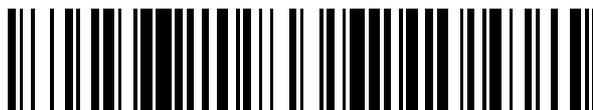


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 673**

51 Int. Cl.:

C07D 279/08 (2006.01)

A61K 31/5415 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2011 E 11813909 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.12.2015 EP 2658847**

54 Título: **Derivados 2-(2-feniletlenilo)-1,3-benzotiazol útiles para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

27.12.2010 US 201061427220 P

06.07.2011 US 201161504722 P

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

14.04.2016

73 Titular/es:

**YISSUM RESEARCH DEVELOPMENT COMPANY
OF THE HEBREW UNIVERSITY OF JERUSALEM
LTD. (100.0%)**

**Hi Tech Park, Edmond J. Safra Campus, Givat
Ram, P.O. Box 39135
91390 Jerusalem, IL**

72 Inventor/es:

**REUVENI, HADAS y
LEVITZKI, ALEXANDER**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 566 673 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).

Derivados 2- (2-feniletlenilo) -1,3-benzotiazol útiles para el tratamiento del cáncer**Descripción****5 ÁREA DEL INVENTO**

Este invento se refiere a compuestos que modulan la señalización de las quinasas proteínicas y sus usos en el tratamiento de enfermedades relacionadas con quinasas proteínicas. Este documento suministra métodos para su preparación y métodos para su uso.

10

ANTECEDENTES DEL INVENTO

Las Quinasas Proteínicas (PKs - Protein kinases) son una familia de enzimas, que están involucradas una variedad de procesos celulares, incluyendo la transducción de señales y la regulación del crecimiento. Las quinasas proteínicas (PKs - Protein kinases) remueven el fosfato de γ del ATP y lo adhieren en una forma covalente a uno de los 3 aminoácidos que tienen un grupo libre de hidroxilos en las proteínas de los sustratos. La mayoría de quinasas actúan en la serina y en la treonina, otras actúan en la tirosina, y algunas (las quinasas de especificidad dual) actúan en las 3. Estos procesos de fosforilación por las PKs son eventos claves en la señalización celular.

15

20

25

30

Las quinasas receptoras de tirosina (RTKs - Receptor tyrosine kinases) constituyen una clase de quinasas de tirosina proteínicas (PTKs - rotein tyrosine kinases). Estas quinasas pertenecen a una familia de proteínas transmembranales y se las ha implicado en senderos de señalización celular. La actividad biológica predominante de algunas quinasas receptoras es la estimulación del crecimiento y de la proliferación celular, mientras que otras quinasas receptoras de tirosina están involucradas en la inhibición del crecimiento y la promoción de la diferenciación. En algunas instancias, una sola quinasa de tirosina puede inhibir o estimular, la proliferación celular dependiendo del entorno celular en el cual esté expresada (Schlessinger y Ullrich, *Neuron (Neurona)* (1992), 9(3): 383-391). Las RTKs incluyen receptores para el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF - platelet-derived growth factor), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF - fibroblast growth factor), el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF - epatocyte growth factor), la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1 - insulin-like growth factor 1), el factor de crecimiento nervioso (NGF - nerve growth factor), el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF - vascular endothelial growth factor), el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) y otros.

35

40

45

Las quinasas receptoras de tirosina están compuestas principalmente de un dominio que enlaza a un ligando glicosilado extracelular, un dominio transmembranal y un dominio catalítico citoplásmico que puede fosforilar a los residuos de tirosina. El enlace de un ligando a receptores enlazados con la membrana induce la formación de dímeros receptores y cambios alostéricos activando, por lo tanto, a los dominios intracelulares de quinasas lo que resulta en una fosforilación (auto - fosforilación y/o transfosforilación) del receptor en los residuos de tirosina. La fosforilación del receptor estimula a la asociación física del receptor activado con las moléculas objetivo. Algunas de las moléculas objetivo son, a su vez, consolidadas, un proceso que transmite la señalización al citoplasma. Las moléculas secundarias traductoras de señales generadas por los receptores activados, resulta en una cascada de señales que regula las funciones celulares tales como la división o la diferenciación celular. La transducción intracelular de señales es revisada en Aaronson, *Science (Ciencia)* (1991), 254: 1146-1153; Schlessinger, *J. Trends Biochem. Sci.* (1988), 13: 443-447; y Ullrich y Schlessinger, *Cell (Célula)* (1990), 61: 203-212.

50

Varios trastornos proliferativos - celulares han sido asociados con defectos en senderos mediados por las PTKs. Actividades mejoradas de las PTKs que resultan de una sobreexpresión de las quinasas normales, la regulación-incremento de ligándos de las quinasas receptoras de tirosina o mutaciones activadoras, son una marca distintiva de muchas enfermedades que involucran a la proliferación celular, incluyendo al cáncer. Ejemplos de quinasas específicas receptoras de tirosina asociadas con enfermedades celulares proliferativa incluyen al receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- platelet derived growth factor receptor), el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - insulin-like growth factor 1 receptor), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EDFR- epidermal growth factor receptor) y el HER2 relacionado.

55

60

65

La participación de las PTKs en varias enfermedades las hace unos objetivos para medicamentos antiproliferativos. Muchos bloqueadores de PTKs han sido descritos en la literatura incluyendo mecanismos propuestos de acción (Levitzi et al., *Science (Ciencia)* (1995), 267: 1782-88; y Posner et al., *Mol. Pharmacol.* (1994), 45: 673-683). Una familia de inhibidores de PTK, llamadas tirfostinas, diseñadas para mimetizar a sustratos de tirosina se presentaron en Levitzi et al., *Science (Ciencia)* (1995), 267: 1782-88; Levitzi et al., *Biochem. Pharm.* (1990), 40: 913-920; Levitzi et al., *FASEB J.* (1992), 6: 3275-3282; las patentes de Estados Unidos números 5,217,999 y 5,773,476. Los fármacos de estas tirfostinas, y en particular las tirfostinas del tipo malonitrilo de bencilideno, son el anillo catecol hidrofílico y el radical más lipofílico de ciano-vinilo sustituido. Estudios cinéticos han demostrado que algunos compuestos de tirfostinos son inhibidores competitivos puros cara a cara con los sustratos de tirosina mientras que en el lugar de enlaces de ATP actúan como inhibidores no competitivos (Yaish et al., *Science (Ciencia)* (1988), 242: 933-935; y Gazit et al., *J. Med. Chem.* (1989), 32: 2344-2352). Sin embargo, muchas tirfostinas han demostrado una inhibición competitiva en contra del sustrato y del lugar de los enlaces ATP Posner et al., *Mol. Pharmacol.* (1994),

45: 673-683).

En un grupo relacionado de tirfostinas, el anillo de catecol hidrofílico fue intercambiado por grupos fenilos dicloro- o dimetoxi- lipófilicos, para producir a los inhibidores de quinasas de EGFR, efectivos en el rango micro molar bajo (Yoneda et al., Cancer (Cáncer) Res. (1991), 51: 4430-4435). Estas tirfostinas fueron administradas adicionalmente a ratones desnudos que tenían tumores junto con anticuerpos monoclonales anti-EGFR con una dosis sub-óptima para generar una inhibición notablemente mejorada de crecimiento tumoral.

WO 99/24442 presenta compuestos para inhibir la transducción de señales intracelulares mediadas por uno o más interacciones moleculares que involucran una proteína que contiene fosfotirosina.

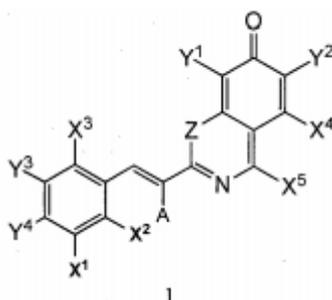
WO 2008/068751 de algunos de los inventores de este invento, presenta nuevos compuestos de tirfostinas que tienen propiedades inhibitorias incrementadas de la activación y señalización del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - insulin-like growth factor 1 receptor), del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- platelet derived growth factor receptor), del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR - epidermal growth factor receptor), y del receptor de insulina (IR- insulin receptor) relacionado con el IGF-1R

WO 2009/147682 de algunos de los inventores de este invento, presenta nuevos derivados de tirfostinas que actúan como moduladores de señalización de quinasas proteínicas (PK - protein kinase) y quinasas receptoras (RK - receptor kinase).

RESUMEN DEL INVENTO

Este invento se refiere a compuestos que modulan a la actividad, la activación y la señalización de las quinasas proteínicas (PK - protein kinase) en las células. Éstos compuestos muestran la inhibición de la proliferación de las células cancerígenas humanas, siendo, por lo tanto, potentes para tratamientos de enfermedades asociadas con la actividad o señalización alterada o anormal de quinasas proteínicas, por ejemplo, el cáncer, la psoriasis, o enfermedades metabólicas o fibróticas. En algunas secciones, los nuevos compuestos del invento muestran propiedades inhibitorias incrementadas de, pero sin limitarse a, el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-R - insulin-like growth factor 1 receptor), el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR- platelet derived growth factor receptor), el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR - epidermal growth factor receptor) y el receptor de insulina (IR- insulin receptor) relacionada con el IGF1R o las proteínas afectadas o mediadas por estas PTKs o que son parte del sendero de transducción de señales mediado por las PTKs. Por ejemplo, tal como se demostró en este documento, los compuestos de este invento son inhibidores potentes del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - insulin-like growth factor 1 receptor) y/o la señalización del sustrato receptor de insulina 1 (IRS1 - insulin receptor substrate 1) y/o del sustrato receptor de insulina 2 (IRS2- insulin receptor substrate 2). Como tal, éstos compuestos son útiles para la inhibición, el tratamiento y la prevención de enfermedades relacionadas con la señalización de IGF-1R y/o IRS1 y/o IRS2, por ejemplo, el cáncer. En algunas secciones, los compuestos del invento activan cualquiera de los siguiente, en cualquier orden: (i) la fosforilación serina de los sustratos directos de IGF-1R, IRS1 y/o IRS2; (ii) la desvinculación de IRS1 y/o IRS2 de la membrana celular; y/o (iii) la degradación de IRS1 y/o IRS2, suministrando, por lo tanto, efectos a largo plazo que mejoran la actividad inhibitoria de estos nuevos compuestos.

De acuerdo a un aspecto, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1:



Donde

A es H o CN;

Z es S, SO o SO₂,

X¹, X², X³, X⁴, X⁵, Y¹ y Y² son seleccionados independientemente de H, halógeno, alquilo, haloalquilo y OR¹;

Y³ y Y⁴ son cada uno OR¹; y

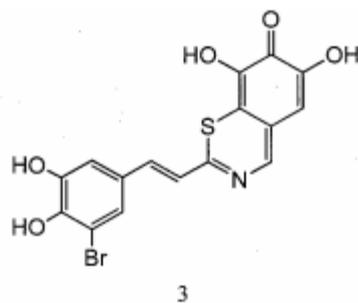
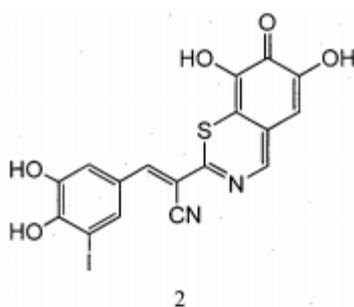
cada R¹ es independientemente H, alquilo C1-C4, -(CH₂CH₂O)_nH

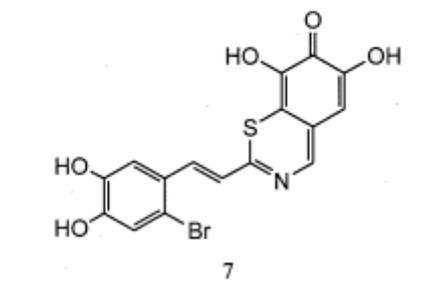
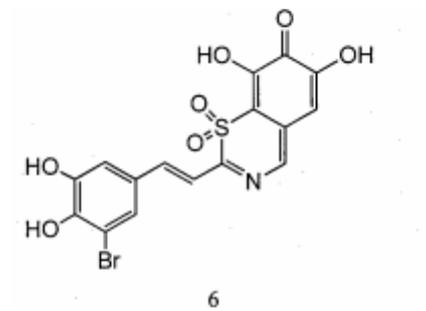
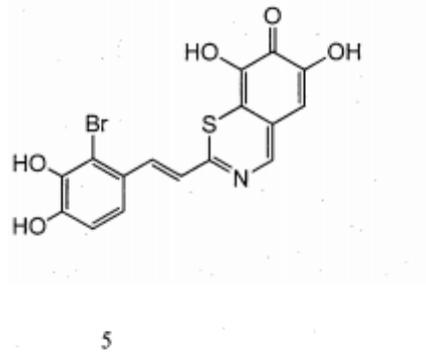
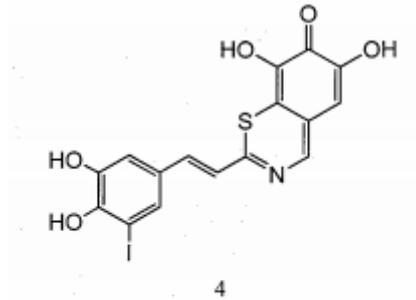
donde n es un número entero del 1 al 20, acilo, amida o carboxilato, incluyendo a sus sales, hidratos, solavatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diaestereómeros, y sus mezclas.

En una sección, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 donde A es H. En otra sección, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde A es CN. En algunas secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde Z es S. En otras secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde Z es SO₂. En ciertas secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde por lo menos uno de X¹, X², X³, X⁴, Y¹ y Y² es un halógeno. En otras secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde por lo menos uno de X¹, X², X³, X⁴, Y¹ y Y² es Br. En algunas secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, con de por lo menos uno de X¹, X², X³, X⁴, Y¹ y Y² es I. En ciertas secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde X¹, X², X³, y X⁴ son cada uno seleccionados de H o de un halógeno, donde el halógeno es preferiblemente Br o I. En ciertas acciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde X² es H. En ciertas secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde X⁵ es H. En ciertas secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde X⁵ es alquilo, preferiblemente metilo. En algunas secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde Y³ y Y⁴ son cada uno OH. En otras secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde Y¹ y Y² son cada uno OH. En secciones específicas, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde A es H, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada una OH, y X¹ es un halógeno seleccionado de Br e I. Cada uno representa posiblemente una sección diferente de este invento.

En otras secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde A es CN, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada una OH, y X¹ es un halógeno seleccionado de Br e I. Cada uno representa posiblemente una sección diferente de este invento. En otras secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde A es H, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y X³ es un halógeno seleccionado de Br e I. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. En secciones adicionales, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde A es H, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada una OH, y X² es un halógeno seleccionado de Br e I. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. En secciones adicionales, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde A es H, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada una OH, y X¹ y X⁴ son cada una un halógeno seleccionado de Br e I. En otras secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde A es H, Z es SO₂, Y³ y Y⁴ son cada una OH, y X¹ es un halógeno seleccionado de Br e I. En otras secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, donde A es H, Z es SO₂, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y por lo menos uno de X¹, X², X³, X⁴, Y¹ y Y² es un halógeno. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

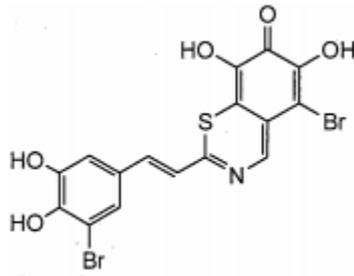
Ejemplos representativos y no limitantes de aquellas estructuras son los compuestos seleccionados de un grupo que consiste de:





5

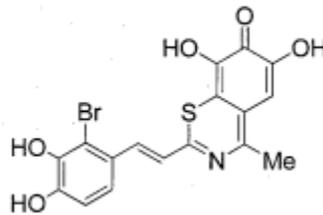
10



8

15

20



9

25

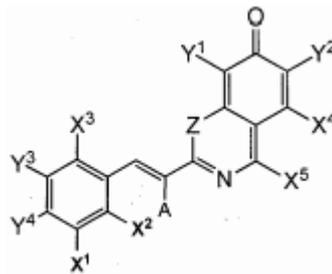
30

Los compuestos mencionados anteriormente pueden ser aislados de cualquier medio que los contenga. Asimismo, en algunas secciones, este invento suministra compuestos aislados representados por la estructura general de la fórmula 1, para cualquier compuesto cubierto por esta estructura genérica incluyendo, pero sin limitarse a, los compuestos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9. Cada uno de estos compuestos representa una sección diferente de este invento.

35

[0017] Este invento suministra además una composición farmacéutica compuesta de un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1.

40



1

45

Donde

50

A es H o CN,

Z es S, SO o SO₂;

X¹, X², X³, X⁴, X⁵, Y¹ y Y² son cada una seleccionados independientemente de H, halógeno, alquilo, haloalquilo y OR¹;

Y³ y Y⁴ son cada una OR¹; y

55

Cada R¹ es independientemente H, alquilo C1-C4, -(CH₂CH₂)_nH

Donde n es un número entero entre 1 y 20, un acilo, una amida o un carboxilato, incluyendo a sus sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diaestereómeros, y sus mezclas, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

60

En algunas secciones, este invento suministra una composición farmacéutica compuesta de un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, por ejemplo, por lo menos uno de los compuestos 2-9 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

65

En otro aspecto, este invento suministra un método de traducción de señales de inhibición mediada por una quinasa proteínica (PK - protein kinase) en una célula, que comprende contactar a la célula con una composición farmacéutica que comprende un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o por lo menos uno de los compuestos 2-9.

En un aspecto adicional, este invento suministra un método de inhibición de la proliferación celular que comprende el contactar a la célula con una composición farmacéutica comprendida de un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o por lo menos uno de los compuestos 2-9

En otra sección, este invento suministra un método para inhibir a la actividad, la activación o la señalización de la quinasa proteínica (PK - protein kinase) en un sujeto que comprende del paso de administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o por lo menos uno de los compuestos 2-9. En algunas secciones, el método comprende administrar al sujeto un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, o por lo menos uno de los compuestos 2-9 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

En varias secciones, este invento suministra además un método para inhibir, tratar o prevenir una enfermedad relacionada con quinasas proteínicas (PK - protein kinase) en un sujeto que comprende del paso de administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o por lo menos uno de los compuestos 2-9. En otras secciones, el método comprende administrar al sujeto una composición farmacéutica que comprende un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, o por lo menos uno de los compuestos 2-9 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. En una sección, la enfermedad relacionada con PKs es una enfermedad relacionada con las quinasas proteínicas receptoras de tirosina (RPTK - receptor protein tyrosine kinase). En algunas secciones, las quinasas proteínicas receptoras de tirosina, de acuerdo a los principios de este invento, es seleccionada de un receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR - platelet-derived growth factor receptor), un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR- fibroblast growth factor receptor), un receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR - hepatocyte growth factor receptor), un receptor de insulina, un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - insulin-like growth factor-1 receptor), un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR- epidermal growth factor receptor), un receptor del factor de crecimiento nervioso (NGFR - nerve growth factor receptor), un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR- vascular endothelial growth factor receptor), y un factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSFR - macrophage colony stimulating factor). Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

Sin atarse a ninguna teoría en particular o mecanismo de acción, se contempla que los compuestos de este invento son inhibidores de la señalización de las PKs, tales como el IGF-1R. Ahora se ha descubierto sorpresivamente que estos compuestos, adicionalmente a ser inhibidores de IGF-1R., también conllevan a la disociación de los sustratos de IGF-1R e IRS1/2, de la membrana celular, la fosforilación inhibitoria de serinas y/o la degradación irreversible de las proteínas de IRS1/2. Esta actividad conlleva a una inhibición a largo plazo del sendero de IGF-1R, la inhibición de crecimiento de una amplia variedad de tipos de células cancerígenas, y efectos antitumorales potentes. Por lo tanto, en otra sección, este invento suministra un método para inhibir, tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la señalización del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - insulin-like growth factor 1 receptor) y/o el sustrato receptor de insulina 1 (IRS1- insulin receptor substrate 1) y/o el sustrato receptor de insulina 2 (IRS2- insulin receptor substrate 2) en un sujeto que comprende del paso de administrar a dicho sujeto una composición farmacéutica que comprende un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o por lo menos de los compuestos 2-9. En algunas secciones, el compuesto de la fórmula (1) es un inhibidor de la señalización de un receptor de insulina o un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - insulin-like growth factor-1 receptor), y/o del compuesto de la fórmula (1) que interactúa con, afecta o inhibe a una proteína sustrato en el sendero mediado por el IGF-1R. En algunas secciones, la proteína sustrato es el sustrato receptor de insulina 1 (IRS1- Insulin Receptor Substrate 1), el sustrato receptor de insulina 2 (IRS2- Insulin Receptor Substrate 2) o una de sus combinaciones. En una sección específica, el compuesto de la fórmula (1) es un inhibidor de quinasas IGF-1R que conlleva a por lo menos una de las disociaciones de IRS1 o IRS2 de la membrana celular, la fosforilación de IRS1 o IRS2, y/o la degradación de IRS1 o IRS2, en cualquier orden.

Los términos "interactúa con, afecta o inhibe" incluyen, pero no se limitan a, modificaciones post-conversión, fosforilación, translocación, y degradación, donde aquellos efectos pueden ser directos, es decir, debido a la interacción directa del compuesto de la fórmula 1, o indirectamente, por ejemplo, a través de otra proteína o proteínas.

En secciones específicas, este invento suministra un método de inhibición, tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con quinasas proteínicas (PK- protein kinase) donde la enfermedad relacionada con PKs es seleccionada de una enfermedad celular proliferativa, una enfermedad metabólica, una enfermedad inflamatoria, y una enfermedad fibrótica. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. En una sección importante, la enfermedad relacionada con PKs es el cáncer. En secciones específicas, el cáncer es seleccionado de un grupo que consiste de cáncer a los ovarios, cáncer a la próstata, cáncer a la mama, cáncer a la piel, melanoma, melanoma metastásica, cáncer al colon, cáncer pulmonar, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer a la vejiga, sarcoma de Ewing, osteosarcoma, glioblastoma, linfoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer a la cabeza y

al cuello, cáncer al cerebro, cáncer al riñón, cáncer a los huesos, cáncer al hígado, hepatocarcinomas y cáncer a la tiroides. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

5 Dentro del enfoque de este invento existen composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o por lo menos uno de los compuestos 2-9 para inhibir, tratar o prevenir una enfermedad relacionada con quinasas proteínicas (PK – protein kinase) en un sujeto. En varias secciones, las composiciones farmacéuticas de este invento son útiles para inhibir, tratar o prevenir la señalización relacionada con la enfermedad de los receptores del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - insulin-like growth factor 1 receptor) y/o el sustrato receptor de insulina 1 (IRS1- insulin receptor substrate 1) y/o el sustrato receptor de insulina 2 (IRS2- insulin receptor substrate 2). En ciertas secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o cualquiera de los compuestos 2-9 para su uso en la inhibición, el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con quinasas proteínicas (PK – protein kinase) en un sujeto. En otras secciones, el compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o cualquiera de los compuestos 2-9 son útiles para el tratamiento o prevención de una enfermedad relacionada con la señalización del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - insulin-like growth factor 1 receptor) y/o el sustrato receptor de insulina 1 (IRS1- insulin receptor substrate 1) y/o el sustrato receptor de insulina 2 (IRS2- insulin receptor substrate 2). En algunas secciones, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o cualquiera de los compuestos 2-9 para su uso para inhibir, tratar o prevenir una enfermedad seleccionada de un grupo que consiste de una enfermedad proliferativa de células, una enfermedad metabólica, una enfermedad inflamatoria y una enfermedad fibrótica. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. En una sección, este invento suministra un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o cualquiera de los compuestos 2-9 para su uso para inhibir, tratar o prevenir al cáncer.

25 En algunas secciones, este invento suministra una composición farmacéutica comprendida de un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o cualquiera de los compuestos 2-9 en combinación con por lo menos un agente adicional anti cáncer, donde el compuesto y dicho o dichos agentes anti cáncer adicional juntos suministran un efecto terapéutico anti cáncer el cual es por lo menos aditivo.

30 Este invento suministra además un método para el tratamiento del cáncer o para la inhibición, el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con las quinasas proteínicas (PK – protein kinase) que comprende administrar al sujeto que lo necesite un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o cualquiera de los compuestos 2-9 en combinación con por lo menos otro agente anti cáncer adicional, donde el compuesto y dicho o dichos agentes anti cáncer adicionales juntos suministran un efecto terapéutico anti cáncer que es por lo menos aditivo.

35 Este invento suministra además el uso de un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o cualquiera de los compuestos 2-9 en combinación con por lo menos otro agente anti cáncer adicional donde el compuesto y dicho agente o agentes anti cáncer adicionales suministran juntos un efecto terapéutico anti cáncer que es por lo menos aditivo, para el tratamiento del cáncer o para inhibir, tratar o prevenir una enfermedad relacionada con quinasas proteínicas (PK – protein kinase).

40 El término “en combinación” o “tratamiento combinado” como se utiliza en este documento denota cualquier forma de tratamiento concurrente o paralelo con por lo menos dos agentes terapéuticos distintos. Este término tiene el propósito de abarcar la administración simultánea de 2 modalidades de tratamiento, es decir, usando sustancialmente el mismo cronograma de tratamiento, así como una administración superpuesta en cronogramas secuenciales o alternos de cada tratamiento. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

45 El compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o cualquiera de los compuestos 2-9 y por lo menos un agente adicional anti cáncer puede administrarse simultáneamente (en la misma forma o formas de dosis separadas), o pueden administrarse secuencialmente, en cualquier orden. La administración también puede ocurrir de acuerdo a cronogramas alternantes de 2, por ejemplo, el compuesto de este invento seguido de por lo menos un agente adicional anti cáncer, luego una dosis adicional del compuesto de este invento, seguido por el mismo u otro agente adicional anti cáncer y así sucesivamente. Todos los cronogramas de administración, incluyendo una forma simultánea, secuencial y alternante, están contempladas por este invento, donde cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

50 En una sección, el compuesto de este invento y por lo menos un agente adicional anti cáncer. Suministran un efecto terapéutico anti cáncer que es sinérgico.

60 En algunas secciones, por lo menos un agente adicional anti cáncer es seleccionado de un agente de aquilación, un agente antibiótico, un agente anti metabólico, un agente hormonal, un agente derivado de plantas y sus derivados sintéticos, un agente anti angiogénico, un agente inductor de diferenciación, un agente que induce la suspensión del crecimiento celular, un agente que induce la apoptosis, un agente citotóxico, un agente que afecta la bioenergía celular, es decir, que afecta los niveles celulares ATP y las moléculas/actividades que regulan a estos niveles, un agente biológico, por ejemplo, un anticuerpo monoclonal, un inhibidor de quinasas y un inhibidor de factores de crecimiento y sus receptores, un agente de terapia genética, un agente de terapia celular, por ejemplo, células

madre, o una de sus combinaciones. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

En secciones específicas, por lo menos un agente adicional anti cáncer es seleccionado de un grupo que consiste de un inhibidor de quinasas proteínicas, un inhibidor de proteasomas, un inhibidor de topoisomerasas, y un agente de alquilación. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

En algunas secciones, el inhibidor de quinasas proteínicas es seleccionada de inhibidores de EGFR y/o HER2 (por ejemplo, moléculas pequeñas tales como genifitib, erlotinib y lapatinib o anticuerpos tales como trastuzumab y cetuximab, inhibidores de B-Raf (por ejemplo, PLX-4032 y sorafenib), BCR-ABL y/o inhibidores de quinasas Src (por ejemplo, imatinib, dasatinib y nilotinib), y VEGFR/PDGFR y/o inhibidores de varias quinasas (por ejemplo, bevacizumab, sorafenib, sunitinib y pazopanib). Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. En una sección, el inhibidor de quinasas proteínicas es sorafenib.

En otra sección, el inhibidor de proteasomas es bortezomib (PS-341, Velcade®). En otras secciones, el inhibidor de topoisomerasas es irinotecán. En otras secciones, el agente de alquilación es dacarbacina o cisplatino. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

Secciones adicionales y la cobertura completa de aplicabilidad de este invento se volverán aparentes a partir de la descripción detallada que se suministra en este documento. Sin embargo, debe entenderse que la descripción detallada y ejemplos específicos, aunque indican secciones importantes del invento, serán sólo en forma de ilustración, puesto que varios cambios y modificaciones dentro del espíritu y del enfoque del invento se volverán aparentes para aquellas personas con conocimiento en la industria a partir de esta descripción detallada.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS ESQUEMAS

La **figura 1** muestra, en una forma esquemática, un proceso para la síntesis de un precursor de la fórmula (B) donde Y^1 , Y^3 y Y^4 son cada uno OH; y A es CN.

La **figura 2** muestra, en una forma esquemática, un proceso para la síntesis de un precursor de la fórmula (B) donde Y^1 , Y^3 y Y^4 son cada uno OH; y A es H.

La **figura 3** muestra un efecto del compuesto 3 en la señalización inducida por IGF1 en las células MCF7 de cáncer de la mama, 48 horas después del tratamiento.

La **figura 4** muestra la inducción de la fosforilación de las serinas IRS1 e IRS2 y la inhibición de la activación de PKB/Akt inducida por IGF1 en células A375 de melanoma tratadas durante 4 horas con el compuesto 3.

La **figura 5** muestra el efecto del compuesto 3 al pasar del tiempo en IRS1 en células MCF7 de cáncer de la mama.

La **figura 6** muestra el efecto de los compuestos 2-5 en la eliminación de IRS1 e IRS2 en las células A375 de melanoma humana (figura 6A), y el efecto subsiguiente del compuesto 5 en la activación de PKB/Akt inducido por IGF1 (figura 6B). La **figura 6** muestra además el efecto de los compuestos 2-5 en la muerte celular, indicada por la división PARP, después de 48 horas de tratamiento con estos compuestos (figuras 6A y B). Lo mismo es demostrado para 4 horas de tratamiento con el compuesto 5 y la incubación adicional en el compuesto (la figura 6C).

La **figura 7** muestra el efecto de la administración intravenosa del compuesto 3 en la supervivencia de ratones desnudos que tienen cáncer al ovario peritoneal.

La **figura 8** demuestra que el tratamiento con el compuesto 3 y con Velcade tiene un efecto citotóxico sinérgico en varias células de mieloma.

La **figura 9** demuestra que el tratamiento con el compuesto 5 y con Velcade tiene un efecto citotóxico sinérgico en varias células de mieloma.

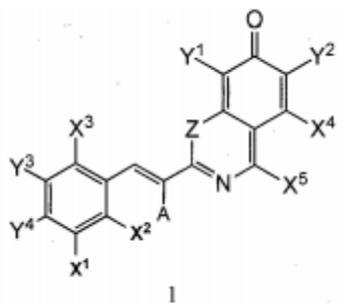
DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

Este invento se refiere a compuestos que son inhibidores potentes de la actividad, activación y señalización de los PKs. Los compuestos son útiles para el tratamiento o para la prevención de enfermedades relacionadas con los PKs, específicamente aquellas asociadas con defectos de la señalización de senderos mediados por PKs incluyendo varios tipos de cánceres y psoriasis.

El sendero del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - Insulin-like growth factor 1 receptor) es importante en muchos tumores malignos. La señalización de IGF-1R casi siempre es mediada exclusivamente

por los sustratos receptores de insulina IRS1 e IRS2. Un número de inhibidores de quinasas IGF-1R y anticuerpos en contra de IGF-1R han demostrado poseer actividades antitumorales. Este invento se basa en parte en el descubrimiento inesperado de una familia única de inhibidores de quinasas de IGF-1R que conllevan a por lo menos uno de lo siguiente: la disociación de IRS1/2 de la membrana celular, la fosforilación inhibitoria de la serina de IRS1/2; y la degradación irreversible de las proteínas de IRS1/2. Esto conlleva a una inhibición a largo plazo del sendero de IGF-1R, la inhibición del crecimiento de un amplio rango de tipos de células cancerígenas, y potentes efectos antitumorales en una variedad de cánceres tal como se ejemplifica en este documento.

Este invento suministra, por lo tanto, compuestos que son representados por la estructura general de la fórmula 1:



Donde

A es H o CN;

Z es S, SO o SO₂;

X¹, X², X³, X⁴, X⁵, Y¹ y Y² son seleccionados cada uno independientemente de H, de un halógeno, de un alquilo, haloalquilo y de OR¹;

Y³ y Y⁴ son cada uno OR¹; y

cada R¹ es independientemente H, un alquilo C₁-C₄, - (CH₂CH₂O)_nH

donde n es un número entero del 1 al 20, un acilo, una amida o un carboxilato, incluyendo sus sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diaestereómeros y sus mezclas.

Este invento suministra además compuestos representados por la estructura de la fórmula 1 que comprende uno o más de las siguientes sustituciones:

1. A es H.

2. A es CN.

3. Z es S.

4. Z es SO₂.

5. Por lo menos uno de X¹, X², X³, X⁴, Y¹ y Y² es un halógeno.

6. Y³ y Y⁴ son cada uno OH.

7. Y¹ y Y² son cada uno OH.

8. A es H o CN, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y X¹ es Br o I.

9. A es H, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y X³ es Br o I.

10. A es H, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y X² es Br o I.

11. A es H, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y X¹ y X⁴ son cada uno Br o I.

12. X¹, X², X³, y X⁴ son cada uno seleccionada de H o un halógeno.

13. A es H, Z es SO₂, Y³ y Y⁴ son cada una OH, y X¹ es un halógeno seleccionado de Br y I.

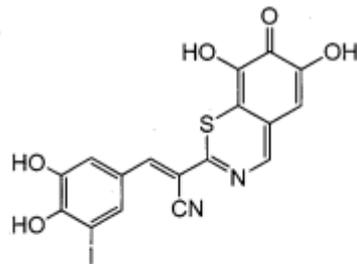
14. A es H, Z es SO₂, Y³ y Y⁴ son cada una OH, y por lo menos uno de X¹, X², X³, X⁴, Y¹ y Y² es un halógeno.

15. X² es H.

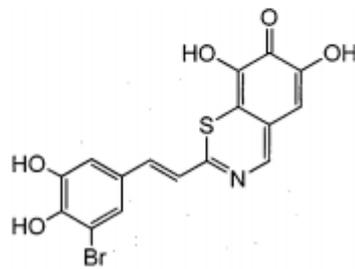
16. X⁵ es H.

17. X⁵ es un alquilo, preferiblemente metilo.

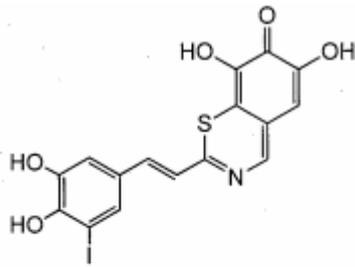
Ejemplos representativos y no limitantes de aquellas estructuras son los compuestos seleccionados del grupo que consiste de los compuestos 2-9:



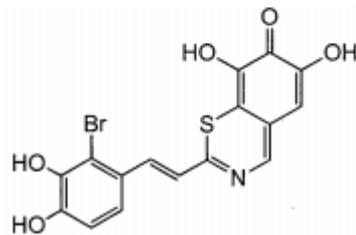
2



3

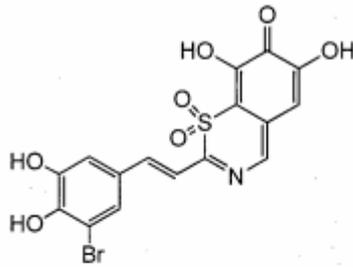


4



5

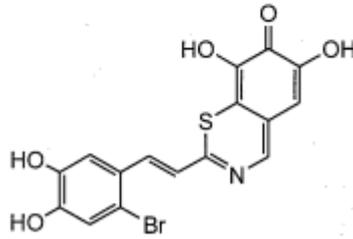
5



6

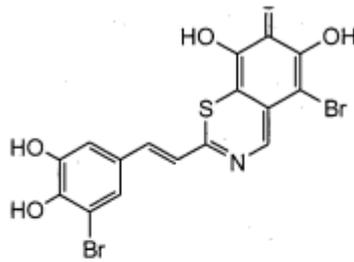
10

15



20

25



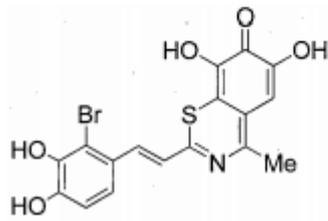
30

35

8

y

40



45

9

50

Aunque las fórmulas 1-9 están dibujadas en una configuración específica, se contempla que este invento abarque todos los isómeros estructurales y geométricos de aquellos compuestos, incluyendo a los cis, trans, isómeros E y Z, isómeros ópticos y sus mezclas, independientemente en cada incidencia.

Definiciones Químicas

55

El término “alquilo” tal como se utiliza en este documento se refiere a un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. En una sección, el grupo alquilo tiene 1-12 carbonos, designado en este documento como alquilo C₁-C₁₂. En otra sección, el grupo alquilo tiene 1-6 carbonos, designado en este documento como alquilo C₁-C₆. En otra sección, el grupo alquilo tiene 1-4 carbonos, designado en este documento como alquilo C₁-C₄ (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, isopropilo, n- butilo, t- butilo y sec-butilo).

60

El término “acilo” tal como se utiliza en este documento abarca los grupos tales como, pero sin limitarse a, formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, pivaloililo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoil, dodecanoilo, benzoilo y similares. Actualmente, los grupos acilos preferidos para este invento son el acetilo y el benzoilo.

65

El término “halógeno” o “halo” es utilizado en este documento individualmente o como parte de otro grupo que se

refiere al cloro, al bromo, al flúor y al yodo. El término "haloalquilo" se refiere a un grupo alquilo en el cual algunos o todos los hidrógenos han sido reemplazados por un grupo halógeno incluyendo, pero sin limitarse a, triclorometilo, tribromometilo, trifluorometilo, triiodometilo, difluorometilo, clorodifluorometilo, pentafluoroetilo, 1,1-difluoroetilo bromometilo, clorometilo, fluorometilo, yodometilo, y similares.

Algunos grupos OR^1 son grupos funcionales que dan lugar a hidroxilos en el momento de la hidrólisis. Aquellos grupos funcionales incluyen a ésteres, carbamatos y carbonatos. Por ejemplo, cuando R^1 es un grupo acilo (COR), el grupo funcional resultante es un éster (OCOR). Cuando R^1 es un grupo amido (CONHR), el grupo funcional resultante es un carbamato (OCONHR). Cuando R^1 es un grupo carboxilato (COOR), el grupo funcional resultante es un carbonato (OCOOR).

Todos los estereoisómeros de los compuestos de este invento son contemplados, ya sea en una mezcla o en una forma pura o sustancialmente pura. Estos compuestos pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos. Consecuentemente, los compuestos pueden existir en formas enantioméricas o diaestereoméricas o en sus mezclas. Este invento contempla el uso de cualquier mezcla racémica (es decir, mezclas que contienen montos iguales de cada enantiómero), mezclas enantioméricamente enriquecidas (es decir, mezclas enriquecidas por un enantiómero), enantiómeros puros o diaestereómeros, o cualquiera de sus mezclas. Los centros quirales pueden ser designados como R o S o R,S o d,D, l,L o d,l, D,L. Adicionalmente, algunos de los compuestos de este invento contienen uno o más enlaces dobles. Este invento tiene el propósito de abarcar todos los isómeros estructurales y geométricos incluyendo a cis, trans, isómeros E y Z e isómeros ópticos, independientemente en cada incidencia.

Una o más de los compuestos del invento, pueden estar presentes como sales. El término "sal" abarca sales de adición básicas y ácidas, incluyendo, pero sin limitarse a, sales de carboxilatos o sales con nitrógenos de aminas, e incluyen sales formadas con los aniones y cationes orgánicos e inorgánicos que se mencionan más adelante. Además, cubiertas por el término, existen sales formadas por reacciones estándar de ácidos – bases con grupos básicos (tales como los grupos aminos) y ácidos orgánicos o inorgánicos. Tales incluyen a sales hidrocloóricas, hidrofúóricas, trifluoroacéticas, sulfúricas, fosfóricas, acéticas, succínicas, cítricas, lácticas, maléicas, fumáricas, palmíticas, cólicas, pamóicas, mucicas, D-glutámicas, D-alcanfóricas, glutáricas, ftálicas, tartáricas, láuricas, esteáricas, salicíclicas, metanesulfónicas, bencenosulfónicas, sórbicas, píricas, benzóicas, cinámicas, y similares.

El término "catión orgánico o inorgánico" se refiere a contra iones para aniones de carboxilatos o sales de carboxilatos. Los contra iones son escogidos de los metales terreros alcalinos y alcalinos (tales como el litio, el sodio, el potasio, el bario, el aluminio y el calcio); amonio y mono-, di- y -alquilo aminas tales como la trimetilamina, la ciclohexilamina; y los cationes orgánicos tales como el dibencilamonio, el bencilamonio, el 2-hidroxiethylamonio, el bis(2-hidroxiethyl)amonio, el feniletilbencilamonio, el dibenciletilenodiamonio, y cationes parecidos. Refiérase, por ejemplo, a Berge et al., *J. Pharm. Sci.* (1977), 66:1-19, que se incorpora en este documento completamente por referencia. Otros cationes cubiertos por el término que se acaba de mencionar incluyen a la forma protonada de la procaina, la quinina y la N-metilglucosamina. Además, también se contempla cualquier forma zwitteriónica de compuestos instantáneos formados por un ácido carboxílico y un grupo amino.

Este invento también incluye solvatos de cualquiera de los compuestos representados por la fórmula 1 o cualquiera de los compuestos 2-9 y sus sales. El término "Solvato" se refiere a una asociación física de un compuesto del invento con uno o más moléculas solventes. Esta asociación física involucra variar los grados de enlaces iónicos y covalente, incluyendo los enlaces de hidrógeno. En ciertas instancias, el solvato será capaz de aislamiento. El término "solvato" abarca los solvatos en fase de una solución y los que son aislables. Ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen a etanolatos, metanolatos y similares. El término "hidrato" se refiere a un solvato en el cual la molécula solvente es agua.

Este invento también incluye a polimorfos o cualquiera de los compuestos representados por la fórmula 1 o cualquiera de los compuestos 2-9 y sus sales. El término "polimorfo" se refiere a un estado cristalino particular de una sustancia, que puede caracterizarse por propiedades físicas específicas tales como la difracción de rayos X, el espectro IR, el punto de derretimiento, y similares.

Uso terapéutico

Este invento suministra un compuestos y composiciones que comprenden a compuestos que son efectivos en la modulación de la señalización de quinasas proteínicas. Estos compuestos y composiciones son potencialmente útiles para el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad o señalización alterada o anormal de quinasas proteínicas tales como la actividad o señalización incrementada de quinasas proteínicas.

Por lo tanto, en una sección, este invento suministra un método para inhibir la traducción de señales mediada por una quinasa proteínica (PK - protein kinase) en una célula, que comprende contactar a la célula con un monto efectivamente inhibitorio de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, o por lo menos un compuesto seleccionado de los compuestos 2-9, o una composición farmacéutica conformada de uno o más de aquellos compuestos como un ingrediente activo.

En otra sección, este invento suministra un método para inhibir la proliferación celular que comprende contactar a la célula con un monto inhibitorio efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o por lo menos un compuesto seleccionado de los compuestos 2-9.

5 Este invento suministra además un método para inhibir, tratar o prevenir una enfermedad relacionada con quinasas proteínicas (PK - protein kinase) en un sujeto que comprende del paso de administrar al sujeto un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, o por lo menos un compuesto seleccionado de los compuestos 2-9. En otra sección, el método comprende la administración al sujeto de una composición farmacéutica que comprende un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, o por lo menos un compuesto seleccionado de los compuestos 2-9 y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

15 Este invento suministra además un método para la inhibición, el tratamiento y la prevención de una enfermedad relacionada con la señalización del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - insulin-like growth factor I recepto) y/o el sustratos receptor de insulina 1 (IRS1- insulin receptor substrate 1) y/o el sustrato receptor de insulina 2 (IRS2 - insulin receptor substrate 2) en un sujeto que comprende del paso de administrar al sujeto un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, o por lo menos un compuesto seleccionado de los compuestos 2-9. En otra sección, el método comprende la administración a un sujeto de una composición farmacéutica que comprende un monto terapéuticamente efectivo de por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, o por lo menos un compuesto seleccionado de los compuestos 2-9; y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.

25 Este invento suministra además al compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o cualquiera de los compuestos 2-9 para su uso en la inhibición, el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con las quinasas proteínicas (PK - protein kinase) en un sujeto. Los compuestos que son útiles para el tratamiento o la prevención de una enfermedad relacionada con la señalización del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - insulin-like growth factor 1 receptor) y/o el sustrato receptor de insulina 1 (IRS1 - insulin receptor substrate 1) y/o el sustrato receptor de insulina 2 (IRS2 - insulin receptor substrate 2). Un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1 o cualquiera de los compuestos 2-9 son útiles además para la inhibición de la transducción de señales mediada por una quinasa proteínica (PK - protein kinase). Adicionalmente, éstos compuestos son útiles para inhibir la proliferación celular.

35 Las composiciones farmacéuticas que componen por lo menos uno de los compuestos representados por la estructura de la fórmula 1 o por lo menos un compuesto seleccionado de los compuestos 2-9 en un monto terapéuticamente efectivo y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable son útiles para la inhibición, el tratamiento o la prevención de una enfermedad seleccionada de una enfermedad proliferativa de células, una enfermedad metabólica, una enfermedad inflamatoria y una enfermedad fibrótica. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. En una sección, las composiciones farmacéuticas son útiles para la inhibición, el tratamiento o la prevención del cáncer y para inhibir la proliferación celular.

45 Una "quinasa proteínica" (PK - protein kinase) es una proteína que pertenece a una familia de enzimas que transfiere al fosfato y de ATP y adhiere a éste, covalentemente, uno de 3 aminoácidos que tienen un grupo libre de hidroxilos en proteínas de sustratos. La mayoría de quinasas actúan en la serina y en la treonina, otras actúan en la tirosina, y algunas (quinasas de especificidad dual) actúan en las 3. Las PKs están involucradas una variedad de procesos celulares clave, incluyendo la transducción de señales y la regulación del crecimiento. Una quinasa proteínica, tal como se utiliza aquí, se refiere a una quinasa receptora (RK - receptor kinase) así como una quinasa celular (CK - cellular kinase - o una quinasa no receptora). Por lo tanto, los compuestos de este invento son efectivos para la inhibición de las quinasas proteínicas receptoras y no receptoras o sus señalizaciones.

50 Una quinasa celular de tirosina (CTK - cellular tyrosine kinase - o quinasa no receptora de tirosina) es una proteína intracelular que toma parte en la transducción de señales dentro de la célula, incluyendo la transducción de señales al núcleo. Ejemplos de CTKs son la familia Src de oncoproteínas. Una quinasa receptora de tirosina (RTK - receptor tyrosine kinase) es una proteína transmembranal que participa en los senderos de señalización transmembranales. 55 La actividad biológica predominante de algunas quinasas receptoras de tirosina es la estimulación del crecimiento y la proliferación celular, mientras que otras quinasas receptoras de tirosina están involucradas en suprimir el crecimiento y promover la diferenciación. Las RTKs incluyen, pero no se limitan a, los receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF - platelet-derived growth factor), del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF- fibroblast growth factor), del factor de crecimiento de hepatocitos (HGF - hepatocyte growth factor), de la insulina, del factor de crecimiento similar a la insulina 1 ((IGF-1 - insulin-like growth factor-1), del factor de crecimiento nervioso (NGF - nerve growth factor), del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF - vascular endothelial growth factor) y del factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF - macrophage colony stimulating factor).

65 El término "enfermedad relacionada con las quinasas proteínicas" tal como se utiliza en este documento se refiere a una enfermedad caracterizada por la actividad o señalización alterada o anormal de las PKs. La actividad o

señalización anormal o alterada se refiere a (i) una actividad o niveles incrementados o reducidos de PKs que conllevan a una proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular aberrantes; o (ii) cualquier incremento o reducción en la actividad de moles corriente abajo a las PKs dando en una señalización aberrante de dichas PKs. La sobreactividad de las PKs se refiere a una sobreexpresión de dichas PKs en células que normalmente no expresan a PKs, o una expresión incrementada de PKs que conlleva a una proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular no deseados. Además, la sobreactividad de PKs también puede referirse a una amplificación de la codificación genética de una PK en particular o la producción de un nivel de actividad de PKs que puede correlacionarse con la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. Una sobreactividad puede ser también el resultado de una activación constitutiva o independiente de ligándolos como un resultado de mutaciones tales como eliminaciones de un fragmento de una PK responsable de enlaces con ligandos. Una sobreactividad también puede ser el resultado de una desregulación de los niveles de ligandos y una disponibilidad para enlaces y regulaciones de la actividad de PKs. Alternamente, una actividad incrementada o reducida aberrante de PKs puede resultar de la pérdida de una regulación corriente arriba de dichas PKs, cambios en la localización de las PKs o sus interacciones con moléculas adicionales de señalización. Adicionalmente, la expresión reducida de PKs puede conllevar a reducciones no deseadas en la proliferación, diferenciación y/o crecimiento celular. Tal como se definió anteriormente, la enfermedad puede caracterizarse además por una transducción anormal o alterada de señales mediada por una PK. La señalización anormal o alterada se refiere a cambios en la actividad o niveles de moléculas corriente abajo de las PKs que resulta en una señalización aberrante mediada por dichas PKs (por ejemplo, un incremento o reducción en la actividad de IRS1/IRS2 conlleva a una señalización aberrante de IGF-1R).

Por lo tanto, en una sección, este invento es dirigido a preparaciones que contienen por lo menos un compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, o por lo menos un compuesto seleccionado de los componentes 2-9, que modulan la transducción de señalización de la actividad de PKs al afectar la actividad de las quinasas proteínicas e interferir con los senderos de transducción de señales mediados por dichas proteínas.

Ejemplos de enfermedades relacionadas con quinasas proteínicas son las enfermedades proliferativas de células, enfermedades metabólicas o enfermedades fibróticas e inflamaciones.

Ejemplos de enfermedades proliferativas de células que son mediadas por la actividad, la activación o la señalización de quinasas proteínicas son el cáncer, la psoriasis, la nefropatía diabética, enfermedades proliferativas de los vasos sanguíneos y enfermedades proliferativas de mesangiales.

El cáncer es una enfermedad en la cual una población de células se ha vuelto, a varios niveles, y sensible a los mecanismos de control que normalmente administran la proliferación y la diferenciación. El cáncer se refiere a varios tipos de micoplasmas y tumores malignos, incluyendo la metástasis en diferentes lugares. Ejemplos no limitantes de cánceres que pueden ser tratados por cualquiera de los compuestos representados por la estructura de la fórmula 1, o cualquiera de los compuestos 2-9 son el cáncer al cerebro, cáncer a los ovarios, cáncer al colon, cáncer a la próstata, cáncer hepático, cáncer pancreático, cáncer al riñón, cáncer a la vejiga, cáncer a la mama, cáncer al pulmón, cáncer oral, y cáncer a la piel. Ejemplos específicos de cánceres son: carcinomas, sarcomas, mielomas, leucemias, linfomas y tumores de tipo mixto. Categorías particulares de tumores incluyen a enfermedades linfoproliferativas, cáncer a la mamá, cáncer al ovario, cáncer a la próstata, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer a los huesos, cáncer al hígado, cáncer al estómago, cáncer al colon, cáncer pancreático, cáncer de los tiroides, cáncer a la cabeza y el cuello, cáncer al sistema central nervioso, cáncer al sistema nervioso periférico, cáncer a la piel, cáncer al riñón, así como las metástasis de todos los que se acaban de mencionar. Tipos específicos de tumores incluyen al carcinoma hepatocelular, el hepatoma, el hepatoblastoma, el rabdomiosarcoma, el carcinoma del esófago, el carcinoma de las tiroides, el ganglioblastoma, el fibrosarcoma, el mixosarcoma, el liposarcoma, el condrosarcoma, el sarcoma osteogénico, el cordoma, el angiosarcoma, el endoteliosarcoma, el tumor de Erwing, el leiomiosarcoma, el rabdoteliosarcoma, el carcinoma ductal invasivo, el adenocarcinoma papilar, el melanoma, el melanoma metastásico, el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células basales, el adenocarcinoma (bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado, o no diferenciado), el carcinoma de células renales, el hipernefoma, el adenocarcinoma hipernefroide, el colangiocarcinoma, el seminoma, el carcinoma embrionario, tumores de Wilms, tumores testiculares, el carcinoma pulmonar incluyendo al carcinoma de pulmón de células pequeñas, de células que no son pequeñas y de células grandes, el carcinoma de la vejiga, gliomas, glioblastomas, astrocitos, meduloblastomas, craneofaringiomas, ependimomas, pinealomas, retinoblastomas, neuroblastomas, carcinomas del colon, carcinomas rectales, tumores malignos hematopoyéticos incluyendo a todos los tipos de leucemia y de linfomas incluyendo: la leucemia mielógena aguda, la leucemia mielocítica aguda, la leucemia linfocítica aguda, la leucemia mielógena crónica, la leucemia linfocítica crónica, la leucemia de mastocitos, el mieloma múltiple, el linfoma mielóide, el linfoma de Hodgkin y el linfoma que no es de Hodgkin. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

De acuerdo a ciertas secciones, el cáncer que va a ser tratado es seleccionado de un grupo que consiste de cáncer a la próstata, cáncer a la mamá, cáncer a la piel (incluyendo el melanoma), el melanoma metastásico, el cáncer al colon, el cáncer pulmonar, el cáncer pancreático, el linfoma, el mieloma, la leucemia (incluyendo a la leucemia linfoblástica), cáncer a la cabeza y el cuello, cáncer al riñón, cáncer al ovario, tumores vaginales, cáncer al estómago, cáncer a la laringe, cáncer a los huesos, cáncer al hígado, o cáncer a las tiroides. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

Este invento suministra además un método para inhibir, tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la señalización del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - insulin-like growth factor 1 receptor) y/o el sustrato receptor insulina 1 (IRS1 - insulin receptor substrate 1) y/o el sustrato receptor de insulina 2 (IRS2 - insulin receptor substrate 2). La información de los modelos experimentales y de los estudios poblacionales han implicado que el sistema IGF-1 está involucrado en la patogénesis de muchos cánceres humanos diferentes, incluyendo cáncer a la mamá, cáncer a la próstata, cáncer al pulmón y cáncer al colon (revisado en Ryan et al., The Oncologist (El Oncólogo) (2008), 13: 16-24). Existen además algunas líneas de evidencia de que la desregulación del sistema IGF-1 y una activación incrementada del IGF-1R están involucrados en la resistencia para ciertas terapias anti cáncer, incluyendo la quimioterapia citotóxica, los agentes hormonales, las terapias biológicas y la radiación.

El sustrato receptor de insulina 1 (IRS-1 - Insulin receptor substrate 1) es un constituyente del sendero de señalización de IGF-1R, y se ha demostrado que es un aliado importante en su rol en la transformación de tumores malignos (revisado en Baserga, Exp. Cell (Célula) Res. (2009), 315(5): 727-732).

Sin desear atarse a ningún mecanismo o teoría particular, se contempla que los compuestos aquí presentados son útiles como inhibidores de la señalización de IGF-1R y/o IRS-1 y/o IRS-2 siendo, por lo tanto, altamente potentes en el tratamiento o en la prevención de diferentes tipos de cáncer, ambos como un sólo agente terapéutico, y como una mejora para terapias existentes. La inhibición de la señalización de IRS-1 es beneficioso para el tratamiento de varios cánceres donde el IGF-1R ha demostrado estar involucrado, así como para el tratamiento de otros tipos de cáncer, que son independientes de IGF-1R. En algunas secciones, este invento es dirigido a compuestos que son inhibidores de las quinasas de IGF-1R, que activan cualquiera de los siguientes efectos, en cualquier orden: (i) la fosforilación de la serina de los sustratos directos de IGF-1R IRS1 y/o IRS2; (ii) la disociación de IRS1 y/o IRS2 de la membrana celular; y/o (iii) la degradación de IRS1 y/o IRS2, suministrando, por lo tanto, efectos a largo plazo que mejoran la actividad inhibitoria de estos nuevos compuestos.

El término "tratar" tal como se utiliza en este documento se refiere a anular, inhibir, frenar o regresar el progreso de una enfermedad, aliviar los síntomas clínicos de una enfermedad o prevenir la aparición de los síntomas clínicos de una enfermedad. El término "prevenir" es definido en este documento como evitar que un sujeto adquiera una enfermedad o trastorno.

El término "tratamiento de cáncer" en el contexto de este invento incluye por lo menos uno de los siguientes efectos: una reducción en la tasa de crecimiento del cáncer (es decir, el cáncer todavía crece pero a una tasa más lenta); la terminación de crecimiento canceroso, es decir, el estancamiento de crecimiento tumoral, y, en casos importantes, el tumor se reduce de tamaño. El término también incluye la reducción en el número de metástasis, la reducción en el número de nuevas metástasis formadas, una desaceleración del progreso del cáncer de una etapa a la otra y una reducción en la angiogénesis inducida por el cáncer. En los casos más importantes, el tumor es totalmente eliminado. Adicionalmente, incluido en este término, es el alargamiento del período de supervivencia del sujeto que experimenta el tratamiento, el alargamiento del tiempo de regresión del tumor, y similares.

El término "administrar" tal como se utilizan este documento se refiere a poner en contacto a un compuesto de este invento afectando esa forma la actividad, la activación o la señalización de la quinasa ya sea directamente; es decir, por interacción de la quinasa en sí, o indirectamente; es decir, por la interacción con otra molécula de la cual depende la actividad de señalización de la enzima. Tal como se utiliza en este documento, la administración puede lograrse in vitro, es decir, en un tubo de ensayo, o in vivo, es decir, en células o tejidos de organismos vivos, por ejemplo humanos. En una sección, este invento cubre la administración de los compuestos de este invento a un sujeto.

El término "inhibición de proliferación celular" tal como se utiliza en este documento se refiere a la inhibición de células anormales preferiblemente cancerígenas expresada como una reducción en por lo menos uno de los siguientes: el número de células (debido a la muerte celular que podría ser necrótica, apoptótica o cualquier otro tipo de muerte celular o sus combinaciones) en comparación al grupo de control; una reducción en las tasas de crecimiento de las células, es decir, el número total de células podría incrementarse pero a un nivel más bajo o a una tasa más baja que el incremento en el grupo de control; una reducción en la invasividad de las células (tal como se determina por ejemplo, por medio de un ensayo de agar) en comparación con el grupo de control aun si su número total no ha cambiado; una progresión de un tipo celular menos diferenciado a un tipo celular más diferenciado; una desaceleración en la transformación neoplásica; o alternamente la desaceleración de la progresión de las células cancerígenas de una etapa a la siguiente.

El término "monto terapéuticamente efectivo" se refiere al monto de un compuesto que se está administrando que suministra un efecto terapéutico para una condición específica y un régimen de administración, específicamente en un monto que alivia hasta cierto grado uno o más de los síntomas de la enfermedad que se está tratando. Las dosis terapéuticamente efectivas para cualquier compuesto representado por la estructura de la fórmula 1, o cualquiera de los compuestos 2-9 aquí descritos pueden estimarse inicialmente de un cultivo celular y/o un modelo animal. Una dosis puede ser formulada en un modelo animal, y esta dosis puede ser utilizada para determinar más precisamente dosis útiles en humanos.

El término “monto inhibitorio efectivo” se refiere al monto de un compuesto que se está administrando que inhibe hasta cierto grado la quinasa proteínica con la que se está contactando.

Composiciones farmacéuticas:

5 Este invento suministra además composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos uno de los compuestos representados por la estructura de la fórmula 1, o por lo menos uno de los compuestos seleccionados de los compuestos 2-9, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable. Tal como se utiliza en este documento, una “composición farmacéutica” significa montos terapéuticamente efectivos de los compuestos de este invento, junto con diluyentes, conservantes, solubilizantes, emulsionantes, adyuvantes y/o portadores adecuados. 10 Tales composiciones son formulaciones líquidas o liofilizadas o secadas de otra forma e incluyen diluyentes de varios contenidos de amortiguación (por ejemplo, Tris-HCl., Acetato, fosfato), pH y fuerza iónica, aditivos tales como la albúmina o la gelatina para prevenir su absorción a superficies, detergentes (por ejemplo, Tween 20, Tween 80, Pluronic F68, sales de ácidos biliares), agentes solubilizantes (por ejemplo, glicerol, glicerol de polietileno), 15 antioxidantes (por ejemplo, el ácido ascórbico, el metabisulfito de sodio), conservantes (por ejemplo, Timersol, alcohol bencílico, parabeno), sustancias aglutinadoras o modificadores de tonicidad (por ejemplo, la lactosa, el manitol), la adherencia covalente de polímeros tales como el glicol de polietileno a la proteína, formación de complejos con iones metálicos, o la incorporación del material en preparaciones específicas de compuestos poliméricos tales como el ácido poliláctico, el ácido poliglicólico, hidrogeles, etcétera, o en liposomas, 20 microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, fantasmas de eritrocitos, o esferoplastos. Tales composiciones influenciarán el estado físico, la solubilidad, la estabilidad, la tasa de liberación in vivo, y la tasa del despeje in vivo. Composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen la formulación en depósitos lipofílicos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites).

25 Además se contempla por el invento a composiciones de partículas cubiertas con polímeros (por ejemplo, poloxámeros o poloxaminas). Otras secciones de las composiciones del invento incorporan formas de partículas, recubrimientos de protección, inhibidores de proteasas o mejoradores de la permeabilidad para varias rutas de administración, incluyendo la parenteral, la pulmonar, la nasal y la oral. En una sección, la composición farmacéutica es administrada parenteralmente, paracanceralmente, a través de la mucosa, en forma transdérmica, en forma 30 intramuscular, en forma intravenosa, en forma intradérmica, en forma subcutánea, en forma intraperitoneal, en forma intraventricular, en forma intracraneal o en forma intratumoral.

Además, tal como se utiliza en este documento, los “portadores farmacéuticamente aceptables” son bien conocidos para aquellas personas con conocimiento en la industria e incluyen, pero no se limitan a, 0.01-0.1M y 35 preferiblemente 0.05M de amortiguador de fosfato o 0.8 por ciento de solución salina. Adicionalmente, aquellos portadores farmacéuticamente aceptables pueden ser soluciones, suspensiones y emulsiones acuosas o no acuosas. Ejemplos de solventes no acuosos son el propilenglicol, el polietilenglicol, aceites vegetales tales como el aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables tales como el oleato de etilo. Portadores acuosos incluyen a agua, a soluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas/acuosas incluyendo a medios salinos y amortiguados.

40 Portadores parenterales incluyen a soluciones de cloruro de sodio, la dextrosa de Ringer, la dextrosa y cloruro de sodio, aceites de lactatos de Ringer o aceites fijos. Portadores intravenosos incluyen a re-abastecedores de fluidos y de nutrientes, re-abastecedores de electrolitos tales como aquellos que se basan en la dextrosa de Ringer, y similares. Conservadores y otros aditivos también pueden estar presentes, tales como, por ejemplo, antimicrobianos, 45 antioxidantes, agentes de recopilación, gases inertes y similares.

Composiciones de liberación controlada o sostenida incluyen formulaciones en depósitos lipofílicos (por ejemplo, ácidos grasos, ceras, aceites) también se contempla por el invento composiciones de partículas cubiertas con polímeros (por ejemplo, poloxámeros y poloxaminas) y el compuesto acoplado a anticuerpos dirigidos en contra de 50 receptores, ligandos o antígenos específicos de tejidos, o acoplados a ligandos de receptores específicos de tejidos.

Otras acciones de las composiciones del invento incorporan formas de partículas, recubrimientos protectores, inhibidores de proteasas o mejoradores de la permeabilidad para varias rutas de administración, incluyendo la vía parenteral, pulmonar, nasal y oral.

55 Los compuestos modificados por la adherencia covalente de polímeros solubles en agua tales como el polietilenglicol, co-polímeros del polietilenglicol y polipropilenglicol, la celulosa de carboximetilo, el dextrano, el alcohol de polivinilo, la polivinilpirrolidona o el polipropileno han demostrado exhibir sustancialmente vidas-medias más largas en inyecciones intravenosas donde fluye la sangre que los compuestos no modificados correspondientes. Aquellas modificaciones también pueden incrementar la solubilidad de los compuestos en 60 soluciones acuosas, eliminar aglutinamientos, mejorar la estabilidad física y química del compuesto, y reducir notablemente la inmunogenicidad y la reactividad del compuesto. Como resultado, la actividad biológica deseada in vivo puede lograrse al administrar a aquellos compuestos polímeros modificados menos frecuentemente o en dosis menores que con el compuesto no modificado.

En otra sección, la composición farmacéutica puede ser entregada en un sistema controlado de liberación. Por ejemplo, el agente puede ser administrado utilizando una infusión intravenosa, una bomba osmótica implantable, un parche transdérmico, liposomas, u otras formas de administración. En una sección, una bomba puede ser utilizada (ver por ejemplo a Saudek et al., N. Engl. J. Med. (1989), 321:574-579). En otra sección, pueden utilizarse materiales poliméricos. En otra sección, un sistema de liberación controlada puede ser colocado en proximidad al objetivo terapéutico, es decir, en el cerebro, requiriendo, por lo tanto, solamente una fracción de la dosis sistémica (refiérase, por ejemplo, a Goodson, Medical Applications of Controlled Release (Aplicaciones Médicas de Liberaciones Controladas), mencionado anteriormente (1984), 2:115-138). Preferiblemente, un dispositivo de liberación controlada es introducido en un sujeto cerca al sitio de la activación inmunológica inapropiada o de un tumor. Otros sistemas controlados de liberación son mencionados en la revisión de Langer, Science (Ciencia) (1990), 249: 1527-1533.

La preparación farmacéutica puede comprender uno o más de los compuestos representados por la estructura de la fórmula 1, o cualquiera de los compuestos 2-9, o podría incluir además un portador farmacéuticamente aceptable, y puede ser en una forma sólida o líquida tal como tabletas, polvos, cápsulas, peletes, soluciones, suspensiones, elixires, emulsiones, geles, cremas, o supositorios, incluyendo supositorios rectales y uretrales. Portadores farmacéuticamente aceptables incluyen gomas, almidones, azúcares, materiales celulósicos y sus mezclas. La preparación farmacéutica que contiene al modulador del receptor también puede administrarse a un sujeto por, por ejemplo, una implantación subcutánea de un pellet; en una sección adicional, el pellet suministra una liberación controlada del modulador del receptor durante un periodo de tiempo. La preparación también puede ser administrada por medio de una inyección intravenosa, intraarterial o intramuscular de una preparación líquida, una administración oral de una preparación líquida o sólida, o por medio de aplicaciones tópicas. La administración puede lograrse usando un supositorio rectal o un supositorio uretral.

Las preparaciones farmacéuticas del invento pueden prepararse mediante procesos conocidos de disolución, mezcla, granulación o formación de tabletas. Para una administración oral, los moduladores de los receptores o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, ésteres, N-óxidos, y similares son mezclados con aditivos personalizados para este propósito, tales como portadores, estabilizadores o diluyentes inertes, y cubiertos por métodos personalizados en una forma adecuada de administración, tales como tabletas, tabletas cubiertas, cápsulas de gelatina dura o suave, soluciones acuosas, soluciones alcohólicas o soluciones aceitosas. Ejemplos de portadores adecuados inertes son bases convencionales de tabletas tales como la lactosa, la sacarosa, o la maicena en combinación con vinculadores tales como la acacia, la maicena, gelatina o con agentes desintegradores tales como la maicena, el almidón de papa, el ácido alquímico o con un lubricante tal como el ácido esteárico o el estearato de magnesio.

Ejemplos de portadores o solventes adecuados de aceite son aceites vegetales o animales tales como el aceite de girasol o el aceite de hígado de pescado. Las preparaciones pueden ser efectuadas en forma de gránulos secos y húmedos. Para una administración parenteral (inyecciones subcutáneas, intravenosas, intraarteriales o intramusculares), los compuestos de este invento o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, hidratos, y similares son convertidos en una solución, suspensión o emulsión, si se desease con las sustancias personalizadas y adecuadas para este propósito, por ejemplo, solubilizantes u otros auxiliares. Ejemplos son líquidos estériles tales como el agua y aceites, con o sin la adición de un surfactante, y otros adyuvantes farmacéuticamente aceptables. Aceites ilustrativos son aquellos de origen del petróleo, animal, vegetal o sintético, por ejemplo, el aceite de nuez, el aceite de soya o el aceite mineral. En general, las soluciones de agua, Salinas, de dextrosa acuosa y de azúcares relacionados, y glicoles tales como los glicoles de propileno o los glicoles de polietileno son portadores líquidos preferidos, particularmente para soluciones inyectables.

La preparación de composiciones farmacéuticas que contienen un componente activo es bien entendida en la industria. Comúnmente, aquellas composiciones son preparadas en forma de aerosoles de polipéptidos entregados a la nasofaringe o como inyectables, ya sean soluciones o suspensiones líquidas, sin embargo, formas sólidas adecuadas para ser parte de soluciones o de suspensiones líquidas antes de su inyección también pueden ser preparadas. La preparación también puede ser emulsionada. El ingrediente activo terapéutico es, a menudo, mezclado con excipientes que son farmacéuticamente aceptables y compatibles con el ingrediente activo. Excipientes adecuados son, por ejemplo, agua, soluciones salinas, la dextrosa, el glicerol, el etanol o similares y sus combinaciones.

Adicionalmente, si se desease, la composición puede contener montos menores de sustancias auxiliares tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH, que mejoran la efectividad del ingrediente activo.

Un componente activo puede ser formulado en la composición como formas de sales neutralizadas farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales ácidas de adición (formadas con los grupos de aminos libres del polipéptido o de la molécula del anticuerpo), que son formados con ácidos inorgánicos tales como, por ejemplo, ácidos hidroclicóricos o fosfóricos, o ácidos orgánicos tales como el acético, el oxálico, el tartárico, el mandélico y similares. Sales formadas de los grupos de carboxilos libres también pueden ser derivados de bases inorgánicas tales como, por ejemplo, el hidróxido de sodio, de potasio, de amonio,

de calcio o férrico, y bases orgánicas tales como la isopropilamina, la trimetilamina, el etanol de 2-etilamino, la histidina, la procaina, y similares.

5 Para la administración tópica a superficies corporales utilizando, por ejemplo, cremas, geles, gotas y similares, los compuestos de este invento o sus derivados fisiológicamente tolerados tales como sales, hidratos y similares son preparados y aplicados como soluciones, suspensiones o emulsiones en diluyentes fisiológicamente aceptables sin o con un portador farmacéutico.

10 En otra sección, el compuesto activo puede ser entregado en una vesícula, en particular en un liposoma (refiérase por ejemplo a Langer, Science (Ciencia) (1990), 249: 1527-1533; Treat et al., Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer (Liposomas en la Terapia de Enfermedades Infecciosas y del Cáncer) (1989), Lopez- Berestein y Fidler (eds.), Liss, NY, 353-365).

Terapia de combinación:

15 Este invento suministra además composiciones y métodos para el tratamiento del cáncer o para inhibir, tratar o prevenir una enfermedad relacionada con quinasas proteínicas (PK - protein kinase), al administrar una combinación que comprende un compuesto representado por la estructura general de la fórmula 1, o cualquier compuesto cubierto por esta estructura genérica incluyendo, pero sin limitarse a, cualquiera de los compuestos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8
20 o 9 en combinación con por lo menos otro agente anti cáncer. En algunas secciones, el compuesto de este invento y por lo menos otro agente anti cáncer son administrados con un monto que suministra un efecto terapéutico anti cáncer que es por lo menos aditivo. En otras secciones, el compuesto de este invento y por lo menos otro agente anti cáncer son administrados en un monto que suministra un efecto terapéutico anti cáncer que es sinérgico.

25 Los cánceres tratados con terapias convencionales radiológicas o químicas u otros agentes anti cáncer desarrollan frecuentemente resistencia estos tratamientos, conllevando finalmente a la recurrencia de la enfermedad que a menudo tiene un fenotipo más agresivo que aquel observado en el momento de la diagnosis original (Li et al., J. Med. Chem. (2009), 52(16): 4981-5004). Las combinaciones de medicamentos de diferentes categorías son útiles para prevenir o superar la emergencia de tumores resistentes a los medicamentos. La combinación de terapias
30 puede suministrar además una ventaja terapéutica en vista de la toxicidad diferencial asociada con 2 tratamientos individuales. Por ejemplo, el tratamiento con un compuesto de este invento puede conllevar a una toxicidad particular que no está presente con por lo menos otro agente anti cáncer, y viceversa. Como tal, esta toxicidad diferencial puede permitir a cada tratamiento ser administrado con una dosis en la cual dichas toxicidades no existen o son mínimas, de tal forma que juntas en la terapia de combinación suministran una dosis terapéutica mientras se evitan las toxicidades de cada uno de los constituyentes de los agentes de la combinación. Además, cuando los efectos terapéuticos lograron un resultado del tratamiento de combinación son mejorados o sinérgicos, es decir, significativamente mejor que los efectos terapéuticos adicionales, las dosis de cada uno de los agentes puede ser reducida aún más, reduciendo, por lo tanto, las toxicidades asociadas a una mayor magnitud.

40 Los términos "sinérgicos", "cooperativo", y "súper-aditivo" y sus varias variaciones gramaticales son utilizadas intercambiamente en este documento. Una interacción entre un compuesto de este invento y otro agente anti cáncer es considerada como sinérgica, cooperativa o súper-aditiva cuando el efecto observado (por ejemplo, la citotoxicidad) en la presencia de los medicamentos juntos es mayor que la suma de los efectos individuales de cada medicamento administrados separadamente. En una sección, el efecto combinado observado de los medicamentos
45 es significativamente más alto que la suma de los efectos individuales. El término significativo se refiere a que el p observado es <0.05 . Una forma no limitante para calcular la efectividad del tratamiento combinado comprende el uso del modelo de actividad de Bliss (Cardone et al. Science (Ciencia) (1998), 282: 1318-1321) utilizando la siguiente fórmula: $E_{bliss} = EA + EB - EA \times EB$, donde EA y EB son inhibiciones fraccionarias obtenidas por el medicamento A individualmente y por el medicamento B individualmente en concentraciones específicas. Cuando la inhibición fraccionaria medida experimentalmente es igual a E_{bliss} , la combinación suministra un efecto aditivo terapéutico.
50 Cuando la inhibición fraccionaria medida experimentalmente es mayor que E_{bliss} , la combinación suministra un efecto terapéutico sinérgico.

Los tratamientos anti cáncer para su uso en las combinaciones de este invento incluyen terapias de radiación, de quimioterapia, de inmunoterapia, hormonales y genéticas. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

60 Agentes anti cáncer adecuados para su uso en combinación con este invento incluyen, pero no se limitan a, agentes de alquilación, agentes antibióticos, agentes anti metabólicos, agentes hormonales, agentes derivados de vegetales, agentes anti angiogénicos, agentes que inducen diferenciación, agentes que inducen la suspensión del crecimiento celular, agentes que inducen la apoptosis, agentes citotóxicos, agentes que afectan la biogenética celular, agentes biológicos, por ejemplo, anticuerpos monoclonales, inhibidores de quinasas e inhibidores de factores de crecimiento y sus receptores, agentes de terapia genética, terapia celular, por ejemplo, células madre o cualquiera de sus combinaciones. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

65

- En una sección, dicho agente anti cáncer adicional es un agente de alquilación. Agentes de alquilación son medicamentos que deshabilitan la función celular al formar enlaces covalentes con grupos aminos, carboxilos, sulfhidrilos, y fosfatos en moléculas biológicamente importantes. La mayoría de lugares importantes de alquilación son el ADN, el RNA y proteínas. Los agentes de alquilación dependen de la proliferación celular para la actividad pero no son específicos de una fase del ciclo celular. Ejemplos no limitantes de agentes de alquilación incluyen a las biscloroetilaminas (mostazas de nitrógeno, (por ejemplo, el clorambucilo, la ciclofosfamida, la ifosfamida, la mecloretamina, el melfalano, la mostaza de uracilo), aziridinas (por ejemplo, la tiotepa), los sulfonatos de alquilo alcanos (por ejemplo, el busulfano), las nitroso-ureas (por ejemplo, el BCNU, la carmustina, la lomustina, la estreptozocina), agentes de alquilación no clásicos (por ejemplo, la altretamina, dacarbacina, y procarbocina), e iones inorgánicos incluyendo los compuestos de platino (por ejemplo, el carboplatino, el oxaloplatino y el cisplatino). Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. Los agentes de alquilación actualmente preferidos para su uso en las combinaciones de este invento incluyen al cisplatino y a la dacabacina. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.
- En otra sección, por lo menos otro agente anti cáncer es un inhibidor de quinasas proteínicas. Los inhibidores de quinasas proteínicas son moléculas pequeñas o anticuerpos que inhiben la fosforilación de los grupos hidroxilo en los residuos de tirosina, de serina, y treonina de las proteínas, afectando, de esa forma, el crecimiento, la diferenciación y la proliferación celular. Ejemplos no limitantes de inhibidores de quinasas proteínicas incluyen a inhibidores de EGFR y/o HER2 (por ejemplo, genititib, erlotinib, lapatinib, trastuzumab y cetuximab), inhibidores de B-Raf (por ejemplo, PLX-4032 y sorafenib), inhibidores de BCR-ABL y/o las quinasas de la familia Src (por ejemplo, imatinib, dasatinib y nilotinib), inhibidores de VEGFR/PDGFR y/o de varias quinasas (por ejemplo, bevacizumab, sorafenib, sunitinib y pazopanib). Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.
- En otra sección, por lo menos otro agente anti cáncer es un inhibidor de proteasomas. Los inhibidores de proteasomas tienen una actividad antitumoral efectiva en cultivos celulares, induciendo apoptosis al interrumpir la degradación regulada de proteínas pro-crecimiento de ciclos celulares. Ejemplos no limitantes de los inhibidores de proteasomas incluyen a bortezomib (PS-341) y disulfiram. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.
- En otra sección, por lo menos otro agente anti cáncer es un inhibidor de topoisomerasas. Los inhibidores de topoisomerasas son agentes que interfieren con la acción de las enzimas topoisomerasas (topoisomerasa I y II) que controlan los cambios de la estructura del ADN al catalizar la ruptura y la reincorporación de la estructura del fosfodiéster de cepas de ADN durante el ciclo celular normal. Ejemplos no limitantes de inhibidores de topoisomerasas son el irinotecán, el topotecán, la camptotecina, la lamellarina D y el etopósido. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. Un inhibidor preferido actual de topoisomerasas es el irinotecán.
- En otras secciones, dicho agente anti cáncer adicional es un antibiótico antitumoral. Antibióticos antitumorales similares a la adriamicina intercalan el ADN con secuencias de guanina-citocina y guanina-timina, resultando en una oxidación y formación espontánea de radicales de oxígeno libres que causan una ruptura de la cepa. Ejemplos no limitantes de agentes antibióticos incluyen a las antraciclinas (por ejemplo, la doxorubicina, la daunorubicina, la epirubicina, la idarubicina y la antracenediona), la mitomicina C, la bleomicina, la dactinomicina, y la plicaticina. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.
- En secciones adicionales, dicho agente adicional anti cáncer es un agente anti metabólico. Agentes anti metabólicos adecuados para su uso en este invento incluyen, pero no se limitan a, la 6-mercaptopurina, la floxuridina, el 5-fluorouracilo, el metotrexato, la leucovorina, la hidroxiaurea, la tioguanina, la mercaptopurina, la citarabina, la pentostatina, el fosfato de fludarabina, la cladribina, la asparaginasa, y la gemcitabina. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.
- En otras secciones, dicho agente adicional anti cáncer es un agente hormonal. Los agentes hormonales adecuados para su uso en este invento incluyen, pero no se limitan a un estrógeno, un progestágeno, un antiestrógeno, un andrógeno, un anti andrógeno, un análogo de LHRH, un inhibidor de aromatasas, el dietilestilbestrol, el tamoxifeno, el toremifeno, el fluoximesterol, el raloxifeno, la bicalutamida, la nilutamida, la flutamida, la aminoglutetimida, el tetrazol, el acetato de goserelina, la leuprolida, el acetato de megestrol, y la mifrepistona. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.
- En algunas secciones, dicho agente anti cáncer adicional es un agente derivado de vegetales. Agentes derivados de plantas incluyen, pero no se limitan a, taxanos, los cuales son derivados semi sintéticos de precursores extraídos de las espinas vegetales de tejo. Estos medicamentos tienen un anillo nuevo de 14 miembros, el taxano. Los taxanos (por ejemplo, el taxol) promueven el ensamblaje y la estabilidad micro tubular, por lo tanto, bloquean al ciclo celular en la mitosis. Otros agentes derivados de plantas incluyen, pero no se limitan a, los alcaloides de vinca incluyendo a la vincristina, la vinblastina, la vindesina, la vinzolidina, la vinorelbina, el etopósido, el tenipósido, el paclitaxel y el docetaxel; podofilotoxinas incluyendo al etopósido, el irinotecán, y el topotecán. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. En una sección, el agente derivado de vegetales es un derivado del jasmonato (el jasmonato de metilo).

En ciertas secciones, dicho agente adicional anti cáncer es un agente anti biológico tal como, pero sin limitarse a, las proteínas inmuno-moduladoras, anticuerpos monoclonales en contra de antígenos tumorales, genes supresores de tumores, inhibidores de quinasas e inhibidores de factores de crecimiento y sus receptores y vacunas contra el cáncer. Por ejemplo, la proteína inmuno-moduladora puede ser la interleucina 2, la interleucina 4, la interleucina 12, el interferón, el interferón D, el interferón alfa, la eritropoyetina, el granulocito CSF, el granulocito, el macrófago-CSF, el bacilo de Calmette y Guérin, el levamisol o el octreotida. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. Además, el gen supresor de tumores puede ser DPC-4, NF-1, NF-2, RB, p53, WT1, BRCA, o BRCA2. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

Desarrollos recientes han introducido, adicionalmente a las terapias tradicionales citotóxicas y hormonales, terapias adicionales para el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, muchas formas de terapia genética están siendo experimentadas pre-clínicamente o clínicamente. Adicionalmente, se está desarrollando actualmente métodos, tales como los que se basan en la inhibición de la vascularización tumoral (la angiogénesis). El concepto del tratamiento se basa en cortar al tumor de su suministro de nutrición y oxígeno el cual es suministrado por un sistema vascular tumoral construido recientemente. Adicionalmente, se están investigando terapias del cáncer induciendo una diferenciación terminal de las células plásticas. Los agentes adecuados de diferenciación incluyen, pero no se limitan a, ácidos hidroxámicos, derivados de la vitamina D y del ácido retinoico, hormonas esteroides, factores de crecimiento, promotores de tumores e inhibidores del ADN o de la síntesis del RNA. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. Adicionalmente, los inhibidores de deacetilasa de histona son agentes terapéuticos adecuados para ser utilizados con este invento.

Agentes adicionales anti cáncer dentro del enfoque de este invento son los inhibidores glicolíticos como el oxamato de 2DG, sus derivados y similares, y otros inhibidores de transducción (moléculas pequeñas, péptidos o anticuerpos), que bloquean la activación o inhiben la actividad de las quinasas de cKit, cRaf, Akt, y/o mTOR. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. En secciones adicionales, este invento suministra la combinación del compuesto de este invento con por lo menos otro tratamiento anti cáncer. Los tratamientos anti cáncer incluyen la terapia de radiaciones (oncología de radiaciones, radioterapia) y la cirugía. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento.

Compuestos específicos para tratamientos quimioterapéuticos en combinación con los compuestos de este invento son seleccionados de un grupo que consiste de inhibidores de topoisomerasas, vincas con husillos venenosos: la vinblastina, la vincristina, la vinorelbina (el Taxol), el paclitaxel, el docetaxel; y agentes de alquilación: la mecloretamina, el clorambucilo, la ciclofosfamida, el melfalán, la ifosfamida; el metotrexato; la 6-mercaptopurina; el 5-fluorouracilo, la citarabina, la gemcitabina; podofilotoxinas: el etopósido, el irinotecán, el topotecán; químicos anti cáncer que contienen a un grupo de quinonas: la quinona carbazil; antibióticos: la doxorubicina (la adriamicina), la daunorrubicina, la idarrubicina, la epirubicina, la bleomicina, la mitomicina; nitrosoureas: la carmustina (BCNU), la lomustina; iones inorgánicos: el cisplatino, el carboplatino; el interferón, la asparaginasa; hormonas: el tamoxifeno, la leuprolida, la flutamida, y el acetato de megestrol y la dacarbazina. Cada posibilidad representa una sección diferente de este invento. Una tabla de medicamentos anti cáncer aprobados para varios tipos de cánceres los cuales son adecuados para su uso en combinaciones con este invento se adhieren en el apéndice a.

El tratamiento con el compuesto de este invento y por lo menos otro agente anti cáncer puede ocurrir secuencialmente en cualquier orden, simultáneamente o en una de sus combinaciones, por ejemplo, la administración de un compuesto de este invento puede ocurrir antes de, después de, al mismo tiempo que la administración del otro agente anti cáncer. Por ejemplo, el período total del tratamiento puede ser decidido para el compuesto de este invento. El agente o los agentes adicionales pueden ser administrados antes de la ocurrencia del tratamiento con el compuesto o después del tratamiento con el compuesto de este invento. Adicionalmente, el agente o los agentes adicionales pueden ser administrados durante el periodo de administración del compuesto de este invento, pero no necesitan ocurrir durante todo el período del tratamiento. En otra sección, el régimen de tratamiento incluye un pre-tratamiento con un agente, ya sea el compuesto de este invento u otro agente anti cáncer, seguido por la adición del agente o de los agentes adicionales. Secuencias alternantes de administración también son contempladas. La administración alternante incluye la administración de un compuesto de este invento, y otro agente anti cáncer en secuencias alternantes, por ejemplo, el compuesto, seguido por otro agente anti cáncer, seguido por el compuesto de este invento, etcétera.

Las combinaciones de este invento pueden comprender además cualquiera de los excipientes convencionales tales como estabilizadores, modificadores de tonicidad, agentes de amortiguamiento, conservantes, agentes desintegrantes, diluyentes, en la factores, agentes emulsionantes, lubricantes, agentes humectantes y agentes formadores de complejos tal como se definió en este documento anteriormente.

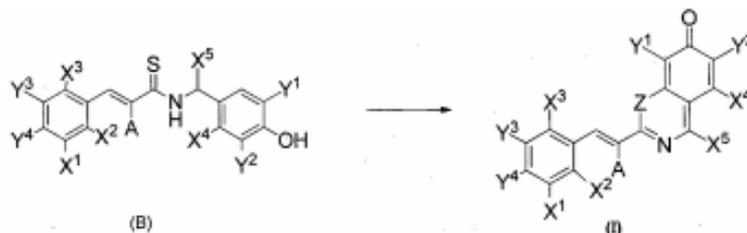
Se debe tomar en cuenta que el término "y" o el término "o" son utilizados generalmente en su sentido incluyendo "y/o" al menos que el contenido dicte claramente de otra forma.

Los siguientes ejemplos son presentados para ilustrar más completamente ciertas secciones del invento. Ellas no deberían, por ningún motivo, sin embargo, ser consideradas como indicadoras del enfoque amplio del invento. Una

persona con conocimiento en la industria fácilmente ingeniará muchas variaciones y modificaciones de los principios aquí presentados sin apartarse del enfoque del invento.

Ejemplo 1: Síntesis-Procedimiento General

Los compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados generalmente por medio de la oxidación de los precursores generales de la fórmula (B) tal como se establece en el esquema a continuación:



El precursor de la fórmula (B) reaccionó con un agente oxidante, por ejemplo, una mezcla de H_2NaPO_4 y HNa_2PO_4 . Después de la incubación, el producto fue centrifugado y la precipitación fue lavada con ácido sulfónico de (2-N-morfolino)-etano (MES - (2-N-morpholine)-ethane sulphonic acid) y agua, y liofilizado para generar un compuesto de la fórmula (I) donde $Z = \text{S}$. Una oxidación adicional al sulfóxido ($Z = \text{SO}$) o a la sulfona ($Z = \text{SO}_2$) puede realizarse tal como es conocido para una persona con conocimiento en la industria.

Este procedimiento se usa como ejemplo para la preparación de los compuestos de las fórmulas (3), (5), (2), (4), (7), (8) y (9):



960 mg del precursor B-1 fueron disueltos en un 10% de ACN/DDW (4.8lit). Una mezcla de 304 ml de 0.2M de H_2NaPO_4 y 1.3 mililitros de 0.2M de HNa_2PO_4 fueron agregados y la solución fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora, mientras que la solución cambiaba su color de amarillo negro. A La mezcla de la reacción se le permitió reposar durante 48 horas a 4 °C. Después de la incubación, el producto fue centrifugado. La precipitación fue lavada con 0.1M de MES ((2-(N-morpholine)-ethane sulphonic acid - ácido sulfónico de (2-(N-morfolino)-etano) pH-5, luego con DDW y liofilizado para generar al compuesto 3 en forma de un polvo negro (90%). La pureza del compuesto 3 fue mayor al 99% tal como se detectó por HPLC y por medio de un microanálisis elemental.

La asignación de las señales NMR protónicas del compuesto 3 es la siguiente: ^1H NMR (500 MHz, en DMSO-d_6): δ 8.25 (s, 1H), 7.71 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 16$ Hz, 1H), 6.80 (s, 1H). Representa solamente a átomos H en enlaces C-H. MS (ESI): encontrado (m/z) 407.9; calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrNO}_5\text{S}$ (MH^+) 407.95. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrNO}_5\text{S}$) C, H, N, Br, S.



960 mg del precursor B-2 fueron disueltos en un 10% de ACN/DDW (4.8lit). Una mezcla de 304 ml de 0.2M de H_2NaPO_4 y 1.3L 0.2M de HNa_2PO_4 fueron agregados y la solución fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora, mientras que la solución cambió su color de amarillo a negro. A la mezcla de la reacción se le permitió reposar durante por lo menos 48 horas a 4 °C. Después de la incubación, el producto fue centrifugado. La

precipitación fue lavada con 0.1M de MES ((2-(N-morpholine)-ethane sulphonic acid - ácido sulfónico de (2-(N-morfolino)-etano) pH-5, luego con DDW y finalmente liofilizado para generar al compuesto 5 en forma de un polvo negro (55%). El compuesto 5 fue obtenido como un hidrato que contenía 1.5 moléculas de agua. La pureza del compuesto 5 fue mayor a un 99% tal como se detectó por medio de HPLC y por medio de un microanálisis elemental.

La asignación de las señales NMR protónicas del compuesto 5 se describe a continuación:

^1H NMR (500 MHz, en DMSO-d_6): δ 8.25 (s, 1H), 8.12 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 16 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.80 (d, J = 8 Hz, 1H). Representa únicamente a los átomos de H en los enlaces de C-H. MS (ESI): encontrado (m/z) 407.9; calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrNO}_5\text{S}$ (MH^+) 407.95. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{BrNO}_5\text{S}$) C, H, N, Br, S.



120 mg del precursor B-3 fue disuelto en un 10% de ACN/DDW (1.2lit). Una mezcla de 76 ml de 0.2M de H_2NaPO_4 y 325ml de 0.2M de HNa_2PO_4 fueron agregados y la solución fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora, mientras que la solución cambiaba su color de amarillo negro. A la mezcla de la reacción se le permitió reposar durante por lo menos 48 horas a 4 °C. Después de la incubación, el producto fue centrifugado. La precipitación fue lavada con 0.1M de MES ((2-(N-morpholine)-ethane sulphonic acid - ácido sulfónico de (2-(N-morfolino)-etano) pH-5, luego con DDW y finalmente liofilizada para generar al compuesto 2 en forma de un polvo café oscuro (34%). La pureza del compuesto 2 fue de un 80% tal como se detectó por HPLC y por medio de un análisis elemental.

La asignación de las señales NMR protónicas del compuesto 2 son las siguientes:

^1H NMR (500 MHz, en DMSO-d_6): δ 8.20 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71(s, 1H), 6.95 (s, 1H). Representa únicamente átomos de H en enlaces C-H. MS (ESI): encontrado (m/z) 480.93; calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{10}\text{IN}_2\text{O}_5\text{S}$ (MH^+) 480.93.



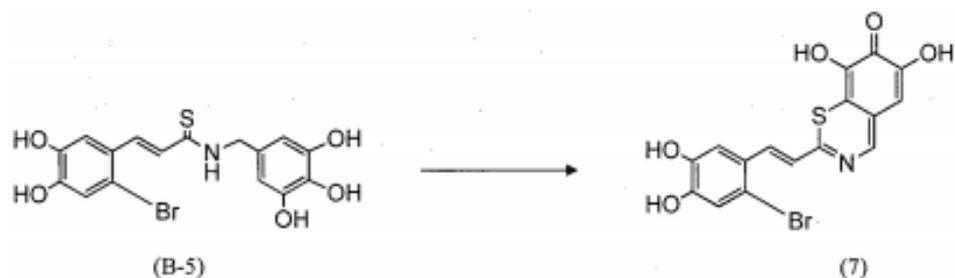
240 mg del precursor B-4 fueron disueltos en un 10% de ACN/DDW (1.2lit). Una mezcla de 76 ml de 0.2M de H_2NaPO_4 y 325ml 0.2M de HNa_2PO_4 fue agregada y la solución fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora, mientras que la solución cambió su color de amarillo a negro. A la mezcla de la reacción se le permitió reposar durante por lo menos 48 horas a 4 °C. Después de la incubación, el producto fue centrifugado. La precipitación fue lavada con 0.1M de MES ((2-(N-morpholine)-ethane sulphonic acid - ácido sulfónico de (2-(N-morfolino)-etano) pH-5, luego con DDW y finalmente liofilizada para generar al compuesto 4 en forma de un polvo negro (55%). El producto crudo fue obtenido con un 90% de pureza. Se realizó una purificación adicional al disolver y agitar al compuesto crudo 4 en 3 ml de MeOH y 100 μl de 6N de HCl. Después de 20 minutos, la solución fue filtrada a través de gel sílice 60, y neutralizada a un pH = 7.5 con hidróxido de amonio. La precipitación oscura obtenida fue filtrada después de 48 horas, lavada con agua y liofilizada. La pureza del compuesto 4 fue superior a un 99% tal como se detectó por medio de HPLC y por medio de un microanálisis elemental.

La asignación de señales NMR protónicas del compuesto 4 es la siguiente:

^1H NMR (500 MHz, en DMSO-d_6): δ 8.26 (s, 1H), 8.12 (d, J = 16 Hz, 1H), 7.5 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 16, 1H), 6.99 (s, 1H). Representa solamente a los átomos H en enlaces de C-H. MS (ESI): encontrado (m/z) 455.93; calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{10}\text{INO}_5\text{S}$ (MH^+) 455.93.

5

10



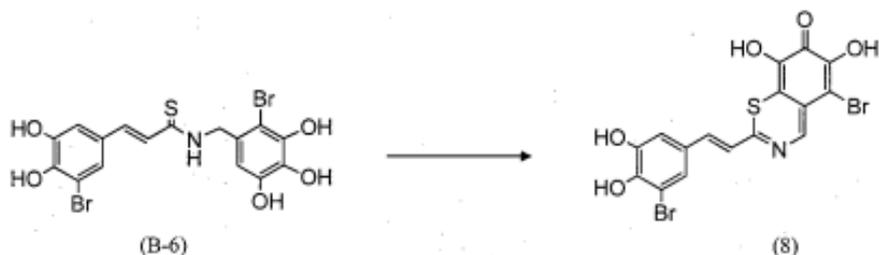
15

20

30 mg del precursor de B-5 fueron disueltos en un 10% de ACN/DDW (8ml). Una mezcla de 5 ml de 0.2M de H₂NaPO₄ / amortiguador HNa₂PO₄, pH = 7.4 fueron agregados y la solución fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora, mientras que la solución cambió su color de amarillo a negro. A la mezcla de la reacción se le permitió reposar durante por lo menos 48 horas a 4 °C. Después de la incubación, el producto fue centrifugado. La precipitación fue lavada con 0.1M de MES ((2-(N-morpholine)-ethane sulphonic acid - ácido sulfónico de (2-(N-morfolino)-etano) pH-5, luego con DDW y finalmente liofilizada para generar al compuesto 7 en forma de un polvo café oscuro (30%). La pureza del compuesto 7 fue de un 70% tal como se detectó por medio de HPLC.

25

30



35

40

45 mg del precursor B-6 fueron disueltos en un 10% de ACN/DDW (2ml). Una mezcla de 3 ml de 0.2M de H₂NaPO₄ y 12ml de 0.2M de HNa₂PO₄ fue agregada y la solución fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora. A la mezcla de la reacción se le permitió reposar durante por lo menos 48 horas a 4 °C. Después de la incubación, el producto fue centrifugado. La precipitación fue lavada con 0.1M de MES ((2-(N-morpholine)-ethane sulphonic acid - ácido sulfónico de (2-(N-morfolino)-etano) pH-5, luego con DDW y finalmente liofilizada para generar al compuesto 8 en forma de un polvo café oscuro (45%). La pureza del compuesto 8 fue de un 70% tal como se detectó por medio de HPLC y de NMR. La limpieza del compuesto 8 fue realizada por medio de un HPLC preparativo, generando 4 mg de 8, 80% de pureza de acuerdo al HPLC y NMR. La asignación de las señales NMR protónicas del compuesto 8 son las siguientes:

45

¹H NMR (500 MHz, en MeOH, ⁴d): δ 7.75 (d, J=6, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.1 (s, 1H), 7.05 (dd, J = 16, 0.7 Hz 1H), representa únicamente átomos H en enlaces de C-H. MS (ESI): encontrado (m/z) 487.86 (MH⁺); calculado para C₁₆H₉Br₂NO₅S (MH⁺) 486.86.

50

55



60

30 mg del precursor B-7 son disueltos en un 10% de ACN/DDW (10ml). Una mezcla de 5 ml de 0.2M de H₂KPO₄/amortiguador HK₂PO₄, pH = 7.4 fue agregado y la solución fue agitada a la temperatura del cuarto durante una hora, mientras que la solución cambió su color de amarillo a negro. A la mezcla de la reacción se le permitió reposar durante por lo menos 48 horas a 4 °C. Después de la incubación el producto fue centrifugado. La precipitación fue lavada con 0.1M de MES ((2-(N-morpholine)-ethane sulphonic acid - ácido sulfónico de (2-(N-morfolino)-etano) pH-5, luego con DDW y finalmente liofilizada para generar al compuesto 9 en forma de un polvo oscuro. La pureza del compuesto 9 fue detectada por medio de HPLC y NMR.

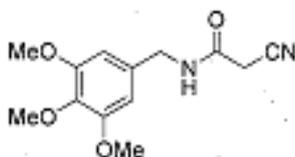
65

Otros compuestos de la fórmula (I) pueden ser preparados en la misma forma desde sus precursores correspondientes de la fórmula (B).

Los procedimientos generales para la síntesis de los compuestos de la fórmula (B) son descritos aún más en las aplicaciones de patentes internacionales PCT WO 2008/068751 y WO 2009/147682, cuyos contenidos se encuentran incorporados completamente por referencia. Algunos ejemplos no limitantes son suministrados en las figuras 1 y 2, y en la descripción a continuación.

I. Procedimiento General para la síntesis de precursores de la fórmula (B) donde A = CN):

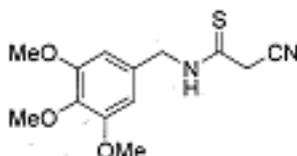
A. Procedimiento General para la síntesis del siguiente compuesto intermediador:



3,4,5-trimetoxibencilamina (equivalente a 1.2) y cianocelato de metilo (equivalente a 1) fueron agitadas a la temperatura del cuarto hasta que la precipitación del producto se observó. El producto fue recaudado por medio de filtraciones, lavado 2 veces con etanol, y secado bajo presión reducida. El producto fue obtenido en forma de un sólido blanco a una producción del 70-80%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, en CDCl_3): δ 6.49 (s, 2H), 6.37 (bs, 1H), 4.40 (d, $J = 4.4$ Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.84 (s, 3H), 3.43 (s, 2H). MS (ESI): encontrado (m/z) 265.60; calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_4$ (MH^+) 265.11.

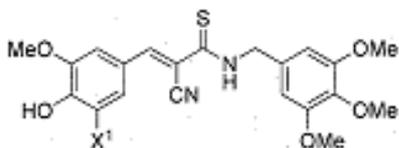
B. Procedimiento General para la síntesis del siguiente compuesto intermediador:



La amida producida en el paso (a) (equivalente a 1) y el reactivo de Lawesson (equivalente a 0.55) fueron calentados en tolueno seco (ca. 2 ml/milimoles del compuesto obtenido en el paso (a)) a reflujo durante 3 horas (hasta que el TLC indicó la desaparición de la amida). La mezcla de la reacción fue enfriada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos para generar un sólido amarillo pálido con una generación del 50-60%.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, en Acetona- d_6): δ 9.20 (bs, 1H), 6.72 (s, 2H), 4.77 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.06 (s, 2H), 3.80 (s, 6H), 3.71 (s, 3H). MS (CI): encontrado (m/z) 281.51; calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ (MH^+) 281.34.

C. Procedimiento General para la síntesis de los compuestos intermediadores referidos como (i) donde $\text{X}^1 = \text{F}$, (ii) donde $\text{X}^1 = \text{Cl}$, (iii) donde $\text{X}^1 = \text{Br}$ (iv) donde $\text{X}^1 = \text{I}$, y (v) donde $\text{X}^1 = \text{CF}_3$



Un monto catalítico de β -alanina (equivalente a 0.2) fue agregado a una solución de β -cianotioamida (equivalente a 1) y un aldehído (equivalente a 1.2), comercialmente disponible a excepción de 3,4-dimetoxi-5-(trifluorometil)benzaldehído que fue preparado de acuerdo a Backstrom et al., J. Med. Chem. (1989), 32:841-846) en etanol (ca. 20 ml/milimoles del compuesto obtenido en el paso (b)). La solución fue calentada a 60 °C durante 0.5 horas durante la noche. El producto fue precipitado, recolectado por medio de filtraciones, lavado con H_2O , EtOH, y éter y luego secado bajo presión reducida para generar un sólido amarillo puro en un 70% de generación cuantitativa.

Para el compuesto (i): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, en Acetona- d_6): δ 9.60 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.55 (m, 3H), 6.81 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.73 (s, 3H).

Para el compuesto (ii): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, en CDCl_3): δ 8.69 (s, 1H), 7.99 (bt, 1H), 7.58 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.92 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.87 (s, 6H), 3.84 (s, 3H).

Para el compuesto (iii): ^1H NMR (300 MHz, en Acetona- d_6): δ 9.62 (bt, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 4.96 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.81 (s, 6H), 3.71 (s, 3H). MS (CI): encontrado (m/z) 494.73; calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{BrN}_2\text{O}_5\text{S}$ (MH^+) 494.37.

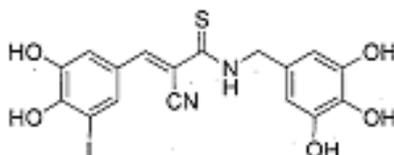
Para el compuesto (iv): ^1H NMR (400 MHz, en CDCl_3): δ 8.66 (s, 1H), 7.99 (bt, 1H), 7.86 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.60 (s, 2H), 4.93 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.86 (s, 3H). MS (CI): encontrado (m/z) 540.67; calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{IN}_2\text{O}_5\text{S}$ (M^+) 540.37.

Para el compuesto (v): ^1H NMR (200 MHz, en CDCl_3): 8.75 (s, 1H), δ 8.22 (bt, 1H), 7.91 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.94 (d, $J=5.0$ Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.88 (s, 6H), 3.86 (s, 3H).

D. Procedimiento general para la síntesis de los compuestos de la fórmula (B) donde $\text{A}=\text{CN}$:

Se agregó tribromuro de boro (equivalente a 1.5 de exceso para cada grupo hidroxilo) a una solución fría del producto protegido en CH_2Cl_2 (ca. 20 ml/milimoles de los compuestos del paso (c)). La mezcla de la reacción se le permitió calentarse a la temperatura del cuarto y se agitó durante 2-4 horas (hasta que el HPLC indicó la formación del compuesto desprotegido). La solución fue enfriada y luego fue tratada con ácido hidrocórico diluido. La solución fue extraída 3 veces con acetato etílico, la capa orgánica fue secada sobre Na_2SO_4 , filtrada y el solvente fue evaporado. El compuesto crudo fue re - cristalizado del agua/etanol para generar un sólido amarillo en una producción del 60-70%.

Este procedimiento fue utilizado para preparar al precursor del compuesto 2, el cual está representado por la siguiente estructura:



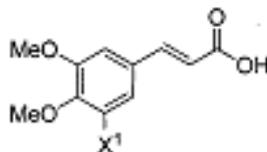
^1H NMR (200 MHz, en Acetona- d_6): δ 9.42 (bs, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.91 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.47 (s, 2H), 4.79 (d, $J=5.5$ Hz, 2H). MS (ESI): encontrado (m/z) 484.80; calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{IN}_2\text{O}_5\text{S}$ (M^+) 484.96. Anal. ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{INO}_5\text{S}$) C, H, N, I, S

Otros compuestos de la fórmula (B) pueden ser preparados por medio de métodos similares.

II. Procedimiento general para la síntesis de los precursores de la fórmula (B) donde $\text{A} = \text{H}$:

A. Procedimiento general para la síntesis de los siguientes compuestos intermediarios denominados (vi) donde $\text{X}^1 = \text{Br}$, (vii) donde $\text{X}^1 = \text{I}$, y (viii) donde $\text{X}^1 = \text{CF}_3$.

Los compuestos donde $\text{X}^1 = \text{H}$ o los compuestos que tienen sustituyentes adicionales en el anillo fenilo pueden ser hechos en una forma similar.



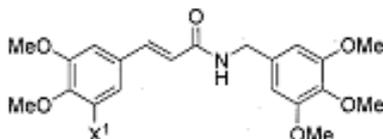
Un monto catalítico de piperidina (equivalente a 0.2) se agregó a una solución de aldehído (equivalente a 1) disponible comercialmente excepto por benzaldehído de 3,4-dimetoxi-5-(trifluorometilo) que fue preparado de acuerdo a Backstrom et al., J. Med. Chem. (1989), 32:841-846) y ácido malónico (equivalente a 1.5) en piridina. La mezcla de la reacción fue calentada a 120°C durante 6 horas. La solución fue enfriada a la temperatura del cuarto y concentrada agregándose HCl en forma de gotas a un pH menor a 3. El sólido blanco fue recolectado por medio de filtraciones, lavado con agua y secado bajo una presión reducida.

Para el compuesto (vi): ^1H NMR (300 MHz, en CDCl_3): δ 7.65 (d, $J=15.9$ Hz), 7.35 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J=2.1$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=15.9$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

Para el compuesto (vii): ^1H NMR (400 MHz, en CDCl_3): δ 7.64 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J=2.0$ Hz), 7.04 (d, $J=2.0$ Hz, 1H), 6.35 (d, $J=16.0$ Hz, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

Para el compuesto (viii): ^1H NMR (400 MHz, en CDCl_3): δ 7.63 (d, $J=16$ Hz), 7.61 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.50 (d, $J=16$ Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.88 (s, 3H).

B. Procedimiento general para la síntesis de los siguientes compuestos intermediadores denominados (ix) donde $X^1 = \text{Br}$, (x) donde $X^1 = \text{I}$, y (xi) donde $X^1 = \text{CF}_3$:



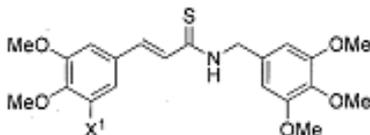
La solución de los compuestos (vi-viii, equivalente a 1) en cloruro de oxalilo (equivalente a 4) fue agitada durante 1-2 horas a la temperatura del cuarto. El exceso de cloruro de oxalilo fue destilado y sacado y la mezcla fue evaporada hasta que se secó. El residuo fue disuelto en CH_2Cl_2 y se agregó en forma de gotas a una solución de una amina (equivalente a 0.85) y Et_3N (equivalente a 4) en CH_2Cl_2 . La mezcla de la reacción fue agitada a la temperatura del cuarto durante 0.5-1 hora (hasta que el TLC indicó la desaparición de la amina). El solvente fue evaporado bajo presión reducida y el aceite residual fue purificado por medio de cromatografía de destellos.

Para el compuesto (ix): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, en CDCl_3): δ 7.52 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.37 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.23 (bt, 1H), 4.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.81-3.85 (s, 15H). MS (ESI): encontrado (m/z) 467.87; calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrNO}_6$ (MH^+) 466.32.

Para el compuesto (x): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, en CDCl_3): δ 7.51 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 15.6$ Hz), 6.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 6.51 (s, 2H), 6.35 (d, $J = 15.6$ Hz, 1H), 6.10 (bt, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.47 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (s, 3H) 3.82 (s, 6H), 3.81 (s, 3H).

Para el compuesto (xi): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, en CDCl_3): δ 7.52 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.92 (s, 1H), 6.50 (s, 2H), 6.37 (d, $J = 15.8$ Hz, 1H), 6.23 (bt, 1H), 4.46 (d, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.81-3.85 (s, 15H). MS (ESI): encontrado (m/z) 467.87; calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrNO}_6$ (MH^+) 466.32.

C. Procedimiento general para la síntesis de los siguientes compuestos denominados (xii) donde $X^1 = \text{Br}$, (xiii) donde $X^1 = \text{I}$, y (xiv) donde $X^1 = \text{CF}_3$:



Una amida (equivalente a 1) y el reactivo de Lawesson (equivalente a 0.55) fueron expuestos a reflujos en tolueno durante 3 horas (hasta que el TLC indicó la desaparición de la amida). La mezcla de la reacción fue enfriada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue purificado por medio de cromatografía de destellos para generar un sólido amarillo pálido en una producción del 50-60%.

Para el compuesto xii: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, en CDCl_3): δ 7.75 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.90 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.70 (s, 3H). MS (ESI): encontrado (m/z) 483.87; calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrNO}_5\text{S}$ (MH^+) 483.38.

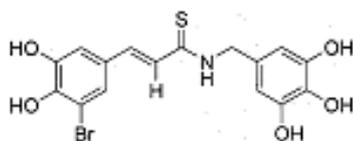
Para el compuesto (xiii): $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, en CDCl_3): δ 7.71 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 7.6 (bt, 1H), 7.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H), 6.78 (d, $J = 15.2$ Hz, 1H), 6.55 (s, 2H), 4.86 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.83 (s, 6H), 3.82 (s, 3H).

Para el compuesto (xiv): $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, en CDCl_3): δ 7.75 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 7.41 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.29 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.16 (d, $J = 15.3$ Hz, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.90 (m, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.77 (s, 6H), 3.70 (s, 3H). MS (ESI): encontrado (m/z) 483.87; calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{BrNO}_5\text{S}$ (MH^+) 483.38.

D. Procedimiento general para los compuestos de síntesis de la fórmula (B) donde $A = \text{H}$:

Los compuestos de la fórmula (B) donde $A = \text{H}$ pueden ser preparados en la misma forma tal como se establece en el paso (I) (D) descrito anteriormente para los compuestos correspondientes de la fórmula (B) donde $A = \text{CN}$. Éste procedimiento puede ser utilizado para preparar a los precursores de los compuestos 3-9, los cuales están representados por las estructuras

5

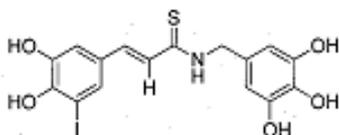


Precursor de los compuestos 3 y 6

10

^1H NMR (400 MHz, en Acetona- d_6): δ 9.16 (bs, 1H), 7.69 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.76 (d, J = 5.7 Hz, 2H). MS (ESI): encontrado (m/z) 411.93; calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{BrNO}_5\text{S}$ (MH^+) 411.97. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_5\text{S}$) C, H, N, Br, S

15

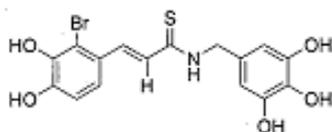


Precursor del compuesto 4

20

^1H NMR (400 MHz, en Acetona- d_6): δ 9.2 (bs, 1H), 7.67 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.44 (s, 2H), 4.76 (d, J = 5.2 Hz, 2H). MS (ESI): encontrado (m/z) 460.13; calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{INO}_5\text{S}$ (MH^+) 460.26. Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{INO}_5\text{S}$) C, H, N, I, S

25



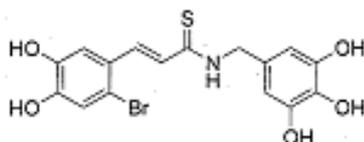
Precursor del compuesto 5

30

35

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ 4.77 (d, 2H, J = 5.2 Hz, CH_2N), 6.43 (s, 2H, aromático), 6.86 (d, 1H, J = 8.4 Hz, aromático), 7.01 (d, 1H, J = 15.2 Hz, alqueno), 7.16 (d, 1H, J = 8.4 Hz, aromático), 8.27 (d, 1H, J = 15.2 Hz, alqueno), 8.99 (br.s., 1H, NH). Anal. ($\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{BrNO}_5\text{S}$) C, H, N, Br, S

40

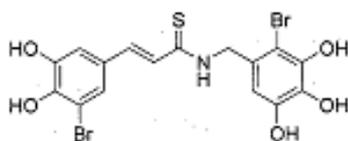


Precursor del compuesto 7

45

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 8.20 (d, J = 15.2 Hz, 1H, Ar-CH=CH), 7.23 (s, 1H, aromático CH), 7.12 (s, 1H, aromático CH), 6.99 (d, J = 15.2 Hz, 1H, 1H, Ar-CH=CH), 6.46 (s, 2H, aromático CH), 4.79 (d, J = 5.6 Hz, 2H, CH_2N).

50

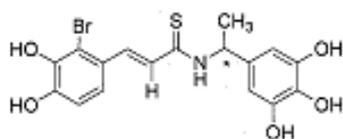


Precursor del compuesto 8

55

δ 9.10 (bt, 1H), 7.70 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.91 (d, J = 4.8 Hz, 2H).

60



Precursor del compuesto 9

¹H NMR (400 MHz, en Acetona-d₆): δ 1.54 (d, 3H, J= 5.2 Hz, CH₃), 5.84 (q, 1H, J= 7 Hz, CH), 6.49 (s, 2H, aromático), 6.89 (d, 1H, J= 8.8 Hz, aromático), 7.0 (d, 1H, J= 15.2 Hz, alqueno), 7.17 (d, 1H, J= 8.4 Hz, aromático), 8.21 (d, 1H, J= 12.8 Hz, alqueno), 9.18 (d., 1H, NH, J= 8).

5 Se toma en cuenta que todos los enantiómeros y diaestereómeros de los compuestos de este invento y sus precursores están incluidos dentro del enfoque del invento. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula 9 es quiral. Este invento contempla el uso de enantiómeros R y S, sus mezclas en cualquier tasa, así como las mezclas racémicas.

Otros compuestos de la fórmula (B) pueden ser preparados por medio de métodos similares.

10

Ejemplos 2-7: Actividad Biológica

Reactivos y anticuerpos

15 Todos los químicos utilizados para la síntesis química, así como el IGF1 y el metileno azul fueron comprados de Sigma. El reactivo WST-1 fue de Roche. El anticuerpo anti fosfo (Y896)IRS1 fue obtenido de Oncogene Research Products, Alemania; el anti-IRS1 fue obtenido de Upstate Biotechnology, Inc.; el anti-IRS2 fue obtenido de Abcam; los anticuerpos anti-Akt1/2(PKB), anti-ERK2, y anti-IGF-1Rβ fueron obtenidos de Santa Cruz Biotechnology. Los anticuerpos Anti-fosfo(T308)Akt (pPKB), anti-fosfo(Ser636/Ser639)IRS1 y anti-fosfo(Y1131)IGF-1R/(Y1146)IR (pIGF-1R) fueron obtenidos de Cell Signaling Technology. El medio Eagle (Águila) modificado de Dulbecco (DMEM - Dulbecco's modified Eagle's medium) y el suero fetal de becerro (FCS - fetal calf serum) fueron obtenidos de Biological Industries, Bet-Haemek, Israel. El DMSO fue obtenido de BDH.

20

Ejemplo 2: inhibición de la proliferación celular

25

Líneas celulares A2780 de cáncer al ovario humano fueron sembradas a una densidad de 5000 células/pozo, células A375 de melanoma humana fueron puestas en placas a una densidad de 2500 células/pozo, células HTC15 de carcinoma de colon humano fueron puestas en placas a una densidad de 3000 células/pozo, células PC3 de carcinoma de próstata humana fueron puestas en placas a una densidad de 1500 células/pozo, células MCF7 de carcinoma de mama humana fueron colocadas a una densidad de 5000 células/pozo, células MDA MB 468 de carcinoma de mama humana fueron puestas en placas a una densidad de 6000 células/pozo, células U266, RPMI8226 y CAG de mieloma humana fueron puestas en placas a una densidad de 10,000 células/pozo. Todas las células fueron puestas en placas de 96 pozos en 90 µl de un medio de crecimiento que contenían un 10% de FCS, 100 U/mililitro de penicilina y 100 µg/mililitros de estreptomycin. El compuesto 3 fue agregado un día después en 10 µl de 1% de DMSO en DDW para obtener las concentraciones finales de 0, 0.1, 0.3, 1, 3, y 10 µM. la concentración final de DMSO (0.1 por ciento de DMSO) se mantuvo constante en todas las muestras. Después de la exposición de las células al compuesto 3 durante 72 horas a 37 °C, las células adheridas fueron fijadas en un 0.5 por ciento de glutaraldehído en el medio durante 10 minutos, se lavó 3 veces con DDW, una vez con 0.1M de un amortiguador de borato de sodio con un pH = 8.5 y manchado con un 1% de metileno azul disuelto en 0.1M de una solución amortiguadora de borato durante 60 minutos. El exceso de manchado fue lavado y sacado y el manchado enlazado con la célula fue eluido con 200 µl/pozo de 0.1M de HCl. Los valores de densidad óptica fueron leídos a 630 nm en el lector de placas de ELISA. Las células que no estaban adheridas fueron expuestas al reactivo WST-1 durante 5 horas después de eso se iniciaron 72 horas de tratamiento con los inhibidores, y los valores de densidad óptica fueron leídos a 630nm en el lector de placas de ELISA. Los datos fueron analizados en Microsoft Excel, utilizando el control de portadores como un 100% de proliferación. Los ensayos fueron realizados por triplicado. Los valores de IC₅₀ fueron derivados de las curvas obtenidas de crecimiento que dependían de las dosis.

30

35

Tal como se puede observar en la tabla 1, se demostró que el compuesto 3 inhibe varias líneas celulares cancerígenas de varios tipos de cáncer. Por lo tanto, los compuestos de este invento son potentes como agentes anti cancerígenos.

40

Tabla 1

Tipo de Cáncer	Línea Celular	IC ₅₀ (µM)
Melanoma	A375	1
De los ovarios	A2780	0.3
De la próstata	PC3	2
Del colon	HTC15	1
Mieloma Múltiple	U266	0.7
Mieloma Múltiple	RPMI8226	2
Mieloma Múltiple	CAG	1.2
Cáncer a la Mama	MDA-468	3.8

55 **Ejemplo 3: Inhibición de la Señalización Relacionada con el IGF-IR en Células Cancerígenas**

La auto fosforilación de la tirosina de la subunidad β del IGF-1R, así como la señalización corriente-abajo inducida por el IGF-1R fueron expuestas a ensayos en células MCF7 de cáncer a la mama humana y en células A375 de melanoma. Las células fueron sembradas en placas de 6 pozos (250,000 células A375/pozo y 300,000 células MCF7/pozo) y 24 horas después el medio fue reemplazado por un medio libre de sueros (RPMI suplementado con 100 U/mililitro de penicilina y 100 μ g/mililitros de estreptomycin). Las células MCF7 fueron expuestas durante 48 horas al compuesto 3 a una concentración de 10 μ M, y luego estimuladas durante 5 minutos con 50 ng/mililitros de IGF-1, lavadas 2 veces con PBS y lisadas al hervir el amortiguador de la muestra (10% de glicerol, 50 mM de Tris-HCl, pH = 6.8, 3% de SDS, y un 5% de β -mercaptoetanol). Montos iguales de proteína por vía fueron separadas con un 8% de SDS-PAGE y transferidas a una membrana de nitrocelulosa (Sartorius AG). Las proteínas fosforiladas fueron manchadas inmunológicamente con los anticuerpos anti-fosfoIGF-1R (pIGF-1R), anti-fosfotirosina-IRS1 (pY-IRS1) y anti-fosfo(T308)Akt (pPKB). La detección fue realizada con un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano utilizando el sistema ECL. A las manchas se les quitó entonces los anticuerpos, se bloquearon con TBST con un 5% de leche de baja de grasa y probada nuevamente con anticuerpos para detectar las proteínas correspondientes fosforiladas y no fosforiladas, por ejemplo, IGF-1R β , IRS1 y PKB.

Adicionalmente, lisados de células A375 de melanoma humana fueron preparadas a partir de células expuestas al compuesto 3 a concentraciones de 1 y 3 μ M en un medio libre de sueros. La estimulación, la preparación de los lisados y los western blots fueron realizados tal como se describió anteriormente. En este experimento la forma fosforilada de IRS1 en la Serina636/639 y los niveles de IRS2 también fueron detectados.

El progreso a través del tiempo de los efectos del compuesto 3 en la fosforilación de IRS1 y los niveles se investigaron por medio del mismo procedimiento, después del tratamiento de las células MCF7 del cáncer de mama con una concentración de 10 μ M del compuesto 3 para varios períodos de tiempo indicados en la figura 5, estimulación con IGF1 y manchado inmunológico.

El compuesto 3 de este invento fue probado por su efecto en varios componentes del eje de señalización del IGF-1R, incluyendo a IGF-1R, IRS1 y PKB. Tal como se puede ver en la figura 3, el compuesto 3 inhibe significativamente la auto fosforilación inducida por IGF1 del IGF-1R y la activación inducida por IGF1 en el componente de señalización corriente abajo de PKB, una proteína de señalización antiapoptica central. Adicionalmente, el compuesto 3 demostró inducir una reducción significativa en los niveles de IRS1, un sustrato directo del IGF-1R, bloqueando, por lo tanto, su señal durante un tiempo prolongado. El efecto inhibitorio del compuesto 3 es a largo plazo (más de 48 horas) tal como se demostró en la figura 3. La figura 5 demuestra que la eliminación de IRS1 inducida por el compuesto 3 es subsiguiente a la fosforilación de la serina de IRS1. La fosforilación de la serina de IRS1 e IRS2 se demuestra por medio de los anticuerpos específicos anti fosfor-Serinas636/639-IRS1 y por el cambio-incremento de estas proteínas en SDS-PAGE (figuras 4 y 5). Sin atarse a ninguna teoría o mecanismo de acción, la Ser-fosforilación y la reducción en los niveles de IRS1 resultan en una inhibición a largo plazo de la transducción de las señales de IGF-1R.

Ejemplo 4: La Inhibición de la Proliferación Celular

Un ensayo de proliferación celular fue realizado tal como se describió en el ejemplo 2. Las siguientes líneas celulares fueron puestas en placas de 96 pozos en 90 μ l de medio de crecimiento que contenía un 10% de FCS, 100 U/mililitros de penicilina y 100 μ g/mililitros de estreptomycin: las células A2780 de cáncer al ovario humano (4500 células/pozo), células A375 (1500 células/pozo) y células YUMAC (2500 células/pozo) de melanoma humana, células HCT15 (3000 células/pozo) y células HCT116 (2000 células/pozo) de carcinoma de colon humano y células HCT116 (2000 células/pozo) de carcinoma de colon humano, células PC3 de carcinoma de próstata humana (3000 células/pozo), células PC3MM2 (3500 células/pozo) y DU145 (300 células/pozo), células HepG2 de hepatocarcinoma humano (3000 células/pozo), células SK-ES-1 de sarcoma Erwing humano (4500 células/pozo), células U138MG de glioblastoma humano (2000 células/pozo), células T47D (4000 células/pozo) y células MDA-MB-468 (6000 células/pozo) de cáncer de la mama humana, células NCIH1975 de carcinoma pulmonar de células pequeñas humanas (5000 células/pozo), células Saos-2 de osteosarcoma humano (5000 células/pozo) células ASPC de cáncer pancreático humano (2500 células/pozo), células T24P de carcinoma de vejiga humana (1000 células/pozo), células NCI-N87 de cáncer gástrico humano (5000 células/pozo), células KARPAS de linfoma humano (5000 células/pozo), células K562 de leucemia humana (5000 células/pozo) y células MM1S de mieloma múltiple humana (10,000 células/pozo), células U266 (10,000 células/pozo) y CAG (5000 células/pozo) se agregaron los compuestos 2-5 y 7-8 un día después en 10 μ l de 0.7 por ciento de 2-hidroxiopropil- β -ciclodextrina para obtener las concentraciones finales de 0, 0.1, 0.3, 1, 3 y 10mM.

Los compuestos 2-5 y 7-8 de este invento fueron probados debido a su potencial inhibitorio en un ensayo de proliferación celular. Las células A2780 de cáncer al ovario humano, las células A375 y YUMAC de melanoma humana, las células HCT15 y HCT116 de carcinoma de colon humano, las células PC3, PC3MM2 y DU145 de carcinoma de próstata humana, las células HepG2 de hepatocarcinoma humana, las células SK-ES-1 de sarcoma de Ewing humanas, las células U138MG de fibroblasto, humana, las células T47D y MDA-MB-468 de cáncer a la mama humana, células NCI-H1975 de carcinoma pulmonar humano de células pequeñas, células Saos-2 de osteosarcoma humana, células ASPC de cáncer pancreático humano, células T24P de cáncer de vejiga humana, células de cáncer gástrico

humano, células KARPAS de linfoma humana, células K562 de leucemia humana, y células MM1S, CAG y U266 de mieloma humano múltiple, fueron expuestas a concentraciones que se incrementaban de los compuestos 2-5 y 7-8. Los valores IC₅₀ fueron determinados por las curvas de la densidad óptica en contra de la concentración de los compuestos. El ensayo fue realizado por triplicado. Tal como puede observarse en la tabla 2, los compuestos 2-5 y 7-8 demostraron inhibir algunas líneas de células cancerígenas de varios tipos de cáncer. Por lo tanto, los compuestos de este invento son agentes potentes anti cáncer.

Tabla 2

Línea celular	Cáncer	IC ₅₀ (μM)						
		Compuesto #						
		2	3	4	5	7	8	
A2780	Cáncer al ovario	0.6	0.4	0.3	0.4			
A375	Melanoma		0.5		0.4			
YUMAC			0.3	0.5	0.2	0.5	0.5	
HCT116	Cáncer al colon		0.5	0.7	0.4	1.4	0.8	
HCT15			0.7		0.9			
PC3	Cáncer a la próstata		0.7					
PC3MM2			2.3	0.9	1.8			
DU145			2.3	2.0	2.7	2.3		
HepG2	Hepatocarcinoma		0.9	2.7	1.6			
SK-ES-1	Sarcoma de Ewing	2.8	0.3	0.2	0.6	0.2		
U138MG	Glioblastoma		0.3	0.3	0.3	0.8		
T47D	Cáncer a la mama		1.5	0.7	1.8			
MDA-MB-468			1.2	4.7	2.2	2.9		
NCI-H1975	SCLC		1.0	1.1	0.8	2.6		
Saos-2	Osteosarcoma		3.1	2.0	2.8	2.7	17.7	
ASPC	Cáncer Pancreático		13.1	18.5	8.2	13.3		
T24P	Vejiga		6.0	3.2	6.5	4.5		
NCI-N87	Gástrico		4.5	4.8	4.0	8.4		
KARPAS	Linfoma		0.5	1.5	0.9	1.8		
K562	Leucemia		0.5	0.9	0.5	1.8	0.8	
CAG				0.9	3.0	0.7	4.9	
MM1S	Mieloma múltiple		2.0	0.5	0.7	0.6	0.2	0.5
U266				0.7				

10

Ejemplo 5: Inhibición de la Señalización relacionada con el IGF-1R y la Apoptosis en Células Cancerígenas

Se probó el efecto del compuesto 5 en los niveles de IRS1 e IRS2 y su efecto en la activación de Akt/PKB inducida por IGFI y la apoptosis en las células A375 de melanoma. Las células fueron sembradas en placas de 6 pozos (150,000 células A375/pozo) y 24 horas después el medio fue reemplazado por un medio libre de sueros (RPMI suplementado con 7 U/mililitros de penicilina y 100 μg/mililitros de estreptomomicina), se expuso al compuesto 5 a una concentración de 3 microM durante 48 horas, y luego se estimuló durante 5 minutos con 50 ng/mililitros de IGF-1, se lavó 2 veces con PBS y se liso o al hervir el amortiguador de la muestra (10% de glicerol, 50mM de Tris-HCl, pH 6.8, 3% de SDS, y un 5% β-mercaptoetanol). Montos iguales de proteínas por vía fueron separados por un 8% de SDS-PAGE y transferidos a una membrana de nitrocelulosa (Sartorius AG). Para detectar la inhibición de la activación de Akt/PKB, las proteínas fosforiladas fueron manchadas inmunológicamente con los anticuerpos anti-fosfo(T308)Akt (pT308-PKB) y anti-fosfo-Tuberina/TSC2 (pTuberin). Para visualizar la muerte celular inducida por el compuesto 5, el PARP intacto y separado fue manchado inmunológicamente con el anticuerpo anti-PARP. Los cambios en los niveles de IRS1 e IRS2 fueron detectados con anticuerpos específicos. La detección fue realizada con un anticuerpo secundario conjugado con peroxidasa de rábano utilizando el sistema ECL. A las manchas se les quitó los anticuerpos, se bloquearon con TBST con un 5% de leche baja en grasa y se probaron nuevamente con anticuerpos detectando a los Akt/PKB fosforilados y no fosforilados.

Adicionalmente, los lisados de las células A375 de melanoma humana fueron preparadas a partir de células expuestas al compuesto 2, 3, 4 y 5 a concentraciones de 3μM en un medio libre de sueros durante 48 horas. La preparación de lisados y el western blot fueron realizados tal como se describió anteriormente. Se visualizaron los niveles de IRS1 y la división de los PARP.

Los compuestos 2-5 de este invento fueron probados para detectar sus efectos en los niveles de IRS1 y en la apoptosis celular después de 48 horas de tratamiento con concentraciones de 3μM. Tal como puede ser visto en la figura 6A, estos compuestos indujeron una reducción dramática en los niveles de IRS1 e incluso indujeron la muerte

celular, tal como se demostró por la división masiva de los PARP. El compuesto 5 indujo una reducción en los niveles de IRS1 e IRS2 y bloqueo la activación inducida por IGF1 del sendero central anti apoptótico de Akt/PKB. La activación del sendero de Akt/PKB se demostró por el incremento de la fosforilación de Akt/PKB en la Thr308 y por el incremento de fosforilación en el sustrato directo de Akt/PKB, la Tuberina/TSC2. La figura 6B muestra que el tratar células A375 de melanoma humana durante 48 horas con 3µM del compuesto 5 indujo una reducción en los niveles de IRS1 y IRS2, un bloqueo la activación inducida por IGF1 del sendero de Akt/PKB causó la muerte celular (división de PARP).

Para probar si una corta exposición al compuesto 5 sería suficiente para activar una inhibición a largo plazo de la señalización inducida por IGF1 y la apoptosis celular del cáncer, células A375 de melanoma humana privadas de sueros fueron tratadas con el compuesto 5 a una concentración de 5 µM durante 4 horas. Las células fueron lavadas entonces 2 veces con un medio e incubadas en un medio libre de sueros durante 0, 2.5 y 24 horas, se estimularon con 50 ng/mililitros de IGF1 durante 5 minutos y se lisaron. Tal como se puede ver en la figura 6C, el efecto del compuesto 5 en la eliminación de IRS1 e IRS2 no fue recuperada aún 24 horas después de que el compuesto 5 fue lavado y sacado, los niveles de IRS1 e IRS2 permanecieron bajos y la activación de PKB/Akt, una proteína central anti apóptica, inducida por IGF1, fue bloqueada. Tal como se indicó por la división de PARP 24 horas después de que el compuesto 5 se lavó y se secó (WO - washout), 4 horas de tratamiento con el compuesto 5 fue suficiente para activar un proceso que conllevó a la muerte celular.

Ejemplo 6: La Inhibición del Crecimiento de Tumores de los Ovarios In Vivo

Para determinar el efecto de los compuestos de este invento en el crecimiento y el esparcimiento de los tumores in vivo, los compuestos fueron administrados a ratones desnudos que tenían cáncer a los ovarios humanos. La interacción del sendero IGF-1R/IRS en esta indicación es conocida, y la regulación-incremento de IRS1 en particular ha sido demostrada en el cáncer de los ovarios (Ravikumar et al., Cancer (Cáncer) Res., (2007), 67: 9266-9275). Se utilizó un modelo de formación de carcinomatosis peritoneal, que involucra a la administración intra peritoneal de células tumorales A2780 de ovarios humanos.

2 millones de células A2780 de ovarios humanos fueron inyectadas al peritoneo de ratones desnudos hembra que tenían de 4-5 semanas de edad. Una semana después, tratamientos con el compuesto 3 o el portador fueron iniciados. El compuesto 3 fue administrado intravenosamente, diariamente a una dosis de 3 mg/kilogramo o semanalmente a una dosis de 12 mg/kilogramos durante los períodos de tiempo indicados en la figura 7. Al grupo de control se le administró semanalmente (intravenosamente) con el portador (20% de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina). Cada grupo incluyó 10 ratones. Los ratones fueron observados por lo menos tres veces a la semana, y sacrificados cuando aparecían las señales de los tumores (distensión abdominal).

Tal como puede verse en la figura 7, en un modelo de supervivencia de ratones con tumores peritoneales cancerígenos de ovarios humanos, un tratamiento intravenoso de los ratones con el compuesto 3 resultó en una supervivencia dramáticamente incrementada, en comparación a los ratones de control. Mientras que en el grupo de control el tiempo medio de supervivencia fue de 28 días, el tiempo medio de supervivencia en los animales tratados con el compuesto 3, ya sea diariamente o semanalmente, fue de más de 81 días.

En un experimento subsiguiente, realizado en la misma forma, el compuesto 3 (50 mg/kilogramos, diariamente una forma intravenosa) demostró un tiempo - medio de supervivencia preferible en comparación con cisplatino (3 mg/kilogramos, 3 veces a la semana durante 2 semanas, intraperitonealmente), un medicamento aprobado para el cáncer a los ovarios, y en comparación con Sunitinib (40 mg/kilogramos diariamente PO), una quinasa de tirosina aprobada para varias indicaciones de cáncer (los datos no son mostrados).

Ejemplo 7: Efecto Anti-Proliferativo Sinérgico de la Combinación con Otros Agentes

Se pusieron en placas a células MM1S de mieloma múltiple humano a una densidad de 10,000 células/pozo en placas de 96 pozos en 90 µl de medio de crecimiento que contenía un 10% de FCS, 100 U/mililitros de penicilina y 100 µg/mililitros de estreptomina. Velcade® (es decir, bortezomib o PS-341) fue obtenida de LC Laboratories.

Los compuestos 3 y 5 fueron agregados un día después en 5 µl de un 0.7 por ciento de 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina en DDW a las placas con las células de mieloma múltiple para obtener concentraciones finales de 0, 0.1 o 0.2 µM.. Se agregó Velcade® en 5 µl de 1% de DMSO para obtener concentraciones finales de 0, 0.5, 1 y 1.5 nM. 3 días después el reactivo CellTiter Glo (100 µl/pozo) fue agregado al medio (1:1), agitado, y después de 10 minutos de incubación transferido a placas blancas de 96 pozos y leído en un luminómetro. Los datos fueron analizados en Microsoft Excel, utilizando el portador de control como un 0% de citotoxicidad. Los ensayos fueron realizados por triplicado. La citotoxicidad (%) fue calculada de la siguiente forma [(absorción de las células de control - absorción de las células tratadas con medicamentos) /absorción de las células de control] x 100.

En las figuras 8 y 9 el modelo de aditivismo de Bliss (Cardone et al. Science (Ciencia) (1998), 282: 1318-1321) fue utilizado para calcular el efecto combinado utilizando la siguiente fórmula $E_{bliss} = EA + EB - EA \times EB$, donde EA y EB son las inhibiciones fraccionarias obtenidas por el medicamento A individualmente y al medicamento B

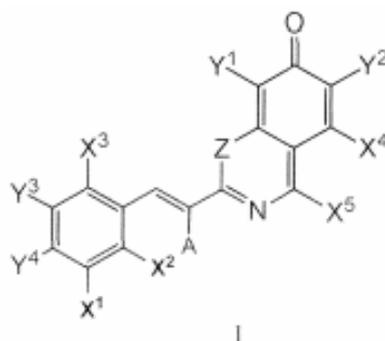
individualmente en concentraciones específicas. Tal como puede verse en las figuras 8 y 9 existe un efecto sinérgico fuerte para el tratamiento combinado de Velcade® y el compuesto 3 o 5 en células MM1 S de mieloma múltiple. En otras palabras, el efecto combinado de Velcade® y ya sea el compuesto 3 o 5 es significativamente más alto que el efecto aditivo esperado de 1 y 1.5 nM de Velcade®. El efecto sinérgico fue calculado con un método adicional en el cual la existencia de $\alpha/\alpha+\beta/b < 1$ fue probada (α es el IC₅₀ del medicamento A en la ausencia del medicamento B, α es el IC₅₀ del medicamento A en la presencia del medicamento B, b es el IC₅₀ del medicamento B en la ausencia del medicamento A, β es el IC₅₀ del medicamento B en la presencia del medicamento A). Los valores de $\alpha/\alpha+\beta/b$ fueron 0.6 para el compuesto 5 y Velcade®, y 0.7 para el compuesto 3 y Velcade®, aprobando un sinérgismo de la terapia combinada en células de mieloma múltiple.

Ejemplo 8: Ensayo de Crecimiento Independiente de Anclajes (Formación de Colonias en Agar Suave)

Suspensiones de células A375 de melanoma y U138MG de glioblastoma metastásicas humanas separadas fueron puestas en placas en 50 µl de medio de crecimiento que contenía 0.3 por ciento de agar sobre una capa de 100 µl de medio de crecimiento que contenía un 1% de agar en placas de 96 pozos. El medio de crecimiento (50 µl) complementado con los compuestos de este invento a varias concentraciones fue agregado encima. De 6 a 7 días después de la colocación en placas, las colonias fueron manchadas con un 0.5 por ciento de MTT durante 4 horas, y la coloración fue entonces extraída al agregar 100 µl de amortiguador disolvente, que contenía 5µg de sulfato de dodecilo de sodio, 8.75 mililitros de DDW, 12.5 mililitros de formamida de dimetilo, 0.5 mililitros de ácido acético y 0.07 mililitros de HCl. Después de la incubación durante la noche a 37 °C, los valores de densidad óptica fueron leídos a 570nm en un lector de placas de ELISA. Los datos fueron analizados en Microsoft Excel, utilizando el portador de control como un 100% de proliferación. Los ensayos fueron realizados por triplicado. Los valores de IC₅₀ son derivados de las curvas obtenidas de crecimiento que dependen de dosis.

Reivindicaciones

1. Un compuesto representado por la estructura de la fórmula I:



Donde

A es H o CN;

Z es S, SO o SO₂;

X¹, X², X³, X⁴, X⁵, Y¹ y Y² son cada uno seleccionados independientemente de H, halógenos, alquilos, haloalquilos y OR¹;

Y³ y Y⁴ son cada uno OR¹; y

Cada R¹ es independientemente H, alquilo C1-C4, acilo, -(CH₂CH₂O)_nH donde n es un número entero del 1 al 20, una amida o un carboxilato,

Incluyendo sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diaestereómeros y sus mezclas.

2. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, donde

Por lo menos uno de X¹, X², X³, X⁴, Y¹ y Y² es un halógeno; o

X¹, X², X³, y X⁴ son cada uno H o un halógeno; o

Y³ y Y⁴ son cada uno OH; o

Y¹ y Y² son cada uno OH; o

X² es H; o

X⁵ es o un alquilo.

3. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, donde

A es H, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y X¹ es un halógeno seleccionado de Br e I; o

A es CN, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y X¹ es un halógeno seleccionado de Br e I; o

A es H, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y X³ es un halógeno seleccionado de Br e I; o

A es H, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y X² es un halógeno seleccionado de Br e I; o

A es H, Z es S, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y X¹ y X⁴ son cada uno un halógeno seleccionado de Br e I; o

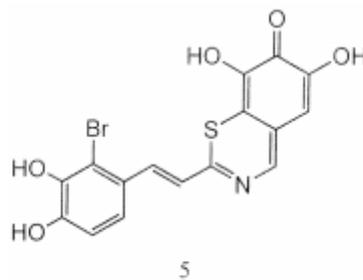
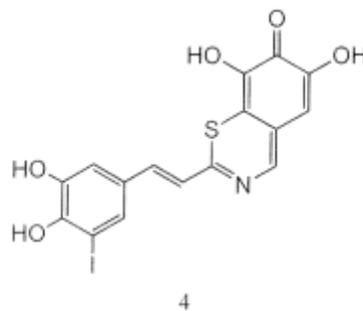
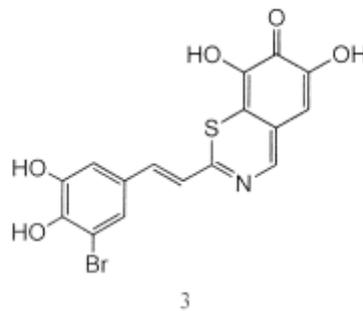
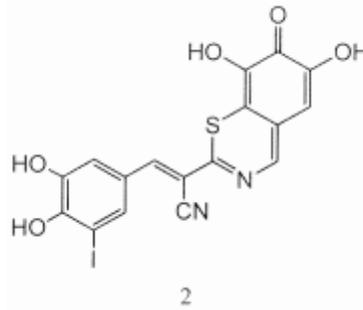
5

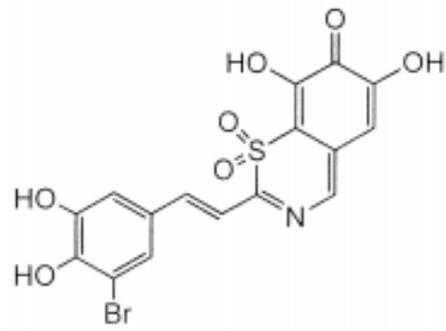
A es H, Z es SO₂, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y X¹ es un halógeno seleccionado de Br e I; o

A es H, Z es SO₂, Y³ y Y⁴ son cada uno OH, y por lo menos uno de X¹, X², X³, X⁴, Y¹ y Y² es un halógeno.

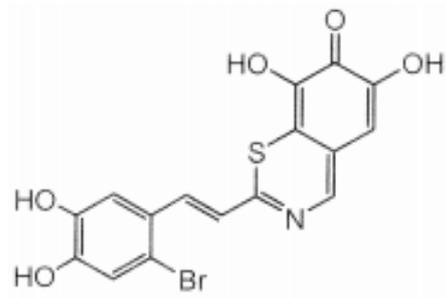
10

4. Un compuesto de acuerdo a la reivindicación 1, seleccionado de un grupo que consiste de:

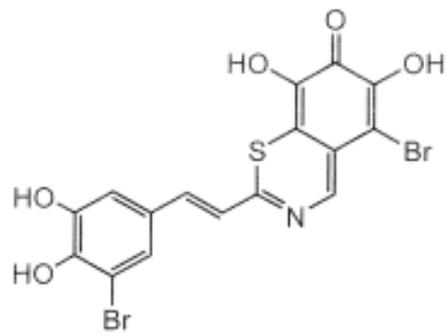




6

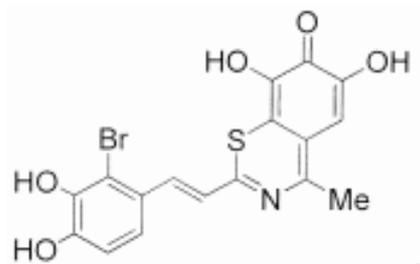


7



8

y



9

- 5 5. Una composición farmacéutica comprendida de un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 6. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 5, para la fabricación del medicamento para inhibir, tratar o prevenir una enfermedad relacionada con quinasas proteínicas (PK - protein kinase), donde la enfermedad relacionada con PKs es una enfermedad proliferativa celular, una enfermedad fibrótica, una enfermedad inflamatoria o una enfermedad metabólica, preferiblemente donde la enfermedad relacionada con las PKs es el cáncer o la psoriasis.
- 15 7. El uso de acuerdo a la reivindicación 6, donde dicha quinasa proteínica es una quinasa de tirosina proteínica receptora (RTK - receptor protein tyrosine kinase), donde dicha quinasa proteínica receptora es seleccionada preferiblemente de un grupo que consiste de un factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR - platelet-derived growth factor receptor), un receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR - fibroblast growth factor receptor), un receptor del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFR-hepatocyte growth factor receptor), un receptor de insulina, un receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1R - insulin-like growth factor-1 receptor), un receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR-epidermal growth factor receptor), un receptor del factor de crecimiento nervioso (EGFR-nerve growth factor receptor), un receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR-vascular endothelial growth factor receptor), y un factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSFR - macrophage colony stimulating factor).
- 20 8. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 5, para la fabricación de un medicamento para inhibir, tratar o prevenir una enfermedad relacionada con la señalización del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (1GF-IR - insulin-like growth factor 1 receptor), un sustrato receptor de insulina 1 (IRS1-insulin receptor substrate 1) o un sustrato receptor de insulina 2 (IRS2 - insulin receptor substrate 2); donde la enfermedad relacionada es el cáncer o la psoriasis.
- 30 9. El uso de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 5, para la preparación de un medicamento para inhibir la proliferación de células cancerígenas.
- 35 10. Un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, o una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 5 para su uso en un método para el tratamiento del cáncer.
- 40 11. El uso de acuerdo cualquiera de las reivindicaciones 6-9 o el compuesto para su uso de acuerdo a la reivindicación 10.
Donde el cáncer es seleccionado de un grupo que consiste de cáncer a los ovarios, cáncer a la próstata, cáncer a las mamas, cáncer a la piel, melanoma, melanoma metastásica, cáncer al colon, cáncer al pulmón, cáncer pancreático, cáncer gástrico, cáncer a la vejiga, sarcoma de Ewing, osteosarcomas, glioblastoma, linfoma, leucemia, mieloma múltiple, cáncer a la cabeza y al cuello, cáncer al cerebro, cáncer al riñón, cáncer a los huesos, cáncer al hígado, hepatocarcinomas y cáncer a las tiroides.
- 45 12. Una composición farmacéutica comprendida de un monto terapéuticamente efectivo de un compuesto de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 4 en combinación con por lo menos otro agente anti cáncer adicional, donde el compuesto y dicho o dichos agentes anti cáncer adicionales suministran juntos un efecto terapéutico anti cáncer que es por lo menos aditivo, preferiblemente donde el compuesto y dicho o dichos agentes adicionales anti cáncer suministran un efecto anti cáncer terapéutico sinérgico.
- 50
- 55
- 60
- 65

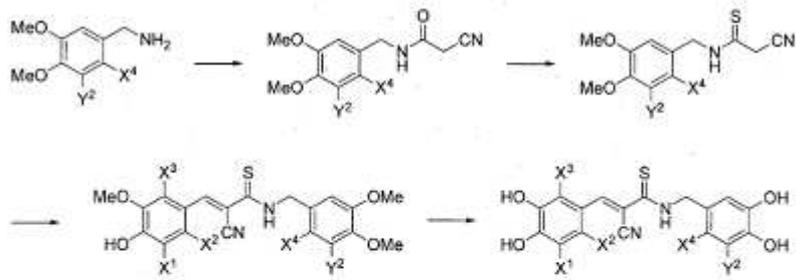


Figura 1

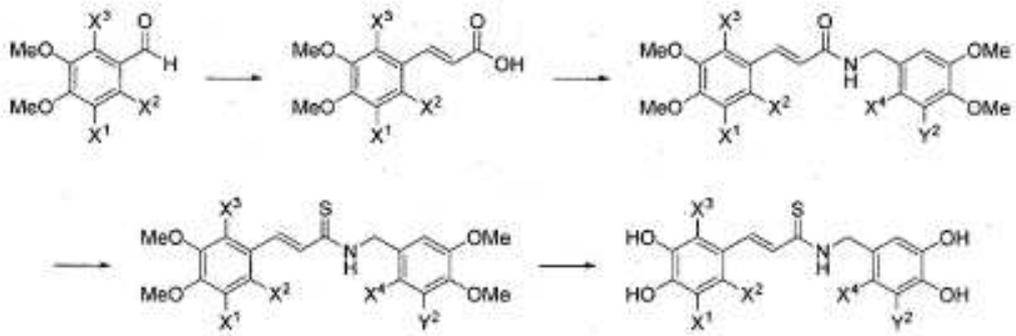


Figura 2

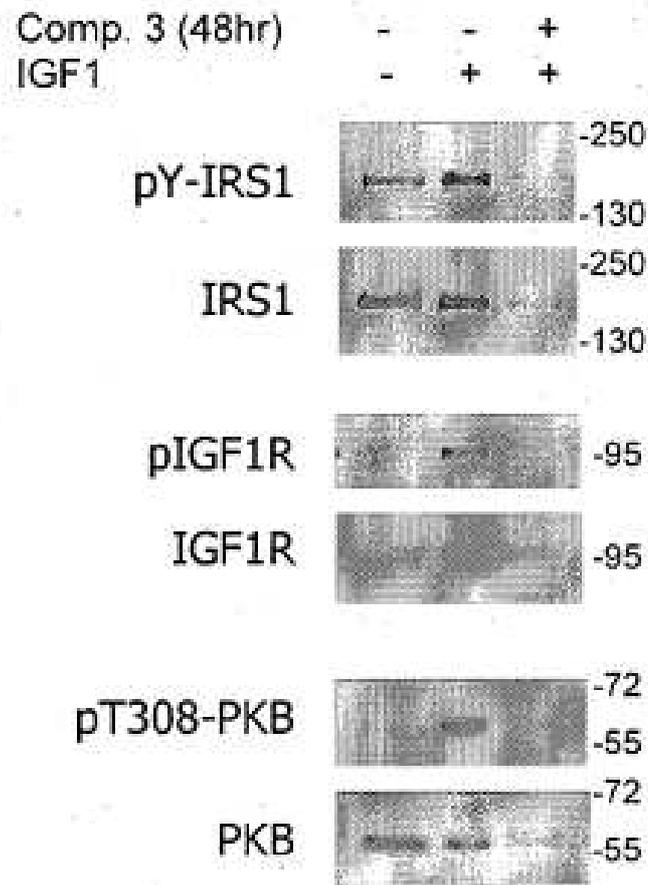


Figura 3

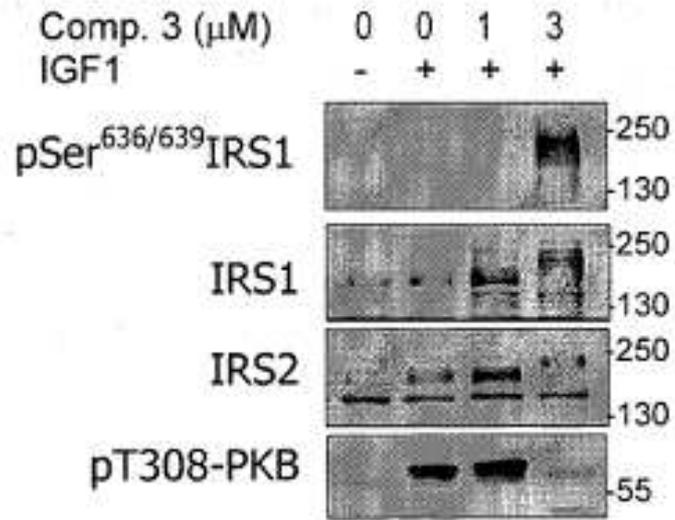


Figura 4

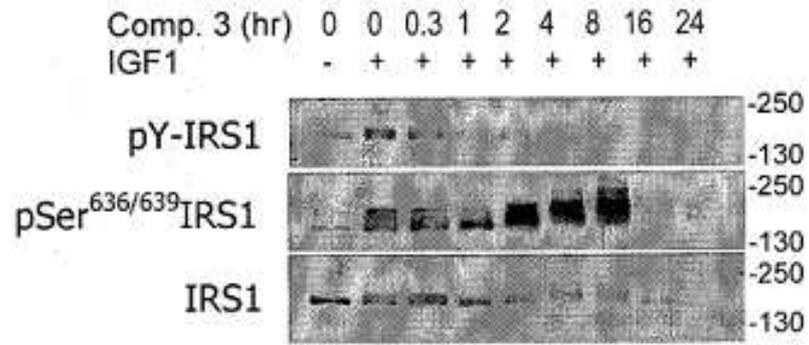


Figura 5

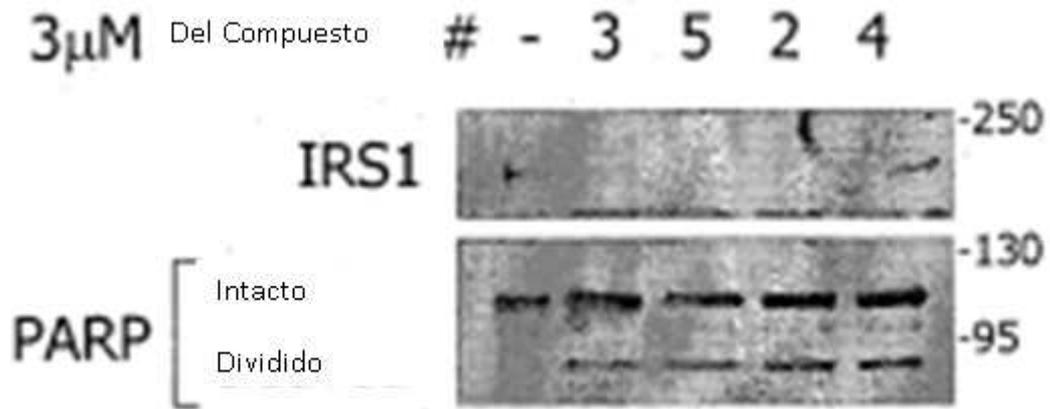


Figura 6A

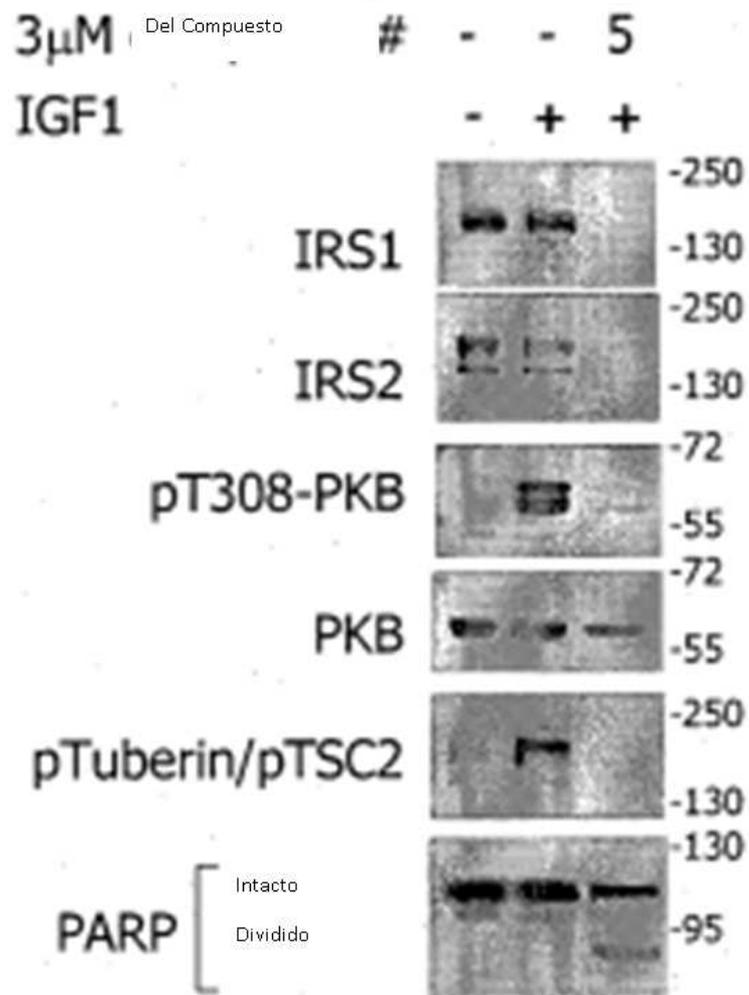


Figura 6B

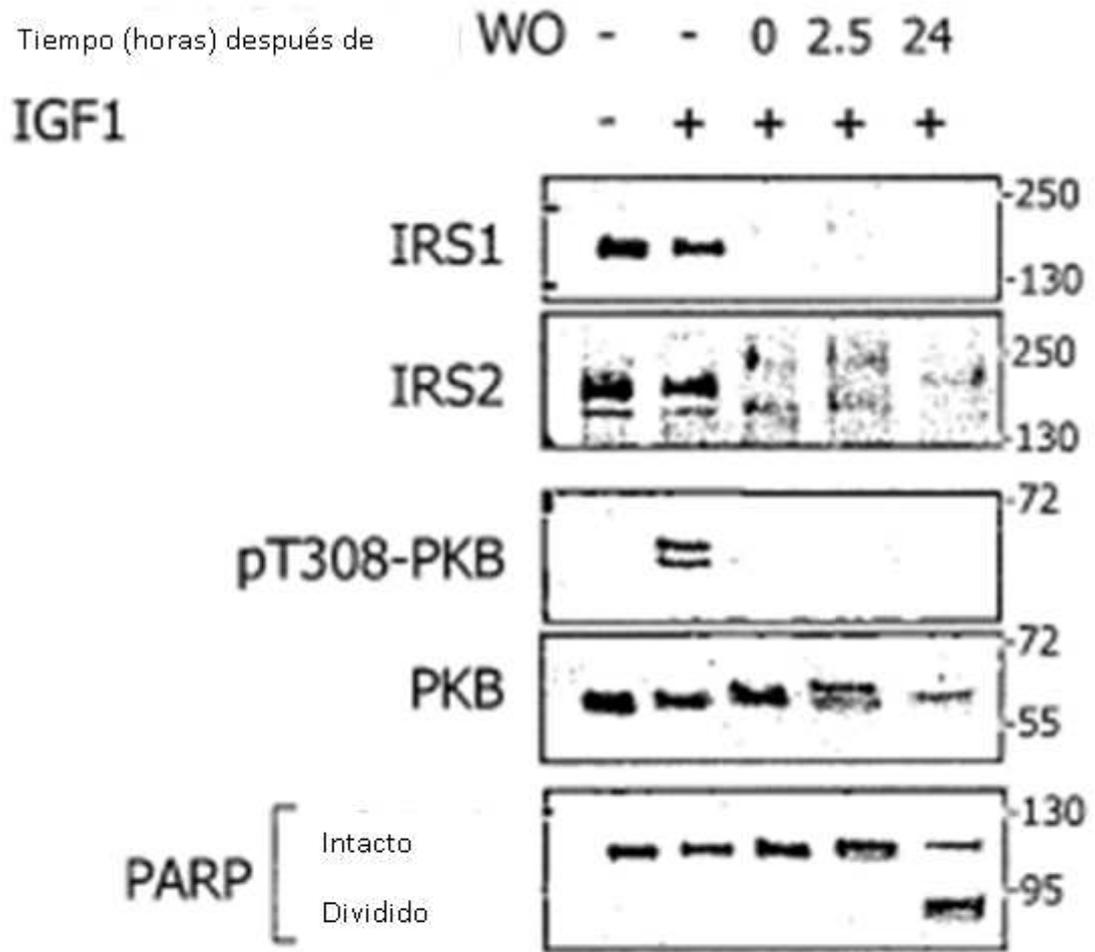


Figura 6C

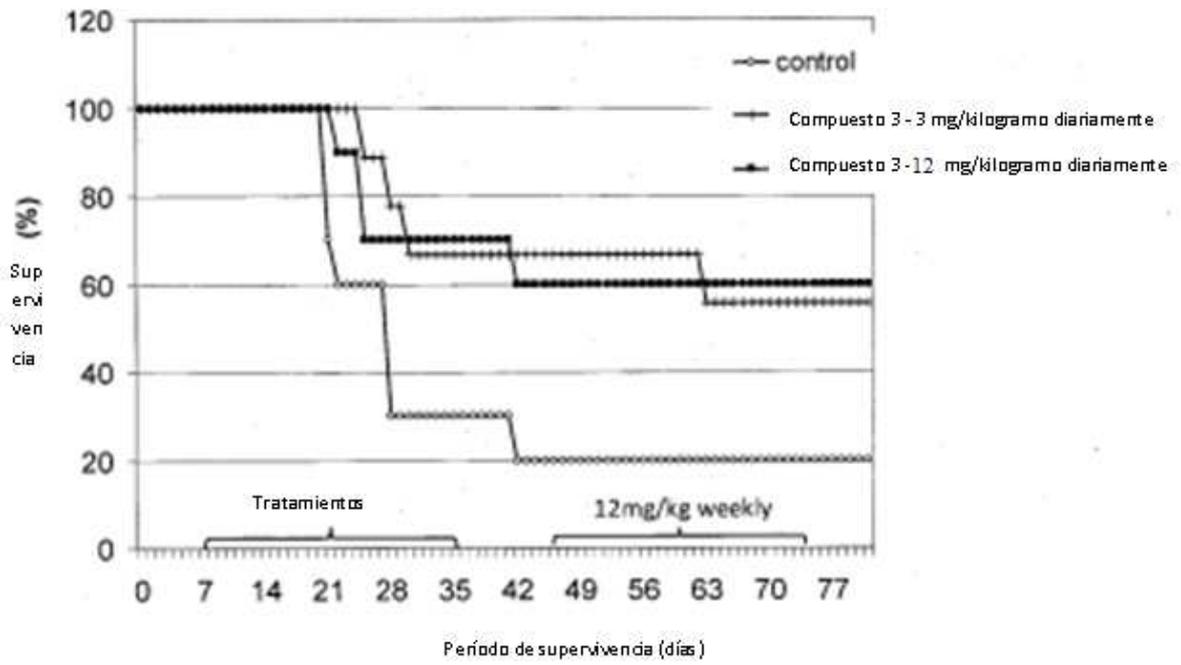


Figura 7

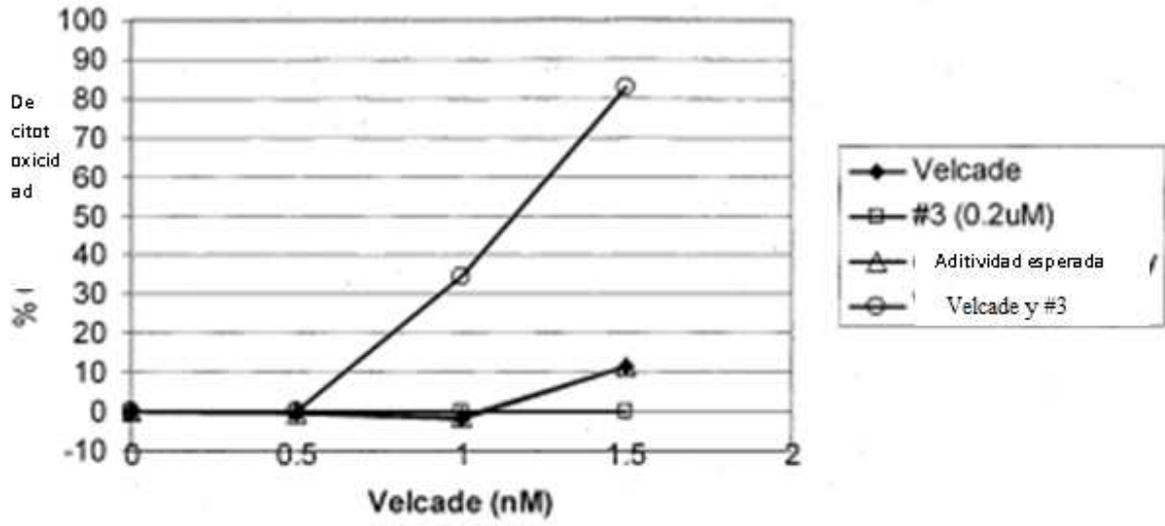


Figura 8

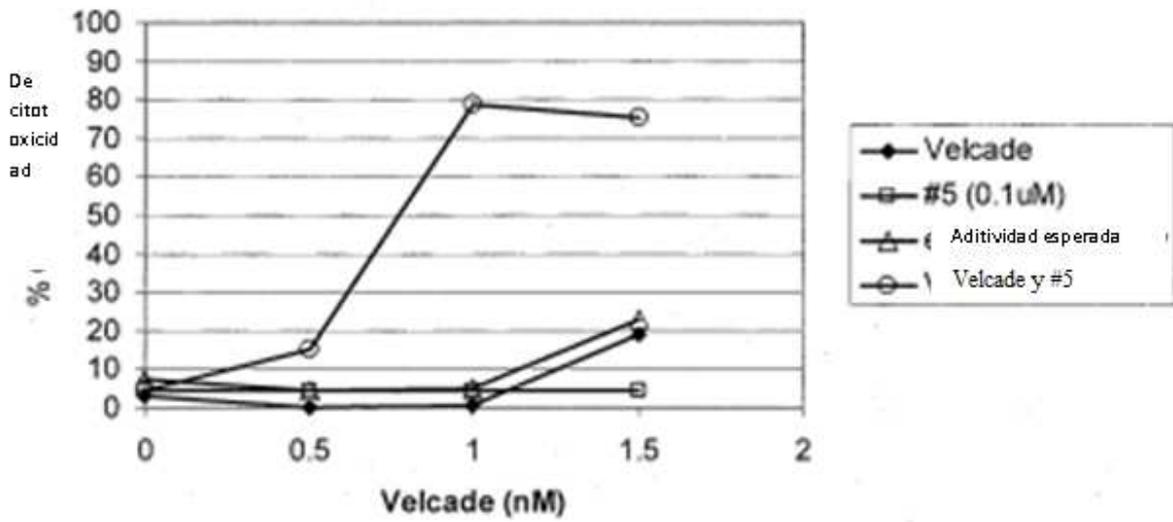


Figura 9