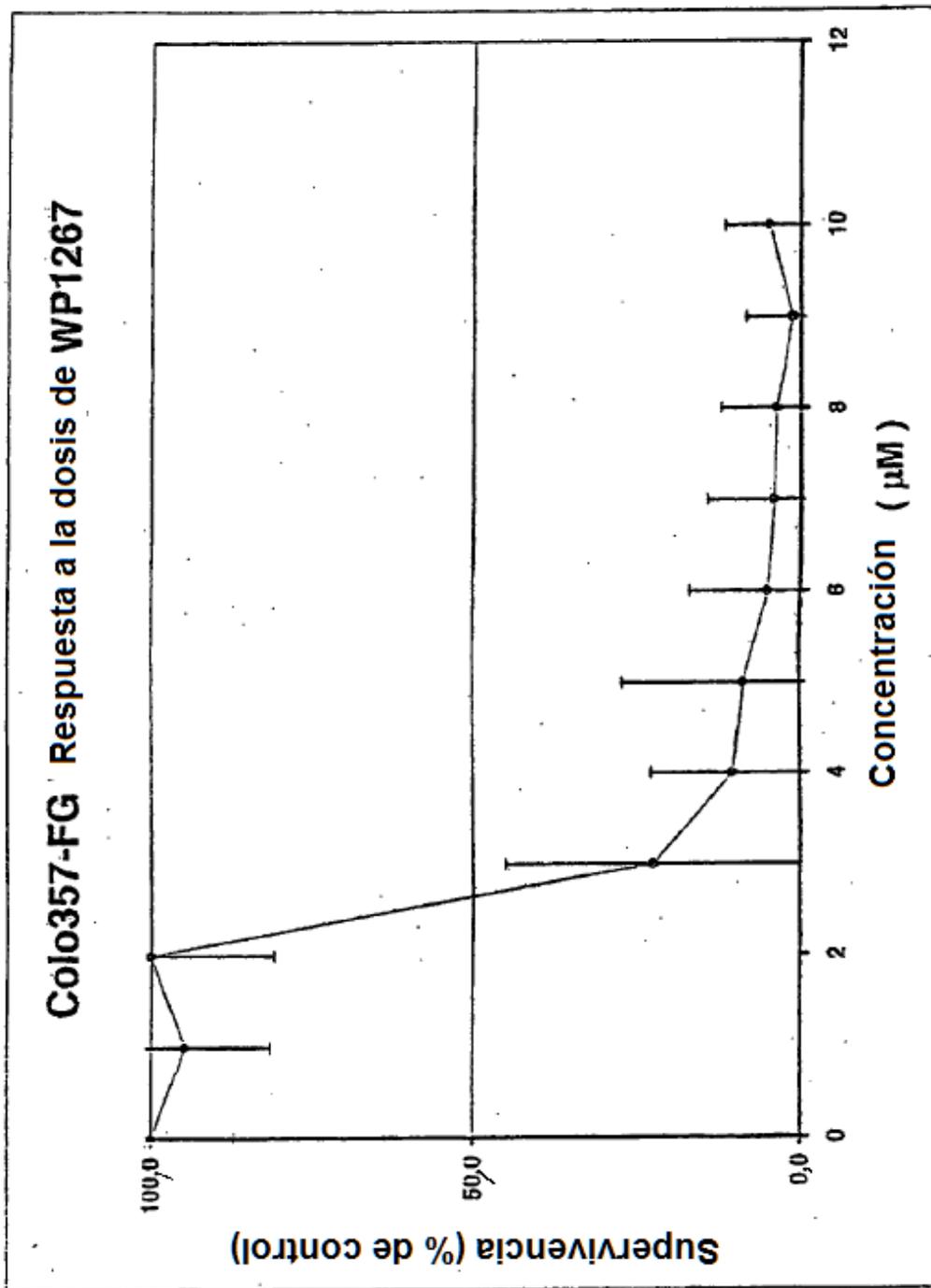


FIG. 10

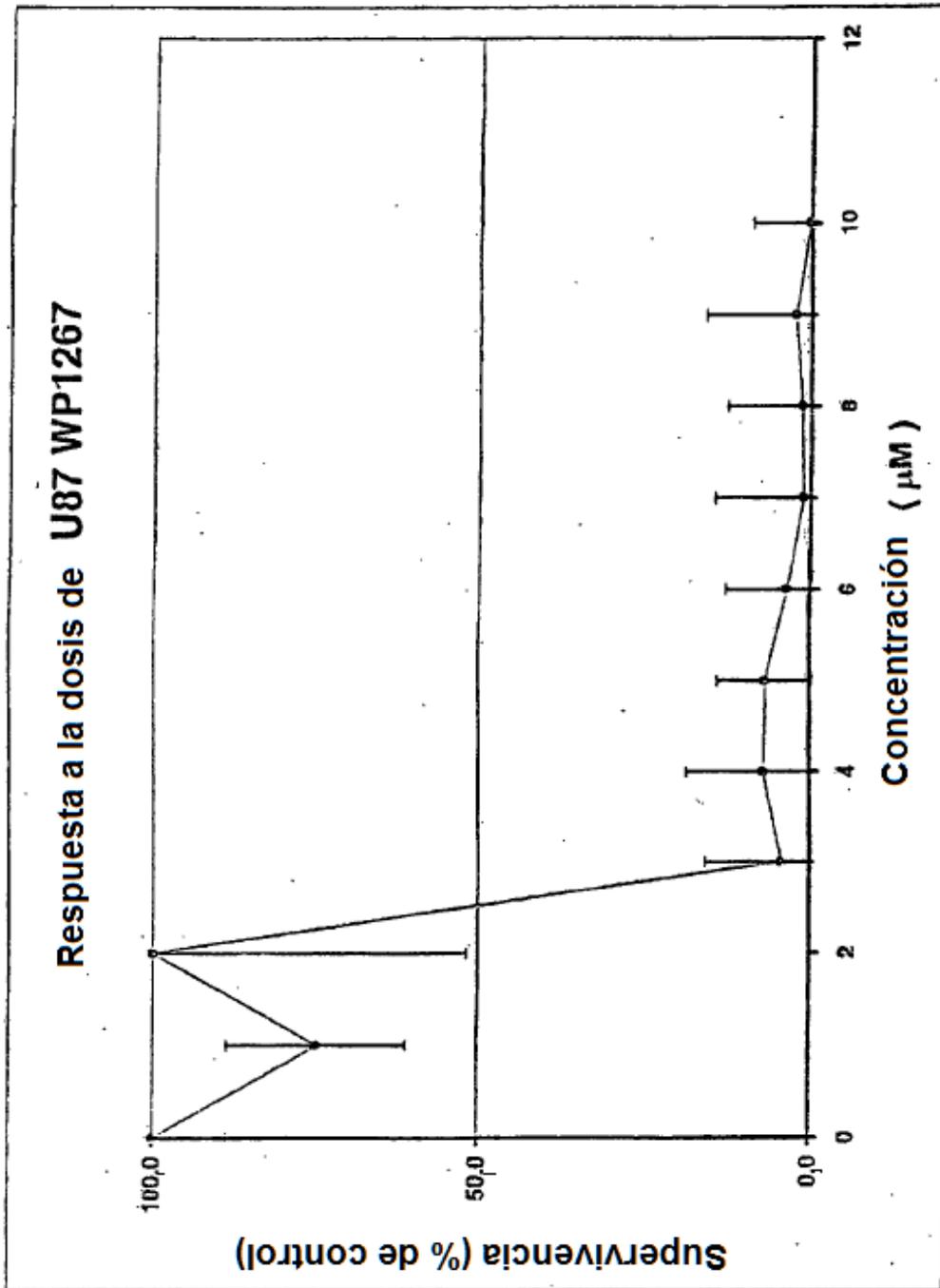


FIG. 11

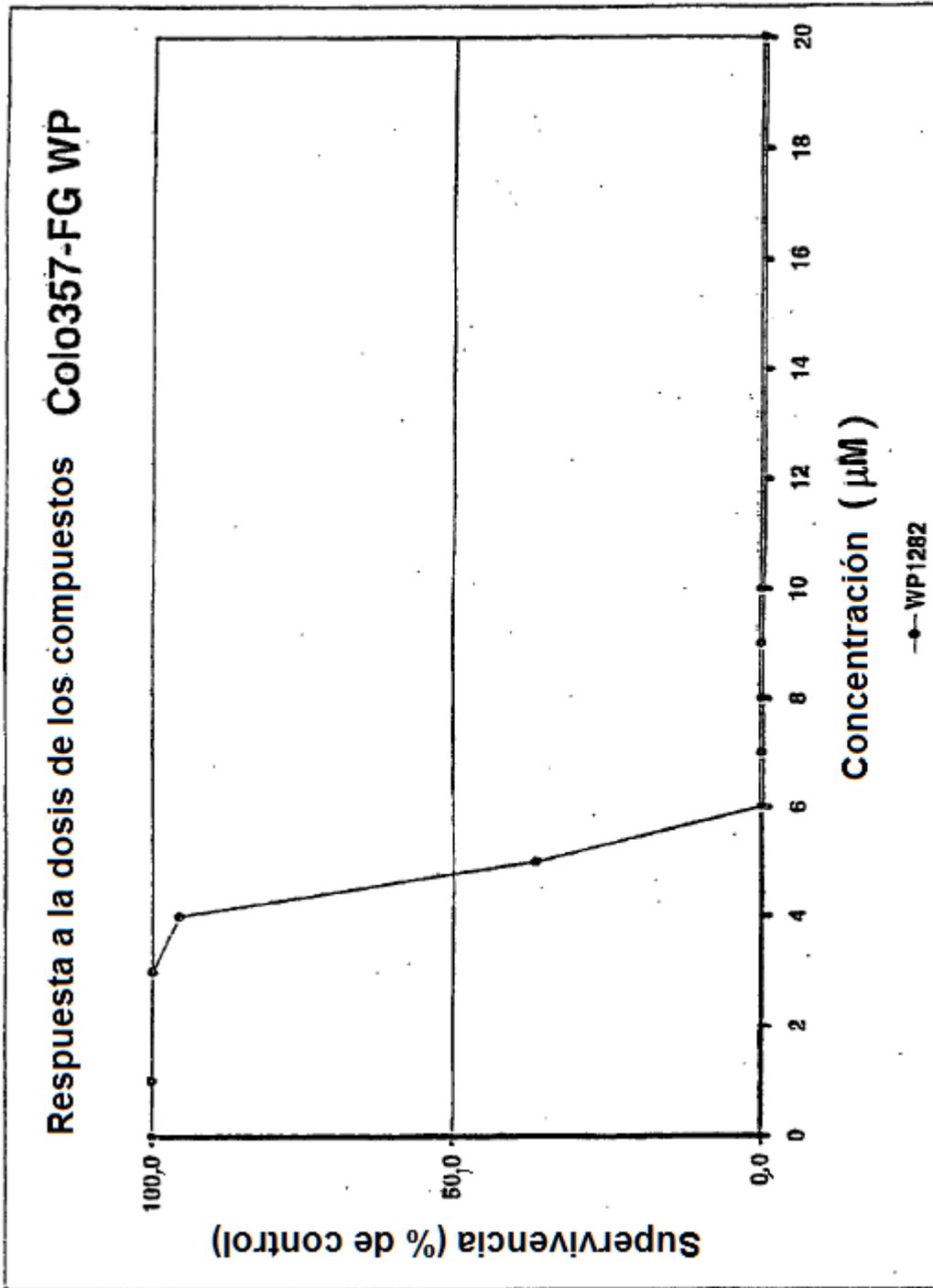


FIG. 12

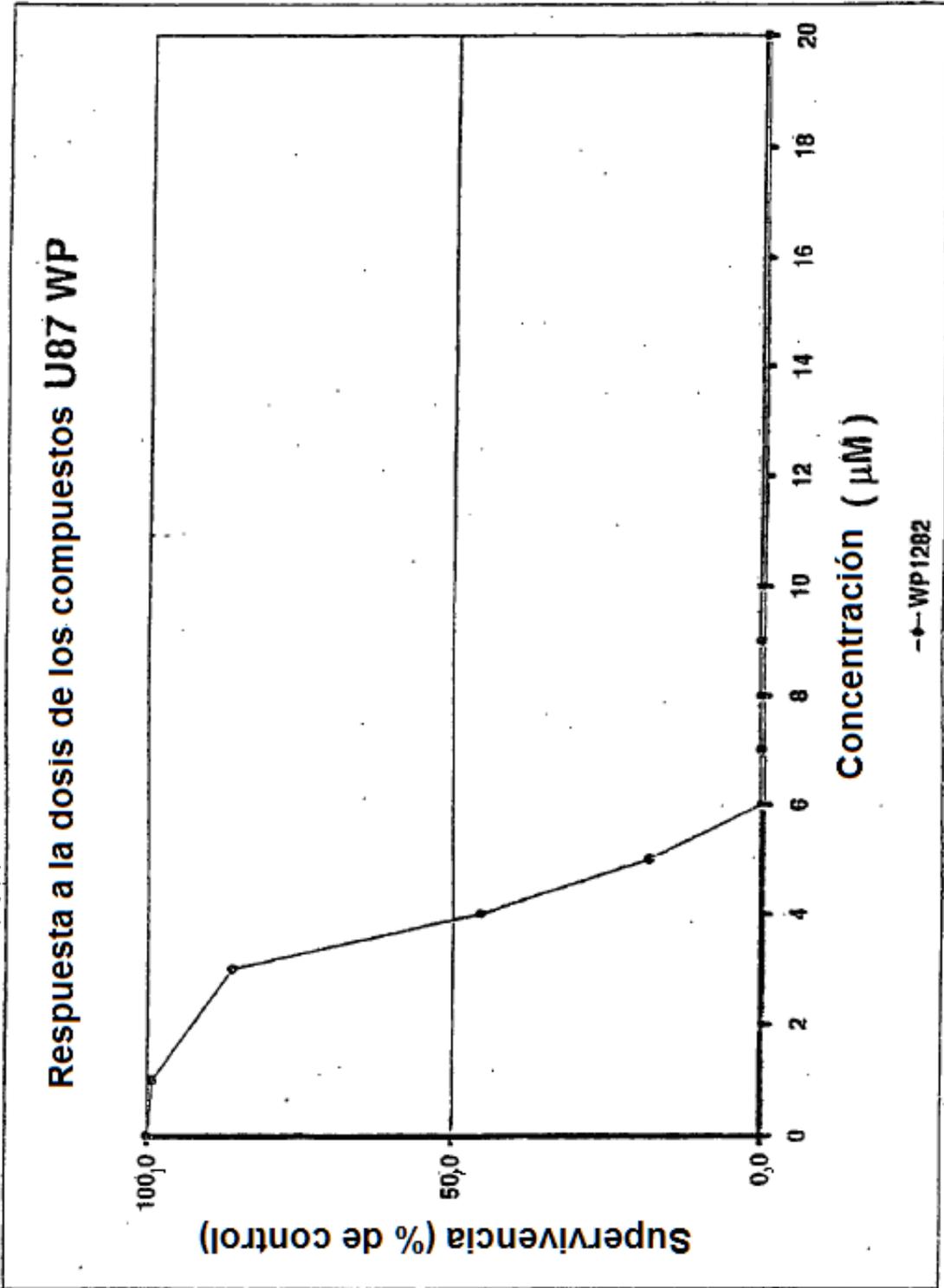


FIG. 13

WP1196 inhibe más potentemente que WP1066 el crecimiento de las células tumorales de melanoma humano (línea celular WM793)

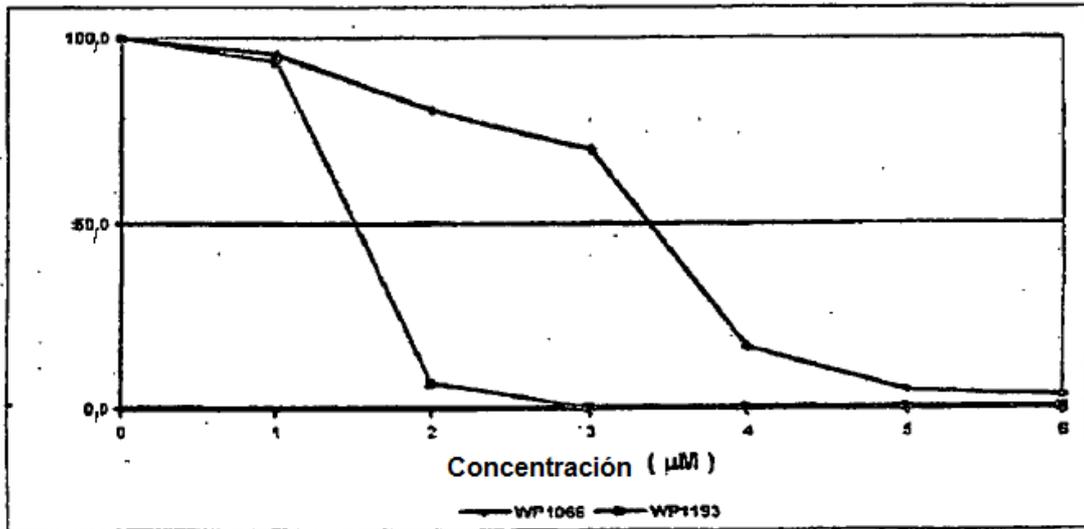


FIG. 14