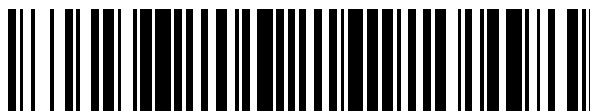


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 591 028**

51 Int. Cl.:

C07D 417/04 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2008 PCT/US2008/075418**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.03.2009 WO09033033**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 08829600 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2197878**

54 Título: **Composiciones de inhibidores de quinasa y su uso para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades relacionadas con quinasa**

30 Prioridad:

06.09.2007 US 970410 P

13.12.2007 US 13389 P

20.06.2008 US 74295 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.11.2016

73 Titular/es:

BOSTON BIOMEDICAL, INC. (100.0%)

640 Memorial Drive

Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

LI, CHIANG, JIA;

LIU, JI-FENG;

LI, YOUZHI;

LI, WEI y

ROGOFF, HARRY

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 591 028 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de inhibidores de quinasa y su uso para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades relacionadas con quinasas

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica el beneficio de prioridad bajo 35 U.S.C. §119(e) a las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos Nos. de Serie 60/970.410 presentada el 6 de septiembre, 2007, 61/013.389 presentada el 13 de diciembre, 2007, y 61/074.295 presentada el 20 de junio, 2008.

Campo de la invención

- 10 La presente invención se refiere a composición y métodos de uso de nuevas indolin-2-onas sustituidas con tiazol como inhibidores de células madre del cáncer así como quinasa de la ruta de las células madre del cáncer (quinasa de la ruta de las células madre del cáncer - CSCP) y otras quinasas relacionadas; a composiciones farmacéuticas que contienen dichos compuestos; y a métodos para usar dichos compuestos en el tratamiento de un trastorno relacionado con proteína quinasa en un mamífero; y a procesos para preparar dichos compuestos e intermedios de éstos.

15 Antecedentes de la invención

- A pesar de décadas de esfuerzos en las terapias del cáncer, el cáncer permanece como una enorme carga de salud pública. La cirugía y radioterapia son bastante exitosas en el tratamiento de tumores primarios. Sin embargo, una vez el cáncer se ha diseminado a sitios distantes, frecuentemente se requiere quimioterapia para tratar la enfermedad. Los agentes citotóxicos han jugado un papel crítico en la terapia moderna del cáncer. Sin embargo, habitualmente inducen toxicidad sustancial en los tejidos normales. El principio para el tratamiento del cáncer ha cambiado. Los fármacos citotóxicos están perdiendo su dominancia en el mundo de la quimioterapia y se están desarrollando terapias dirigidas con el objetivo de tomar como diana más específicamente las células de cáncer. Las terapias dirigidas al cáncer son una clase relativamente nueva de agentes con selectividad para dianas implicadas en el crecimiento tumoral. Han demostrado una eficacia impresionante con mucha menos toxicidad que los agentes citotóxicos.

- Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que regula una amplia variedad de procesos celulares, incluyendo crecimiento celular, proliferación celular, diferenciación celular y metabolismo. Las proteínas quinasas comunican las señales de crecimiento celular a través de modificación química secuencial de compañeros de la ruta. Por lo tanto, la inhibición farmacológica de cualquier quinasa en una cascada de transducción de la señal dada bloquearía teóricamente la comunicación a lo largo de la ruta completa. Además, se sabe que las proteínas quinasas juegan un papel en los estados y trastornos patológicos, por ejemplo, la mutación y/o sobreexpresión de quinasas se caracterizan frecuentemente en cánceres, resultando en actividad hiperactivada que frecuentemente se correlaciona con crecimiento celular descontrolado. Por esta razón, las proteínas quinasas representan dianas potenciales para la inhibición terapéutica. [1]. Las células madre del cáncer (CSC) es una subpoblación de células en una variedad de tipos de tumor con un potencial tumorigénico que está ausente en el resto de las células en estos tumores. Existe una evidencia creciente de que dichas células existen en casi todos los tipos de tumor. Las CSC dan lugar a las células diferenciadas que forman el grueso de la masa tumoral y caracterizan fenotípicamente la enfermedad. Se ha demostrado que las células madre del cáncer son fundamentalmente responsables de la carcinogénesis, metástasis del cáncer, y reparación del cáncer. En muchos tumores, las CSC y su progenie diferenciada parecen tener características biológicas notablemente diferentes. Las terapias convencionales que están dirigidas a células de tumor maduras pueden dar lugar a la mejoría clínica, pero es improbable que sean curativas a no ser que también estén dirigidas a las CSC. Las dianas relevantes únicas para las escasas células madre del cáncer pueden perderse si la actividad clínica se juzga exclusivamente por criterios que reflejan los efectos del tratamiento en el grueso del cáncer.

- 45 Hemos mostrado recientemente que los compuestos en esta invención inhiben quinasas y matan a las células madre del cáncer, demostrando que las quinasas son dianas importantes para matar o inhibir las células madre del cáncer. Estas quinasas importantes para las CSC se refieren colectivamente como CSCP de aquí en adelante en la presente memoria. Nuestros resultados proporcionan un método para tomar como diana las células madre del cáncer con inhibidores de CSCP.

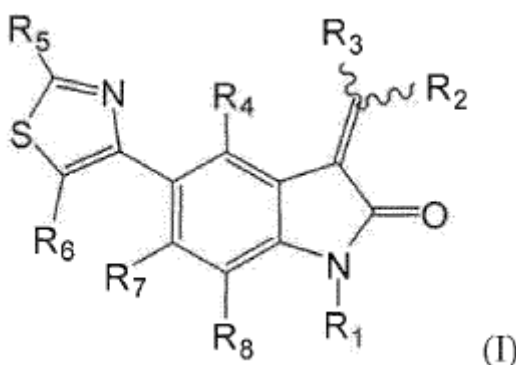
- 50 PDGFR α es una tirosina quinasa de receptor (RTK) que se activa después de la unión a su ligando, PDGF, que contribuye a la proliferación celular, angiogénesis, y apoptosis. Pertenece a la familia de tirosina quinasas de receptor de clase III y están relacionadas con la familia de proto-oncogenes del receptor CFS-1/c-fms y factor de crecimiento de células madre/c-kit. La ruta de PDGFR α es activa en el desarrollo fetal temprano y se reactiva en muchos cánceres, tales como cáncer hepatocelular (HCC), cáncer de cabeza y cuello, tumores cerebrales, tumores gastrointestinales, cáncer de piel, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de mama, sarcoma, y leucemia [2-15]. Además, recientemente se ha mostrado que la activación de PDGFR α juega un papel clave en la metástasis en hueso del cáncer de próstata [16, 17]. Además, se ha mostrado que la ruta PDGFR α -p70S6K es esencial para la angiogénesis *in vivo* [18]. Se ha mostrado que el tomar como diana específicamente PDGFR α usando anticuerpo

monoclonal da lugar a una reducción significativa en la proliferación de células de tumor y supervivencia a la vez que es un tratamiento relativamente no tóxico [11]. Por lo tanto, PDGFR α representa una diana para el desarrollo de quimioterapia dirigida frente a un amplio espectro de cánceres con menos toxicidad.

- 5 Además del cáncer, se ha demostrado efectivamente que las reorganizaciones cromosómicas activan PDGFR α por fusión a FIP1L1, causando síndrome hipereosinofílico idiopático [5]. Además, la activación de PDGFR α por polimorfismos de promotor se ha ligado a defectos en el tubo neural incluyendo espina bífida, lo que se ha verificado por modelo de ratón mutante [19]. La activación de PDGFR α también se ha ligado con fibrosis [20-23]. Por esta razón, PDGFR α representa una diana potencial para la terapia anti-fibrótica.

Resumen

- 10 La presente invención se refiere a compuestos como se reivindica en las reivindicaciones 1, 2 y 3. En la presente memoria también se describe un compuesto de fórmula I,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y, en cada caso, se seleccionan independientemente:

- 15 R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

R₂ es heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

- 20 R₃ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

- R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂NR_e;
- 25

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

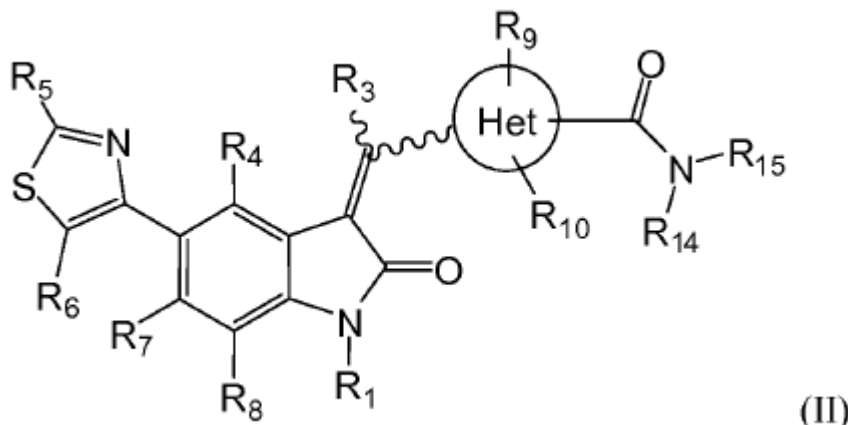
R₆ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, o OR_a;

- 30 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

- R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y
- 35

R_e es alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

También se describe un compuesto de fórmula II,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y, en cada caso, se seleccionan independientemente:

5 Het es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

10 R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

15 R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂NR_e;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, o OR_a;

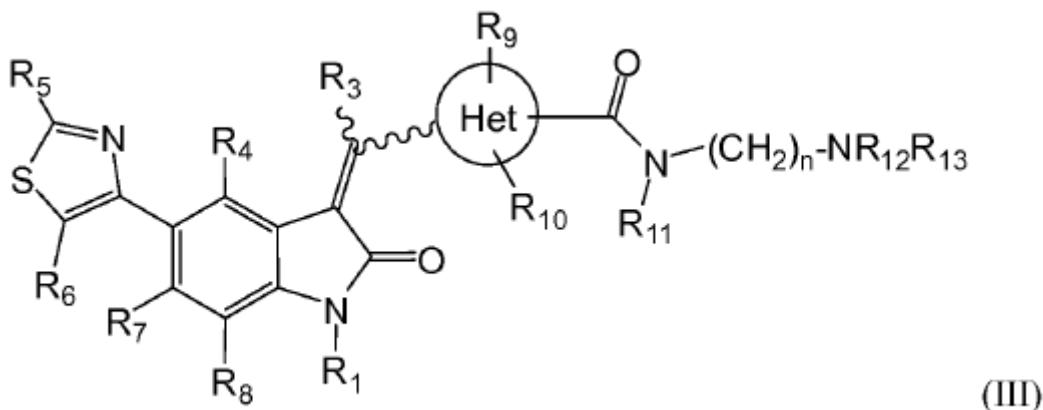
20 R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

25 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

30 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

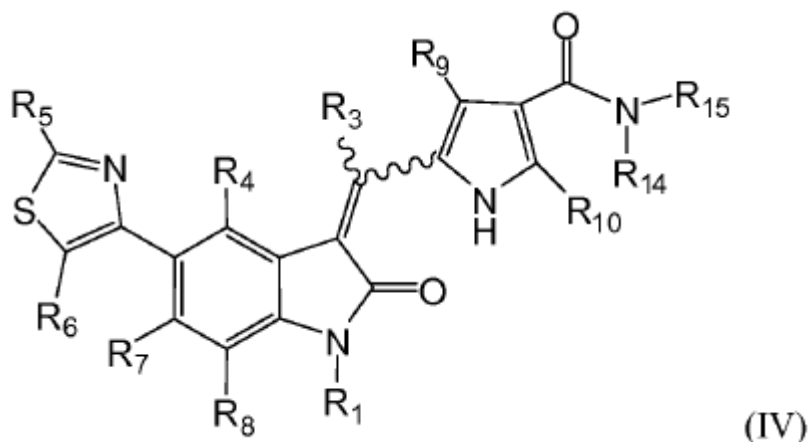
También se describe un compuesto de fórmula III,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y, en cada caso, se seleccionan independientemente:

- 5 Het es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;
- R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;
- 10 R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;
- 15 R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂NR_e;
- R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;
- R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, o OR_a;
- 20 R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- R₁₂ y R₁₃ son independientemente, hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;
- n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6;
- 25 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;
- R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y
- 30 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

También se describe un compuesto de fórmula IV,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y, en cada caso, se seleccionan independientemente:

5 Het es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

10 R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

15 R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂NR_e;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, o OR_a;

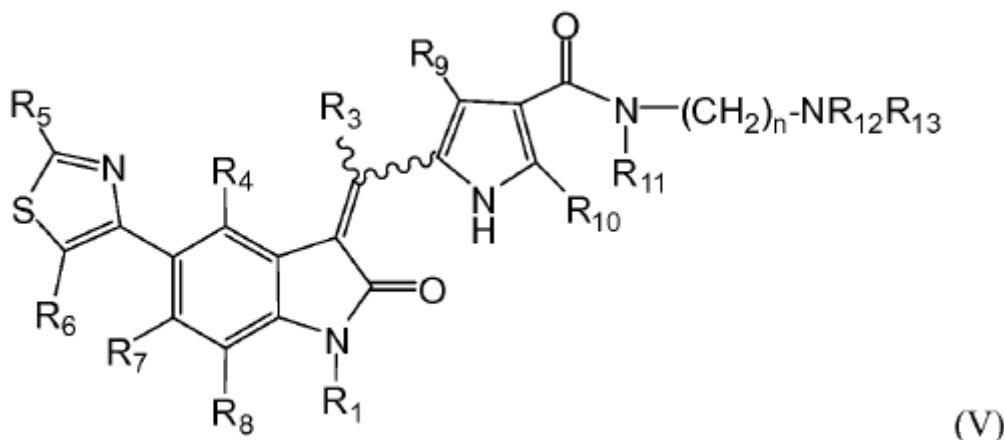
20 R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

25 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

30 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

También se describe un compuesto de fórmula V,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y, en cada caso, se seleccionan independientemente:

- 5 R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 y R_{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

- 10 R_4 , R_7 , y R_8 son cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2NR_e$;

R_5 es alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_6 y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, o OR_a ;

R_{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

- 20 R_{12} y R_{13} son independientemente, hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_{12} y R_{13} junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6;

- 25 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b , R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

- 30 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

- 35 También se describe una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste como se ha descrito anteriormente en la presente memoria y un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable. En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además al menos una otra terapia anti-cáncer. En algunos casos, la al menos una otra terapia anti-cáncer incluye radioterapia (XRT), agentes citotóxicos, agentes dirigidos, o agentes adyuvantes. Los ejemplos no limitativos incluyen gemcitabina, erlotinib, taxol/taxotere, platino (carboplatino y cisplatino), 5-FU, adriamicina, sorafenib, imatinib, avastina, erbitux, o herceptina.

También se describe el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para tratar cánceres en un mamífero.

También se describe el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, para inhibir CSCPK para tratar cánceres en un mamífero.

- 5 En la presente memoria se describe un método para inhibir/reducir/disminuir la supervivencia y/o proliferación de las células madre del cáncer en un mamífero mediante la inhibición o disminución de la actividad no deseada de CSCPK en el mamífero.

10 También se describe el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para inhibir/reducir/disminuir la supervivencia y/o proliferación de las células madre del cáncer en un mamífero.

También se describe el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se ha descrito anteriormente en la presente memoria para tratar un trastorno relacionado con proteína quinasa en un mamífero.

- 15 También se describe un método *ex vivo* para modular la actividad catalítica de una proteína quinasa, que comprende poner en contacto dicha proteína quinasa con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste como se ha descrito anteriormente en la presente memoria.

También se describe un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable de éste como se ha descrito anteriormente en la presente memoria e intermedios de éste.

Descripción breve de las figuras

- 20 La FIG. 1 muestra que el compuesto **10-2** bloquea la activación de EGFR, c-Met y Her2 en un ensayo celular.
- La FIG. 2 muestra que el compuesto **10-2** inhibe la activación EGFR, c-Met y Her2, pero no causa una reducción global en la actividad tirosina quinasa.
- La FIG. 3 muestra los perfiles de quinoma del compuesto **10-2** y el TKI control.
- 25 La FIG. 4A muestra la identificación de la población lateral (SP) de Hoechst enriquecida con células madre del cáncer.
- La FIG. 4B muestra que el compuesto **10-2** es más potente para la SP de Hoechst enriquecida con células madre del cáncer.
- La FIG. 4C muestra que el compuesto **10-2** mata a las células de la población lateral de Hoechst por apoptosis.
- La FIG. 5 muestra que el compuesto **10-2** inhibe la esferogénesis de CSC *in vitro*.
- 30 La FIG. 6 muestra que el compuesto **10-2** inhibe la esferogénesis de CSC *in vivo*.
- La FIG. 7 muestra que el compuesto **10-2** presenta actividad antitumoral en un modelo de xenoinjerto PC3 de cáncer de próstata humano.
- La FIG. 8 muestra que el compuesto **10-2** presenta actividad antitumoral en un modelo de xenoinjerto HepG2 de cáncer de hígado humano.
- 35 La FIG. 9 muestra que el compuesto **10-2** presenta actividad antitumoral en un modelo de xenoinjerto FaDu de cáncer de cabeza y cuello humano.
- La FIG. 10 muestra que el compuesto **10-2** presenta actividad antitumoral en un modelo de xenoinjerto MKN45 de cáncer gástrico humano.

Descripción detallada

- 40 A. Definiciones

Lo siguiente son definiciones de términos usados en la presente especificación. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en la presente memoria se aplica a ese grupo o término a lo largo de la presente especificación individualmente o como parte de otro grupo, a no ser que se indique otra cosa.

- 45 Los términos "alquilo" y "alk" se refieren a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos "alquilo" ejemplares incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutil pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo, y semejantes. El término "alquilo C₁-C₄" se refiere a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tal como

metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo e isobutilo. "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen pero no están limitados a uno o más de los grupos siguientes: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un único sustituyente halógeno o múltiples sustituyentes halo que forman, en el último caso, grupos tales como CF₃ o un grupo alquilo que porta Cl₃), ciano, nitro, CF₃, OCF₃, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, arilo, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂R_e, en el que R_a es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo; R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y R_e es alquilo, cicloalquilo, alquenilo, cicloalquenilo, alquinilo, heterociclo, o arilo. En los sustituyentes ejemplares mencionados anteriormente, los grupos tales como alquilo, cicloalquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

El término "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Dichos grupos ejemplares incluyen etenilo o alilo. "Alquenilo sustituido" se refiere a un grupo alquenilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes de alquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

El término "alquinilo" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono-carbono. Dichos grupos ejemplares incluyen etinilo. "Alquinilo sustituido" se refiere a un grupo alquinilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes de alquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico completamente saturado que contiene de 1 a 4 anillos y 3 a 8 carbonos por anillo. Dichos grupos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes de alquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente. Los sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos unidos por espiro o fusionados, especialmente cicloalquilo unido por espiro, cicloalquenilo unido por espiro, heterociclo unido por espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, en el que los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

El término "cicloalquenilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado que contiene 1 a 4 anillos y 3 a 8 carbonos por anillo. Dichos grupos ejemplares incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc. "Cicloalquenilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquenilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes de alquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente. Los sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos unidos por espiro o fusionados, especialmente cicloalquilo unido por espiro, cicloalquenilo unido por espiro, heterociclo unido por espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, en el que los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

El término "arilo" se refiere a grupos hidrocarburos aromáticos cíclicos que tienen 1 a 5 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contienen dos o más anillos aromáticos (bicíclico, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden estar unidos en un único punto (por ejemplo, bifenilo), o fusionados (por ejemplo, naftilo, fenantrenilo y semejantes). "Arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, nitro, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes de alquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente. Los sustituyentes ejemplares también incluyen grupos cíclicos fusionados, especialmente cicloalquilo fusionado, cicloalquenilo fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, en el que los sustituyentes cicloalquilo, cicloalquenilo, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a grupos cíclicos completamente saturados, o parcialmente o completamente insaturados, incluyendo aromáticos (es decir, "heteroarilo" (por ejemplo, sistemas de anillo monocíclico de 4 a 7 miembros, bicíclico de 7 a 11 miembros, o tricíclico de 8 a 16 miembros) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3, ó 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, en el que los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y los heteroátomos de nitrógeno pueden estar opcionalmente cuaternizados. (El término "heteroarilio" se refiere a un grupo heteroarilo que porta un átomo de nitrógeno cuaternario y así una carga positiva). El grupo heterocíclico puede estar unido al resto de la molécula en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos monocíclicos ejemplares incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolo, pirazolilo, oxetano, pirazolinilo, imidazolilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, oxazolilo, oxazolidinilo, isoxazolinilo, isoxazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, tiazolidinilo, isotiazolilo, isotiazolidinilo, furilo, tetrahidrofurilo, tienilo, oxadiazolilo, piperidinilo, piperazinilo, 2-oxopiperazinilo, 2-oxopiperidinilo, 2-oxopirrolidinilo, 2-oxoazepinilo, azepinilo, hexahidrodiazepinilo, 4-piperidonilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, triazinilo, triazolilo, tetrazolilo, tetrahidropirano, morfolinilo, tiamorfolinilo, tiamorfolinilo sulfóxido, tiamorfolinilo sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahidro-1,1-dioxotienilo, y semejantes. Los grupos heterocíclicos bicíclicos ejemplares incluyen indolilo, isoindolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotienilo, benzo[d][1,3]dioxolilo, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxinilo, quinuclidinilo, quinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, isoquinolinilo, bencimidazolilo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, benzofurazano, cromonilo, cumarino, benzopirano, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolilo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo] o furo[2,3-b]piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como 3,4-dihidro-4-oxo-quinazolinilo), triazinilazepinilo, tetrahidroquinolinilo y semejantes. Los grupos heterocíclicos tricíclicos ejemplares incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y semejantes.

"Heterociclo sustituido" y "heterocíclico sustituido" (tal como "heteroarilo sustituido") se refieren a grupos heterociclo o heterocíclico sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, nitro, oxo (es decir, = O), ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes de alquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente. Los sustituyentes ejemplares también incluyen sustituyentes cíclicos unidos por espiro o fusionados en cualquier punto o puntos de unión disponibles, especialmente cicloalquilo unido por espiro, cicloalqueno unido por espiro, heterociclo unido por espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalqueno fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, en el que los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

Los términos "halógeno" o "halo" se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "carbocíclico" se refiere a grupos aromáticos o no aromáticos monocíclicos de 3 a 7 miembros y bicíclicos de 7 a 11 miembros, en los que todos los átomos del anillo o anillos son átomos de carbono. "Carbocíclico sustituido" se refiere a un grupo carbocíclico sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes ejemplares incluyen, pero no están limitados a, nitro, ciano, OR_a, en el que R_a es como se ha definido anteriormente en la presente memoria, así como aquellos grupos recitados anteriormente como sustituyentes de cicloalquilo ejemplares. Los sustituyentes ejemplares pueden estar ellos mismos sustituidos opcionalmente.

El término "calentamiento" incluye, pero no está limitado a, calentamiento convencional (por ejemplo, calentamiento eléctrico, calentamiento por vapor, calentamiento por gas, etc.) así como calentamiento por microondas.

El término "excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable" tal y como se usa en al presente memoria significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, disolvente o material de encapsulación, implicado en portar o transportar el agente farmacéutico objeto desde un órgano, o parte del cuerpo, a otro órgano, o parte del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como vehículos farmacéuticamente aceptable incluyen: azúcares, tal como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tal como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, y sus derivados, tal como carboximetil celulosa de sodio, etil celulosa y acetato de celulosa; goma de tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tal como manteca de cacao y ceras de supositorio; aceites, tal como aceite de cacahuete, aceite de semilla de algodón, aceite de alazor, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tal como propilen glicol; polioles, tal como glicerina, sorbitol, manitol y polietilen glicol; ésteres, tal como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponadores, tal como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua sin pirógenos; disolución salina isotónica; disolución de Ringer; alcohol etílico; disoluciones de tampón fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en las formulaciones farmacéuticas. En las composiciones también pueden estar presentes agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio, y copolímero óxido de polietileno-óxido de polipropileno, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, edulcorantes, agentes saporíferos y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

A no ser que se indique otra cosa, se asume que cualquier heteroátomo con valencias no satisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que también están en el alcance de esta invención. La referencia a un compuesto de la presente invención en la presente memoria se entiende que incluye referencia a las sales de éste, a no ser que se indique otra cosa. El término "sal o sales", tal y como se emplea en la presente memoria, indica sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/o orgánicos. Además, cuando un compuesto de la presente invención contiene tanto un resto básico, tal como pero no limitado a una piridina o imidazol, como un resto ácido tal como pero no limitado a un ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y están incluidas en el término "sal o sales", tal y como se usa en la presente memoria. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque también son útiles otras sales, por ejemplo, en las etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto I, II o III con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los compuestos de la presente invención que contienen un resto básico, tal como pero no limitado a, una amina o un anillo piridina o imidazol, pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácido ejemplares incluyen acetatos (tal como aquellos formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, camforatos, camforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidroclouros, hidrobromuros, hidroyoduros, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfonatos), lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos (por ejemplo, 2-naftalenosulfonatos), nicotinatatos, nitratos, oxalatos, pectinatos, persulfatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tal como aquellos formados con ácido sulfúrico), sulfonatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosيلاتos, undecanoatos, y semejantes.

Los compuestos de la presente invención que contienen un resto ácido, tal como pero no limitado a un ácido carboxílico, pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas ejemplares incluyen sales de amonio, sales de metal alcalino tal como sales de sodio, litio y potasio, sales de metal alcalino térreo tal como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tal como benzatinas, diciclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietilo) etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glicamidas, t-butil aminas, y sales como aminoácidos tales como arginina, lisina y semejantes. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden estar cuaterizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo, y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo) haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Los solvatos de los compuestos de la invención también están contemplados en la presente memoria. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

Los compuestos de la presente invención, y las sales de éstos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o éter imino). Todas dichas formas tautoméricas se contemplan en la presente memoria como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención (por ejemplo, aquellos que pueden existir debido a carbonos asimétricos en varios sustituyentes), incluyendo las formas enantioméricas y formas diastereoméricas, se contemplan en el alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden, por ejemplo, estar desprovistos sustancialmente de otros isómeros (por ejemplo, como un isómero óptico puro o sustancialmente puro que tiene una actividad especificada), o pueden estar mezclados, por ejemplo, como racematos o con todos los demás, u otros seleccionados, estereoisómeros. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define por las Recomendaciones IUPAC 1974. Las formas racémicas pueden resolverse por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía en columna quiral. Los isómeros ópticos individuales pueden obtenerse a partir de los racematos por cualquier método adecuado, incluyendo sin limitación, métodos convencionales, tales como, por ejemplo, formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

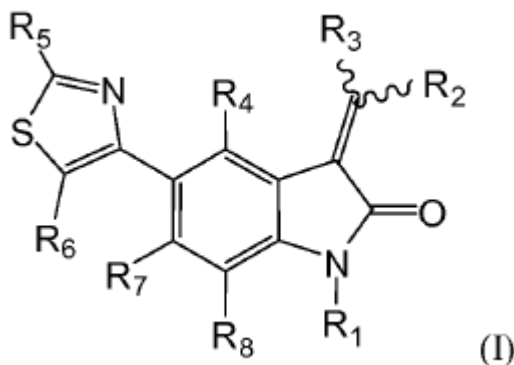
Los compuestos de la presente invención, posteriormente a su preparación, preferiblemente se aíslan y purifican para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual a o mayor de 95% (compuesto I "sustancialmente puro"), que entonces se usa o formula como se describe en la presente memoria. En determinadas realizaciones, los compuestos de la presente invención son más de 99% puros.

Se contemplan todos los isómeros configuracionales de los compuestos de la presente invención, bien mezclados o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de los compuestos de la presente invención abarca tanto los isómeros de alqueno *cis* (*Z*) como *trans* (*E*), así como los isómeros *cis* y *trans* de anillos de hidrocarburo cíclicos o heterocíclicos.

- 5 A lo largo de las especificaciones, los grupos y sustituyentes de éstos pueden elegirse para proporcionar restos y compuestos estables.

B. Compuestos

En la presente memoria se describe un compuesto de fórmula I,



- 10 o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y, en cada caso, se seleccionan independientemente:

R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

- 15 R_2 es heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_3 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

- 20 R_4 , R_7 , y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2NR_e$;

R_5 es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

- 25 R_6 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, o OR_a ;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

- 30 R_b , R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

- 35 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

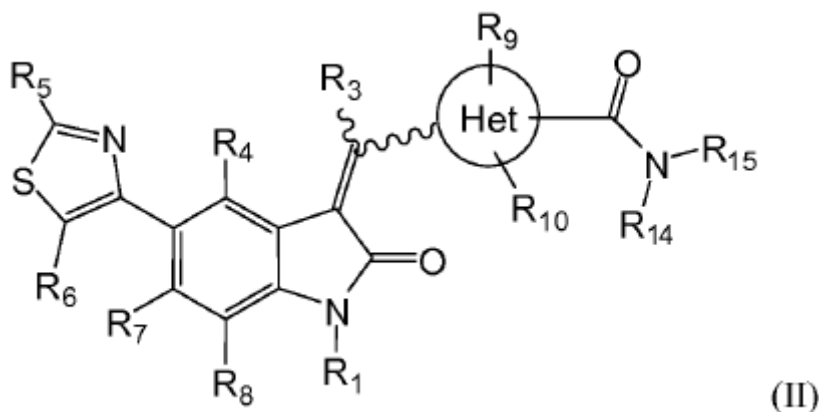
En determinadas realizaciones, R_1 es hidrógeno. En determinadas otras realizaciones, R_3 es hidrógeno. En otras realizaciones más, R_1 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido. En otras realizaciones más, R_6 es hidrógeno. En otras realizaciones más, R_1 , R_3 y R_6 son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R_4 , R_7 y R_8 son cada

uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.

En determinadas realizaciones, R_5 es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente. En determinadas otras realizaciones, R_5 es arilo o arilo sustituido. En otras realizaciones más, R_5 es fenilo o fenilo sustituido. En otras realizaciones más, R_5 es heterociclo o heterociclo sustituido. En otras realizaciones más, R_5 es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En otras realizaciones más, R_5 es piridina o piridina sustituida.

En determinadas realizaciones, R_2 es arilo o arilo sustituido. En determinadas otras realizaciones, R_2 es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En otras realizaciones más, R_2 es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

En la presente memoria también se describe un compuesto de fórmula II,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y, en cada caso, se seleccionan independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 y R_{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_4 , R_7 , y R_8 son cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2NR_e$;

R_5 es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_6 y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, o OR_a ;

R_{14} y R_{15} son independientemente alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_{14} y R_{15} junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b , R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

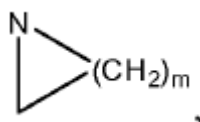
R_e es alquilo o alquilo sustituido, alqueniilo o alqueniilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueniilo o cicloalqueniilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

5 En determinadas realizaciones, R_1 es hidrógeno. En determinadas otras realizaciones, R_3 es hidrógeno. En otras realizaciones más, R_1 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido. En otras realizaciones más, R_6 es hidrógeno. En otras realizaciones más, R_1 , R_3 y R_6 son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R_4 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.

10 En determinadas realizaciones, R_5 es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente. En determinadas otras realizaciones, R_5 es arilo o arilo sustituido. En otras realizaciones más, R_5 es fenilo o fenilo sustituido. En otras realizaciones más, R_5 es heterociclo o heterociclo sustituido. En otras realizaciones más, R_5 es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En otras realizaciones más, R_5 es piridina o piridina sustituida.

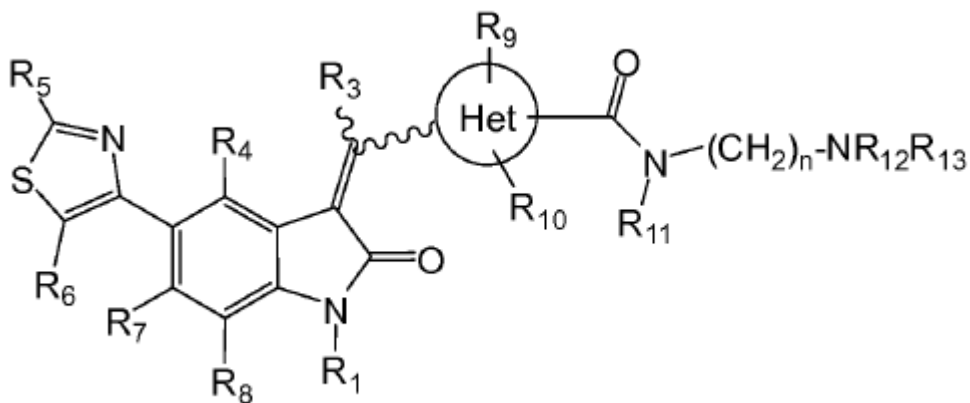
15 En determinadas realizaciones, R_9 y R_{10} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido. En determinadas otras realizaciones, R_9 y R_{10} son cada uno independientemente metilo.

20 En determinadas realizaciones, R_{14} y R_{15} son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dichos R_{14} y R_{15} junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, ó 7 miembros. En determinadas otras realizaciones, R_{14} y R_{15} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido, o dichos R_{14} y R_{15} junto con el N al que están unidos forman un



25 sustituido o no sustituido, en el que m es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5. En otras realizaciones más, R_{14} y R_{15} junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 miembros ó 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S. En otras realizaciones más, R_{14} y R_{15} junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N.

En la presente memoria también se describe un compuesto de fórmula III,



30 o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y, en cada caso, se seleccionan independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

35 R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueniilo o alqueniilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueniilo o cicloalqueniilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

5 R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂NR_e;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

10 R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, o OR_a;

R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

15 R₁₂ y R₁₃ son independientemente, hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

20 R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

25 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

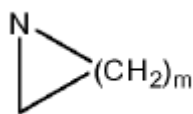
30 En determinadas realizaciones, R₁ es hidrógeno. En determinadas otras realizaciones, R₃ es hidrógeno. En otras realizaciones más, R₁ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido. En otras realizaciones más, R₆ es hidrógeno. En otras realizaciones más, R₁, R₃ y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R₄, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

35 En determinadas realizaciones, R₅ es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente. En determinadas otras realizaciones, R₅ es arilo o arilo sustituido. En otras realizaciones más, R₅ es fenilo o fenilo sustituido. En otras realizaciones más, R₅ es heterociclo o heterociclo sustituido. En otras realizaciones más, R₅ es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En otras realizaciones más, R₅ es piridina o piridina sustituida.

En determinadas realizaciones, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido. En determinadas otras realizaciones, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente metilo.

En determinadas realizaciones, R₁₁ es hidrógeno. En determinadas otras realizaciones, n es 2 ó 3.

40 En determinadas realizaciones, R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dichos R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, ó 7 miembros. En determinadas otras realizaciones, R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido, o dichos R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman un

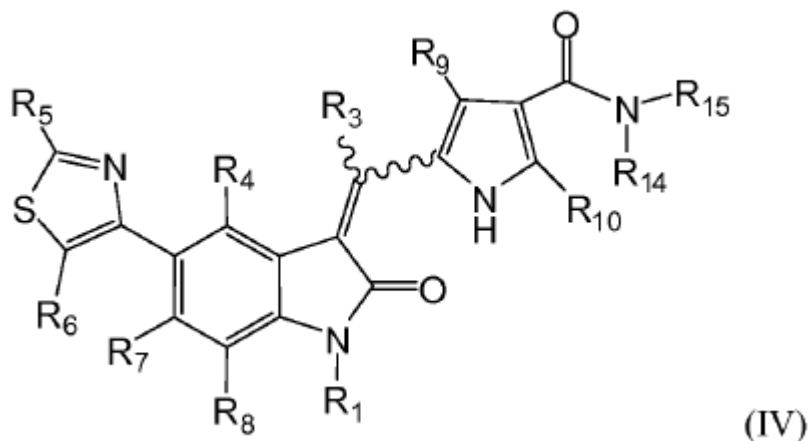


45 sustituido o no sustituido, en el que m es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5.

En otras realizaciones más, R₁₂ y R₁₃ son cada uno independientemente etilo. En otras realizaciones más, R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 miembros ó 7

miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S. En otras realizaciones más, R_{12} y R_{13} junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N.

También se describe un compuesto de fórmula IV,



5

o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y, en cada caso, se seleccionan independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 ó 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

10 R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 y R_{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

15 R_4 , R_7 , y R_8 son cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2NR_e$;

20 R_5 es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_6 y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido o OR_a ;

25 R_{14} y R_{15} son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_{14} y R_{15} junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

30 R_b , R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

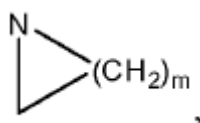
35 En determinadas realizaciones, R_1 es hidrógeno. En determinadas otras realizaciones, R_3 es hidrógeno. En otras realizaciones más, R_1 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido. En otras realizaciones más, R_6 es hidrógeno. En otras realizaciones más, R_1 , R_3 y R_6 son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R_4 , R_7 y R_8 son cada

uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

En determinadas realizaciones, R₅ es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente. En determinadas otras realizaciones, R₅ es arilo o arilo sustituido. En otras realizaciones más, R₅ es fenilo o fenilo sustituido. En otras realizaciones más, R₅ es heterociclo o heterociclo sustituido. En otras realizaciones más, R₅ es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En otras realizaciones más, R₅ es piridina o piridina sustituida.

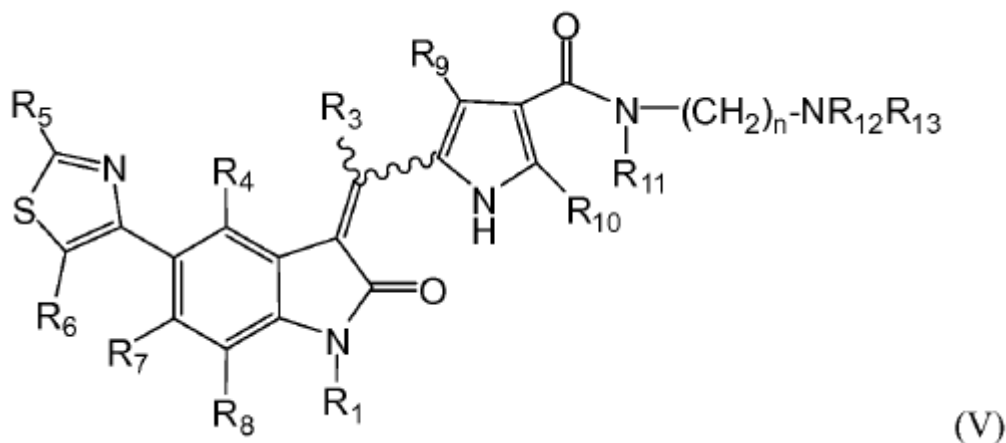
En determinadas realizaciones, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido. En determinadas otras realizaciones, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente metilo.

En determinadas realizaciones, R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dichos R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, ó 7 miembros. En determinadas otras realizaciones, R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido, o dichos R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos forman un



sustituido o no sustituido, en el que m es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5. En otras realizaciones más, R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 miembros ó 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S. En otras realizaciones más, R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N.

También se describe un compuesto de fórmula V,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, en el que los símbolos tienen los significados siguientes y, en cada caso, se seleccionan independientemente:

R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrogeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente, hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂NR_e;

R₅ es alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, o OR_a;

R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

5 R₁₂ y R₁₃ son independientemente, hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

n es un número entero seleccionado de 2, 3, 4 5 y 6;

10 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

15 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

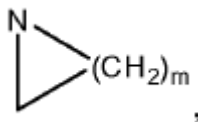
20 En determinadas realizaciones, R₁ es hidrógeno. En determinadas otras realizaciones, R₃ es hidrógeno. En otras realizaciones más, R₁ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido. En otras realizaciones más, R₆ es hidrógeno. En otras realizaciones más, R₁, R₃ y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R₄, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno. En otras realizaciones más, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

25 En determinadas realizaciones, R₅ es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo puede estar sustituido opcionalmente. En determinadas otras realizaciones, R₅ es arilo o arilo sustituido. En otras realizaciones más, R₅ es fenilo o fenilo sustituido. En otras realizaciones más, R₅ es heterociclo o heterociclo sustituido. En otras realizaciones más, R₅ es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En otras realizaciones más, R₅ es piridina o piridina sustituida.

En determinadas realizaciones, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido. En determinadas otras realizaciones, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente metilo.

30 En determinadas realizaciones, R₁₁ es hidrógeno. En determinadas otras realizaciones, n es 2 ó 3.

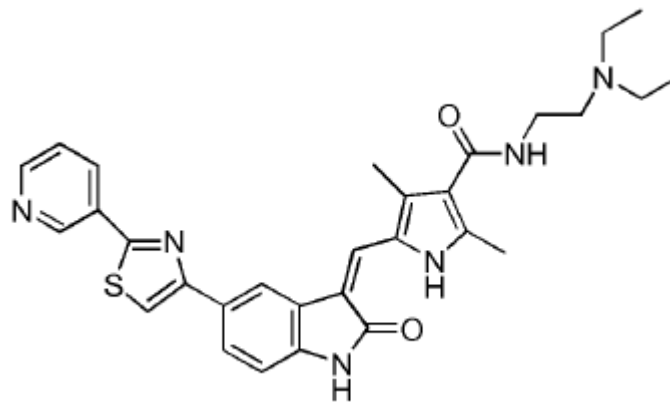
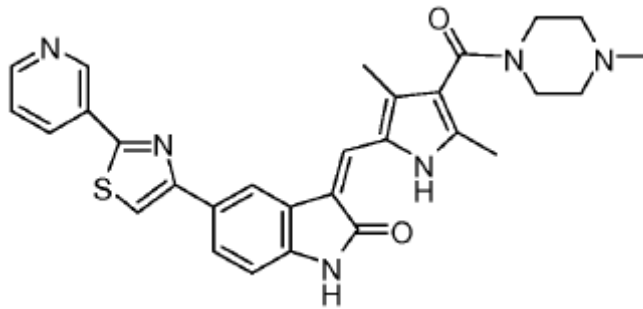
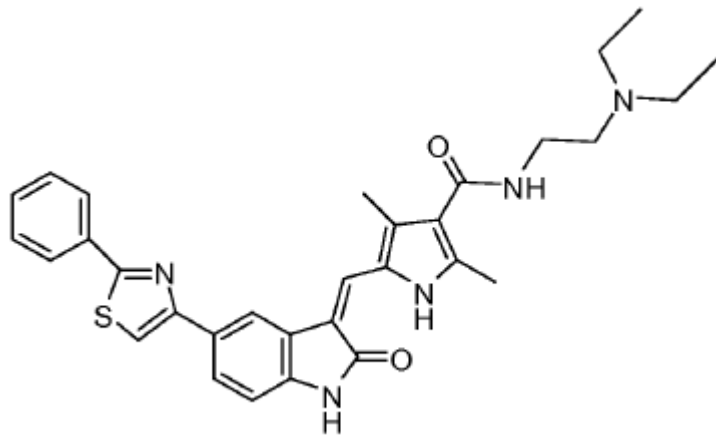
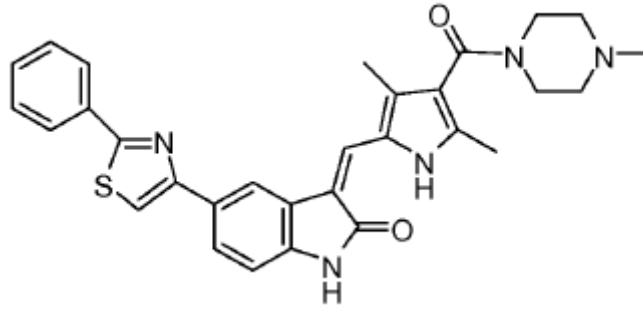
35 En determinadas realizaciones, R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dichos R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros, ó 7 miembros. En determinadas otras realizaciones, R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido, o dichos R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman un

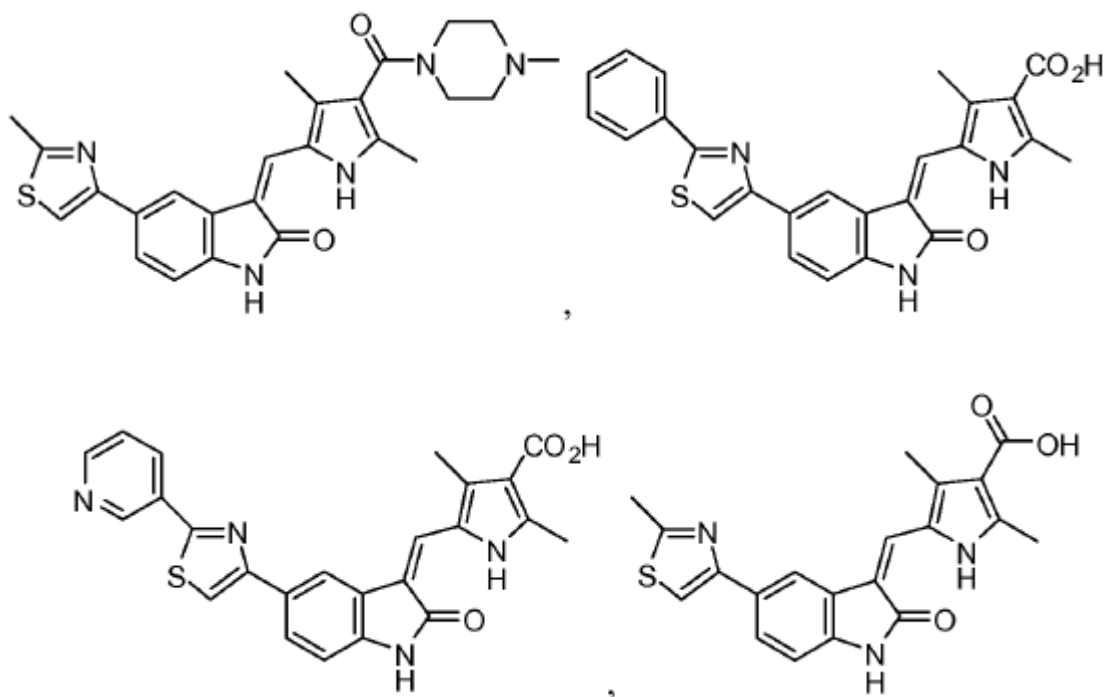


sustituido o no sustituido, en el que m es un número entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5.

40 En otras realizaciones más, R₁₂ y R₁₃ son cada uno independientemente etilo. En otras realizaciones más, R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 miembros ó 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S. En otras realizaciones más, R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N.

La invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





y un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

C. Usos, formulación y administración

- 5 La presente invención también proporciona, en parte, el uso de una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención para tratar, prevenir o mejorar un trastorno relacionado con proteína quinasa en un mamífero. El mamífero puede necesitar el tratamiento o el tratamiento puede administrarse profilácticamente para la prevención o para la mejora del trastorno relacionado con proteína quinasa.
- 10 Un "trastorno relacionado con proteína quinasa" es cualquier enfermedad o afección perjudicial en la que una proteína quinasa juega un papel. Los ejemplos incluyen un trastorno relacionado con serina-treonina quinasa, un trastorno relacionado con tirosina quinasa de receptor, un trastorno relacionado con tirosina quinasa no de receptor, un trastorno relacionado con EGFR, un trastorno relacionado con IGFR, un trastorno relacionado con PDGFR y un trastorno relacionado con flk. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para cualquiera de estos
- 15 trastornos relacionados con proteína quinasa.

En determinadas realizaciones, el trastorno relacionado con proteína quinasa es un cáncer tal como cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer genitourinario, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin,

20 cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, hepatoma, tumor estromal gastrointestinal, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, trastornos mieloproliferativos, y glioblastoma.

Según una o más realizaciones de la presente invención, "célula madre del cáncer" ("CSC") o "células madre del cáncer" ("CSCs") se refiere a una población minúscula de células de cáncer que tienen capacidad de auto-renovación y son tumorigénicas. También se denominan "células iniciadoras del cáncer", "células iniciadores del tumor", "células similares a células madre del cáncer", "células del cáncer similares a células madre", "células de

25 cáncer agresivas", y "células de cáncer supermalignas", etc. Los métodos para aislar estas células incluyen pero no están limitados a enriquecimiento por su capacidad de eflujo de Hoechst 33342, enriquecimiento de marcadores de superficie tales como CD133, CD44, y otros, y enriquecimiento por su propiedad tumorigénica.

30 El término "CSCP" o "CSCKs" se refiere a proteína o proteínas quinasas que son esenciales para la supervivencia o auto-renovación de las células madre del cáncer.

En determinadas realizaciones la proteína quinasa es CSCP. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento, prevención o mejora del cáncer, tal como cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de

35 pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer

genitourinario, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin, linfoma no de Hodgkin, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, hepatoma, tumor estromal gastrointestinal, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, trastornos mieloproliferativos, y glioblastoma, mediante la inhibición de CSCP.

- 5 En otras realizaciones más, la proteína quinasa incluye serina-treonina quinasas, tirosina quinasas de receptor y tirosina quinasas no de receptor.

En otras realizaciones más, el trastorno relacionado con proteína quinasa incluye diabetes, un trastorno autoinmune, un trastorno de hiperproliferación, angiogénesis, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunológico, un trastorno cardiovascular, restenosis, fibrosis, psoriasis, enfermedad de von Heppel-Lindau, osteoartritis, neurodegeneración, infección, y artritis reumatoide.

10 En la presente memoria se describe la inhibición/reducción/disminución de la supervivencia y/o proliferación de células madre del cáncer, auto-renovación en un mamífero mediante la inhibición o disminución de actividad no deseada de CSCP.

15 También se describe la inhibición del nicho de células madre del cáncer, o señalización de células estromales tomando como diana las CSCP.

En parte, el uso descrito en la presente memoria para tratar cáncer es mediante la inhibición/reducción/disminución de la supervivencia y/o proliferación de células madre del cáncer.

20 La presente invención también proporciona, en parte, un método *ex vivo* para modular la actividad catalítica de una proteína quinasa. El método comprende poner en contacto dicha proteína quinasa con un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de éste. En determinadas realizaciones, la proteína quinasa incluye una serina-treonina quinasa, una tirosina quinasa de receptor y una tirosina quinasa no de receptor.

25 La presente invención también proporciona, en parte, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste, y un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

30 Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualesquiera métodos muy conocidos en la técnica de farmacia. La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con un material vehicular para producir una forma de dosificación unitaria variará dependiendo del mamífero que se está tratando y el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo, que puede combinarse con un material vehicular para producir una forma de dosificación unitaria, será generalmente aquella cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, hasta 100%, esta cantidad variará, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 25% de ingrediente activo.

35 Las composiciones o formulaciones terapéuticas de la invención adecuadas para administración oral pueden estar en la forma de cápsulas, sobres, píldoras, comprimidos, comprimidos para chupar (usando bases con sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o de tragacanto), polvos, gránulos, o como una disolución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga) y/o como lavados bucales y semejantes, conteniendo cada una, una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como un ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

45 En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, comprimidos, píldoras, grageas, polvos, gránulos y semejantes), el alcohol o inhibidor según la invención se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio, y/o cualquiera de los siguientes: rellenos o extensores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol, y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinil pirrolidona, sacarosa y/o goma arábiga; humectantes, tales como glicerol; agentes disgregantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, determinados silicatos, carbonato de sodio y glicolato sódico de almidón; agentes retardantes de disolución, tales como parafina; aceleradores de la absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol, y copolímero óxido de polietileno-óxido de polipropileno; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilén glicoles sólidos, lauril sulfato de sodio, y mezclas de éstos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, comprimidos y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes tamponadores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como rellenos en cápsulas de gelatina con relleno blando y duro usando excipientes tales como lactosa o azúcares de la leche, así como polietilén glicoles de alto peso molecular y semejantes.

- Las formas de dosificación líquidas para administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, disoluciones, suspensiones jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes usados comúnmente en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilen glicol, 1,3-butilen glicol, aceites (en particular, aceites de semilla de algodón, de cacahuete, maíz, germen, oliva, colza y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurílico, polietilen glicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán, y mezclas de éstos. Además, pueden usarse ciclodextrinas, por ejemplo, hidroxipropil-.beta.-ciclodextrina para solubilizar los compuestos.
- Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saporíferos, colorantes, perfumantes y conservantes. Las suspensiones, además de los alcoholes o inhibidores según la invención, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes isostearílicos etoxilados, polioxietilen sorbitol y ésteres de sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar-agar y goma de tragacanto, y mezclas de éstos.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más alcoholes o inhibidores según la invención, con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilen glicol, una cera de supositorio o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se fundirá en el recto o cavidad vaginal y liberará los agentes farmacéuticos activos de la invención. Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverizador que contienen dichos vehículos como se sabe en la técnica que son apropiados.
- Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un alcohol u otro inhibidor según la invención incluyen polvos, pulverizaciones, pomadas, pastas, cremas, lociones, geles, disoluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo puede mezclarse en condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualesquiera conservantes, tampones, o propelentes que puedan requerirse.
- Las pomadas, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un alcohol u otro inhibidor según la invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, goma de tragacanto, derivados de celulosa, polietilen glicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de cinc, o mezclas de éstos.
- Los polvos y pulverizaciones pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y polvo de poliamida, o mezclas de estas sustancias. Las pulverizaciones pueden contener además propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos no sustituidos volátiles, tales como butano y propano.
- Las formulaciones oftálmicas, pomadas oculares, polvos, disoluciones y semejantes, también se contemplan como que están en el alcance de esta invención.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más alcoholes o inhibidores según la invención en combinación con una o más disoluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en disoluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor pretendido o agentes de suspensión o espesantes.
- En algunos casos, con el fin de prolongar el efecto del alcohol o inhibidor según la invención, es deseable ralentizar la absorción del alcohol o inhibidor de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto puede conseguirse por el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tienen una baja solubilidad en agua. La velocidad de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución, lo que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una composición administrada parenteralmente se consigue disolviendo o suspendiendo el alcohol o inhibidor en un vehículo aceitoso. Una estrategia para inyecciones de liberación lenta incluye el uso de copolímeros óxido de polietileno-óxido de polipropileno en los que el vehículo es fluido a temperatura ambiente y solidifica a temperatura corporal.
- Los compuestos farmacéuticos de esta invención pueden administrarse solos, o simultáneamente, posteriormente o secuencialmente con uno o más agentes activos, otros agentes farmacéuticos, o con otro agente anti-cáncer o citotóxico como se ha descrito anteriormente en la presente memoria, así como en combinación con un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable como se ha descrito anteriormente.
- La cantidad de agente farmacológico en la forma de dosificación unitaria oral, con una única dosificación o dosificación múltiple, es una cantidad que es efectiva para tratar un trastorno neurológico. Como reconocerá un experto en la técnica, la dosis precisa para emplearse dependerá de una variedad de factores, ejemplos de los

cuales incluyen la afección en sí misma, la gravedad de la afección que se está tratando, la composición particular usada, así como varios factores físicos relacionados con el individuo que se está tratando. Pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar a identificar los intervalos de dosificación óptimos.

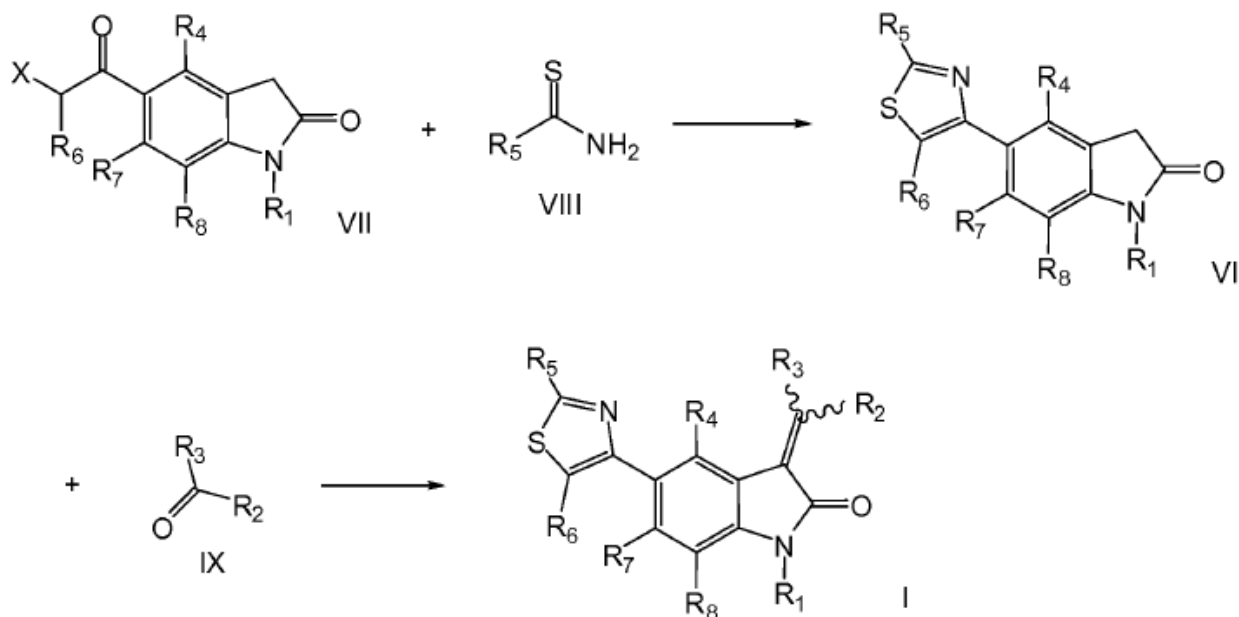
5 Los compuestos de la invención se administrarán normalmente en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 2.000 mg, preferiblemente entre 30 mg y 1.000 mg, por ejemplo, entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea, o intramuscular de entre 0,1 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0,1 mg y 50 mg, por ejemplo, entre 1 y 25 mg de los compuestos de la invención o una sal fisiológicamente aceptable de éstos calculada como la base libre, administrándose el compuestos 1 a 4 veces al día. Adecuadamente, los compuestos se administrarán durante un periodo de terapia continua, por ejemplo, durante una semana o más.

D. Síntesis química

15 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos para un experto en la técnica de la síntesis orgánica, o variaciones de éstos. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se están efectuando. Los materiales de partida para los ejemplos contenidos en la presente memoria están bien disponibles comercialmente o se preparan fácilmente por métodos estándar a partir de materiales conocidos. Los varios sustituyentes en los compuestos de las fórmulas como se muestra en los Esquemas 1 y 2 son como se han definido anteriormente en la presente memoria.

20 Como se muestra en el Esquema 1, un compuesto de fórmula VII puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula VIII en condiciones efectivas (por ejemplo, calentamiento) para proporcionar un compuesto sustituido con tiazol de fórmula VI. El compuesto de fórmula VI puede hacerse reaccionar adicionalmente con un compuesto de fórmula IX en presencia de una base (por ejemplo, piperidina) para proporcionar un compuesto de fórmula VI.

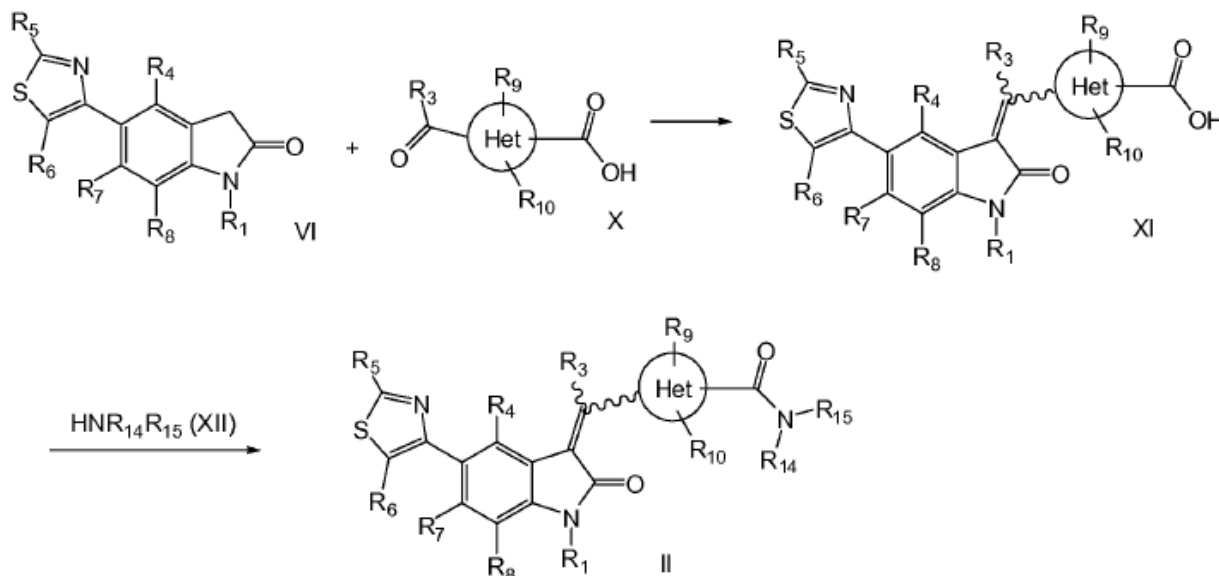
Esquema 1



25 Un compuesto de fórmula II puede prepararse según el Esquema 2. El compuesto de fórmula VI puede hacerse reaccionar con un compuesto de fórmula X en presencia de una base (por ejemplo, piperidina) para proporcionar un compuesto de fórmula XI. El compuesto de fórmula XI puede hacerse reaccionar adicionalmente con una amina de fórmula XII, en presencia de un agente acoplador de péptidos y una base, para proporcionar el compuesto de fórmula II.

30

Esquema 2



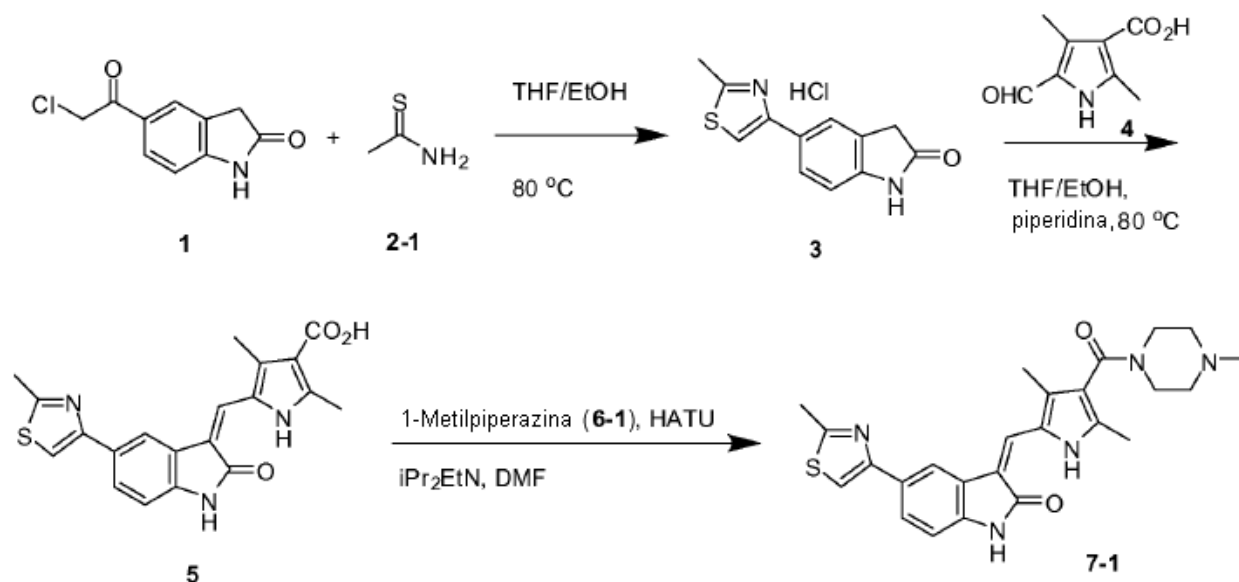
Los ejemplos siguientes ilustran adicionalmente, sin limitación, la preparación para los compuestos de la presente invención.

5 Ejemplos

Ejemplo 1

Preparación del compuesto 7-1

Esquema A



10 A una suspensión de 5-cloroacetiloxindol **1** (42 mg, 0,2 mmoles) en EtOH/THF (2 mL/1 mL) se añadió tioacetamida **2-1** (15 mg, 0,2 mmoles). La mezcla se calentó a 80 C durante 16 h antes de enfriarla. La disolución se concentró en vacío para obtener un sólido naranja **3**. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 10,50 (br. S, 1H), 7,72 - 7,80 (m, 2H), 7,33 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 6,86 (d, 1H, J = 8,63 Hz), 3,42 - 4,54 (m, 2H); MS m/z 231,10 (M+H).

15 A una disolución de **3** (53 mg, 0,2 mmoles) en EtOH/THF (2 mL/1 mL) (o usar la mezcla de reacción anterior en disolución de EtOH/THF (2 mL/1 mL)) se añadió ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico **4** (33,4mg, 0,2 mmoles) y piperidina (21,8 μL). La mezcla se calentó a 80 C durante 2 horas. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH (1 mL) para obtener el sólido rojizo **5**.

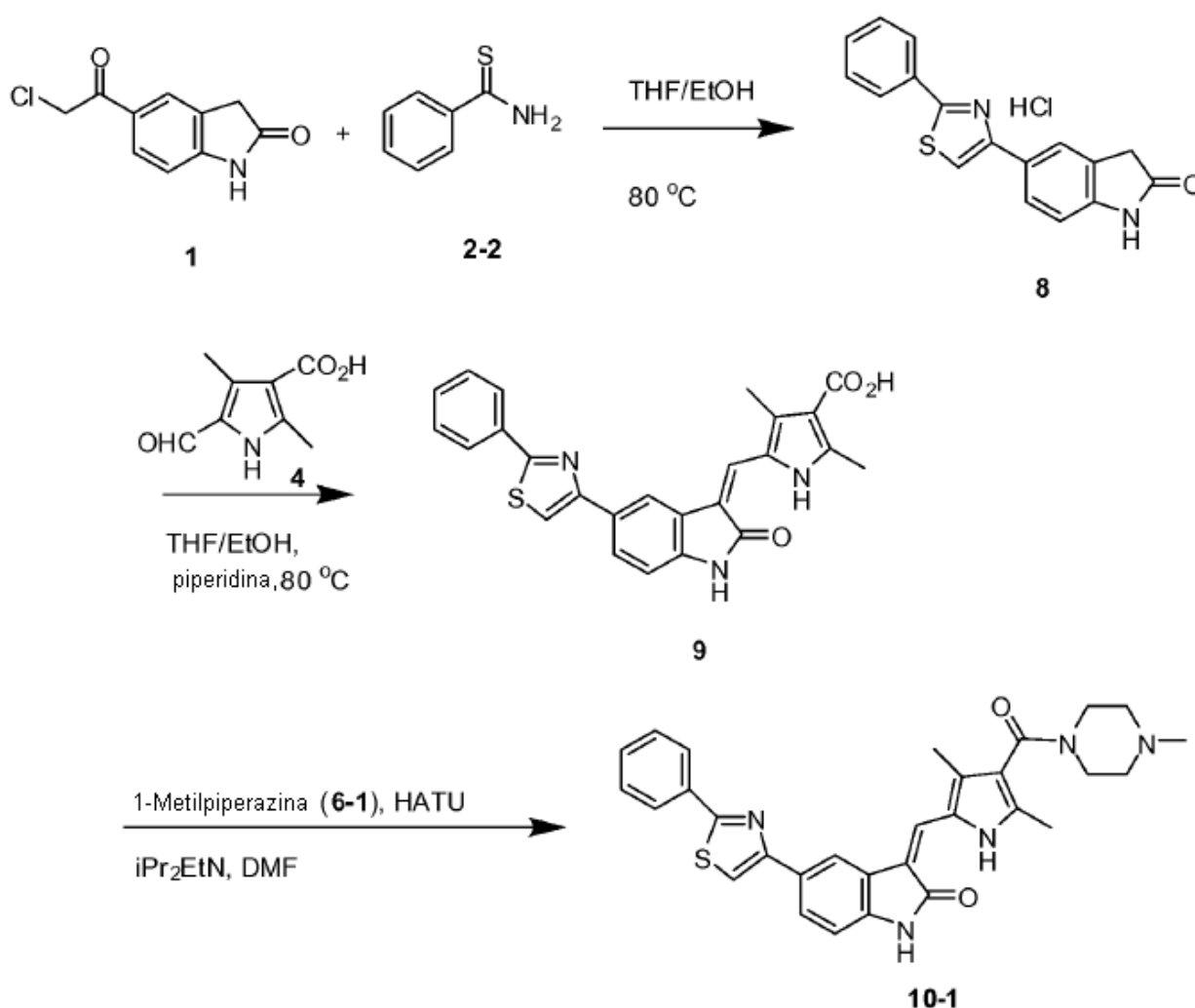
^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,80 (s, 1H), 12,10 (br.s, 1H), 11,08 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,85 (s, 1H), 7,78 - 7,81 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, $J = 8,11\text{Hz}$), 2,74 (s, 3H), 2,56 (s, 3H), 2,52 (s, 3H); MS m/z 380,21 (M+H).

5 A una disolución de **5** (20 mg, 0,052 mmoles) en DMF (1,5 mL) se añadió HATU (24 mg, 0,063 mmoles), diisopropiletilamina (30 μL , 0,168 mmoles), y 1-metilpiperazina **6-1** (10 μL , 0,090 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró en vacío. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (2 mL) y se extrajo con H_2O (3 x 1,5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$) para obtener un sólido amarillo **7-1**. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 11,00 (s, 1H), 8,30 (s, 1H), 7,83 (s, 1H), 7,65 - 7,78 (m, 2H), 6,94 (d, 1H, $J = 8,18\text{Hz}$), 3,02 - 3,20 (m, 4H), 2,74 (s, 3H), 2,5 - 2,58 (m, 4H), 2,5 (s, 6H), 2,3 (s, 3H); MS m/z 462,20 (M+H).

10 Ejemplo 2

Preparación del compuesto 10-1

Esquema B



15 A una suspensión de 5-cloroacetilindol **1** (820 mg, 4 mmoles) en EtOH/THF (20 mL/20 mL) se añadió tiobenzamida **2-2** (550 mg, 4 mmoles). La mezcla se calentó a 80 C durante 16 h antes de enfriarla. La disolución se concentró en vacío para obtener un sólido naranja **8**. MS m/z 293,20 (M+H).

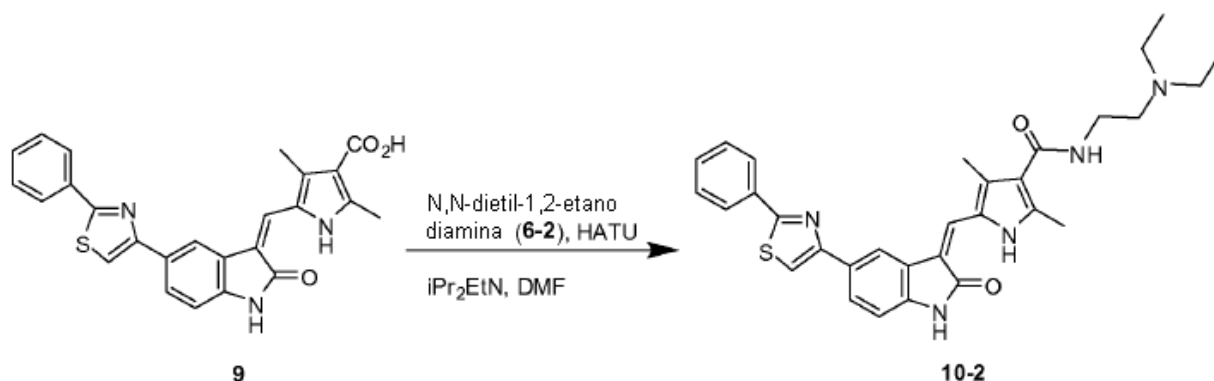
20 A este sólido **8** se añadió EtOH/THF (20 mL/20 mL) (o usar la mezcla de reacción anterior), ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico **4** (668mg, 4 mmoles) y piperidina (400 μL). La mezcla se calentó a 80 C durante 5 horas. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH (1 mL) para obtener el sólido naranja **9**. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,80 (s, 1H), 12,40 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,07 - 8,12 (m, 3H), 7,94 (d, 1H, $J = 8,00\text{Hz}$), 7,86 (s, 1H), 7,55 - 7,6 (m, 3H), 7,01 (d, 1H, $J = 8,10\text{Hz}$), 2,59 (s, 3H), 2,57 (s, 3H); MS m/z 442,20 (M+H).

5 A una disolución de **9** (34 mg, 0,077 mmoles) en DMF (1,5 mL) se añadió HATU (35 mg, 0,092 mmoles), diisopropiletilamina (30 μ L, 0,168 mmoles), y 1-metilpiperazina **6-1** (15 μ L, 0,13 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró en vacío. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (2 mL) y se extrajo con H_2O (3 x 1,5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$) para obtener un sólido amarillo **10-1**. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,6 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 3H), 7,91 (d, 1H, $J = 8,00\text{Hz}$), 7,80 (s, 1H), 7,68 - 7,76 (m, 2H), 7,52 - 7,58 (m, 1H), 7,01 (d, 1H, $J = 8,10\text{Hz}$), 3,02 - 3,15 (m, 4H), 2,52 - 2,58 (m, 4H), 2,5 (s, 3H), 2,35 (s, 3H), 2,33 (s, 3H); MS m/z 524,20 (M+H).

Ejemplo 3

10 Preparación del compuesto 10-2

Esquema C



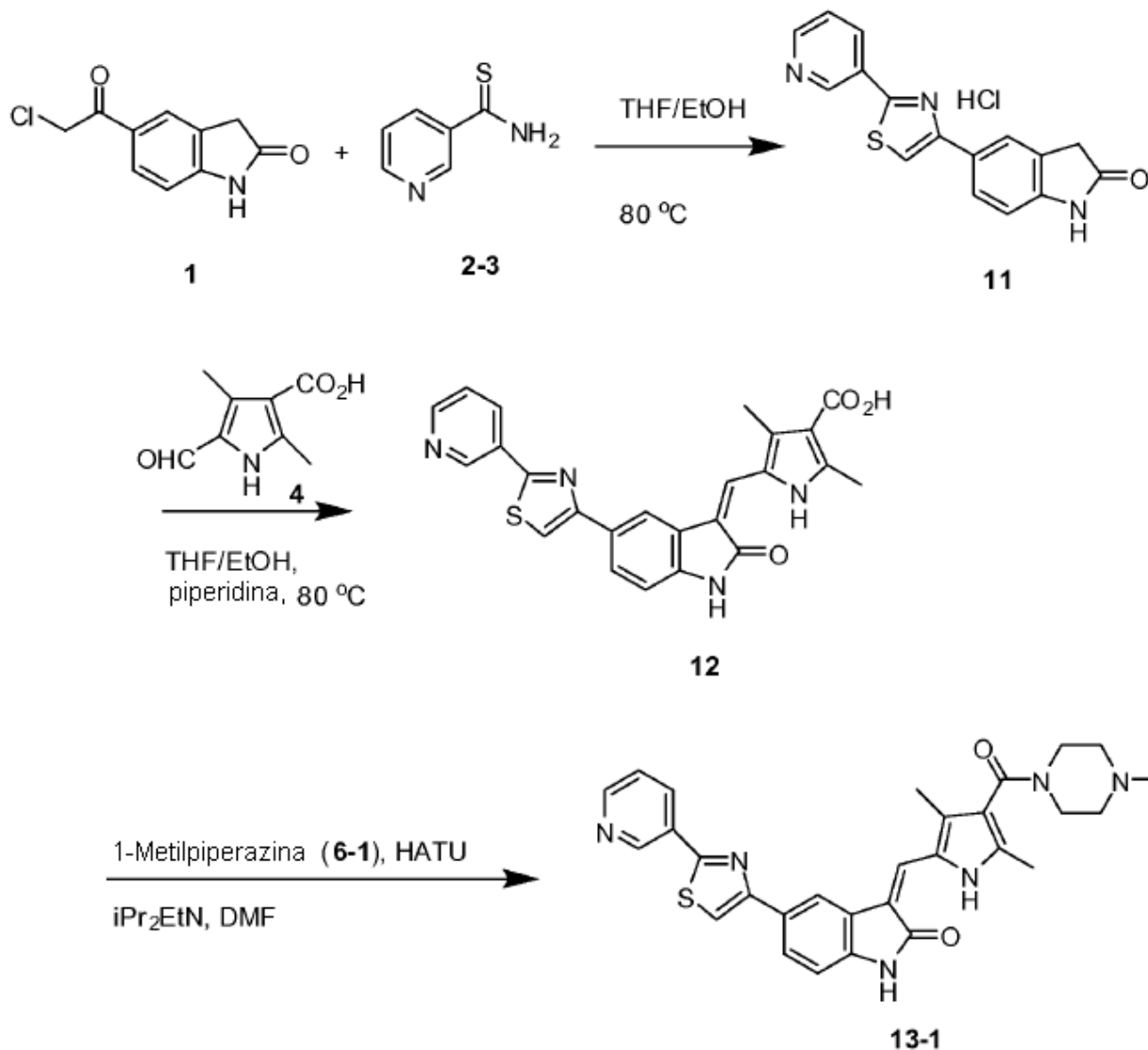
15 A una disolución de **9** (1,55 g, 3,5 mmoles) en DMF (130 mL) se añadió HATU (1,6 g, 4,2 mmoles), diisopropiletilamina (1,6 mL, 9,2 mmoles), y N,N-dietil-1,2-etanodiamina **6-2** (0,6 mL, 4,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró en vacío. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (800 mL) y se extrajo con H_2O (200 mL), NaHCO_3 saturado (200 mL), H_2O (2 x 200 mL), y salmuera (200 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. Al residuo se añadió una pequeña cantidad de MeOH y se filtró para obtener un sólido amarillo **10-2**. ^1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13,70 (s, 1H), 11,10 (s, 1H), 8,44 (s, 1H), 8,07 - 8,10 (m, 3H), 7,92 (d, 1H, $J = 8,10\text{Hz}$), 7,81 (s, 1H), 7,3 - 7,6 (m, 3H), 7,00 (d, 1H, $J = 8,10\text{Hz}$), 3,2 - 3,3 (m, 2H), 2,5 - 2,6 (m, 6H), 2,51 (s, 3H), 2,48 (s, 3H), 1,00 (t, 6H, $J = 6,90\text{ Hz}$); MS m/z 540,20 (M+H).

20

Ejemplo 4

Preparación del compuesto 13-1

Esquema D



5 A una suspensión de 5-cloroacetiloxindol **1** (42 mg, 0,2 mmoles) en EtOH/THF (1 mL/1 mL) se añadió tionicotinamida **2-3** (27,8 mg, 0,2 mmoles). La mezcla se calentó a 80 C durante 16 h antes de enfriarla. La disolución se concentró en vacío para obtener un sólido naranja **11**. MS *m/z* 294,20 (M+H).

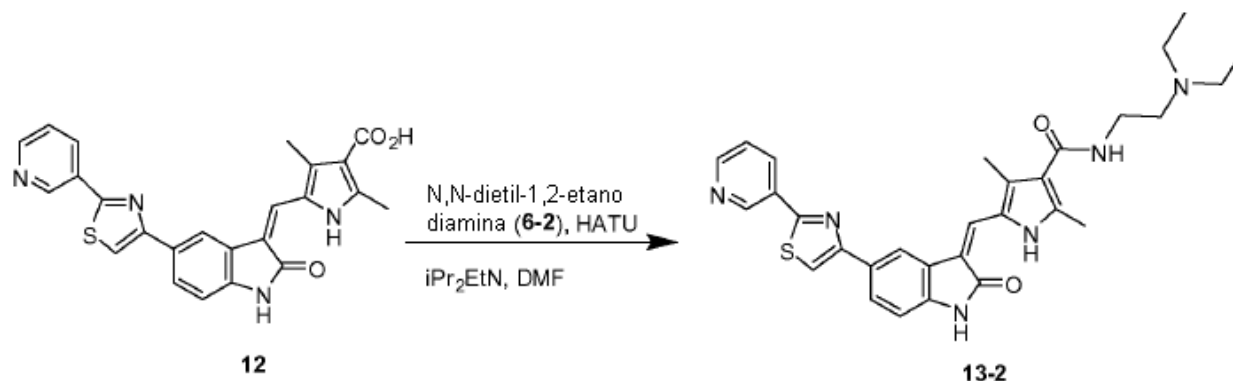
10 A este sólido **11** se añadió EtOH/THF (1 mL/1 mL), ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (33,4 mg, 0,2 mmoles) y piperidina (21,8 μL). La mezcla se calentó a 80 C durante 2 horas. Después de enfriarla hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se filtró para obtener el sólido naranja **12**. MS *m/z* 443,20 (M+H).

15 A una disolución del sólido **12** (44 mg, 0,10 mmoles) en DMF (1,5 mL) se añadió HATU (35 mg, 0,12 mmoles), diisopropiletilamina (50 μL , 0,33 mmoles), y 1-metilpiperazina **6-1** (30 μL , 0,26 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró en vacío. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (2 mL) y se extrajo con H_2O (1,5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{Et}_3\text{N}$) para obtener un sólido amarillo **13-1**. ^1H RMN (400 MHz, DMSO-d_6) δ 13,55 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,20 (d, 1H, $J = 1,60$ Hz), 8,64 (dd, 1H, $J = 4,70, 1,60$ Hz), 8,35 - 8,37 (m, 2H), 8,10 (s, 1H), 7,84 (dd, 1H, $J = 8,00, 1,60$ Hz), 7,71 (s, 1H), 7,52 (ddd, $J = 8,00, 4,70, 0,70$ Hz, 1H), 6,92 (d, 1H, $J = 8,00$ Hz), 3,07 - 3,2 (m, 4H), 2,26 (s, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,24 - 2,3 (m, 4H), 2,13 (s, 3H); MS *m/z* 525,20 (M+H).

20

Ejemplo 5**Preparación del compuesto 13-2**

Esquema E



5 A una disolución del sólido **12** (44 mg, 0,10 mmoles) en DMF (1,5 mL) se añadió HATU (35 mg, 0,12 mmoles), diisopropiletilamina (50 μ L, 0,33 mmoles), y N,N-dietil-1,2-etanodiamina **6-2** (23 μ L, 0,2 mmoles). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas, después se concentró en vacío. Al residuo se añadió CH₂Cl₂ (2 mL) y se extrajo con H₂O (1,5 mL). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró en vacío. El residuo se purificó por cromatografía en columna (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N) para obtener un sólido amarillo **13-2**. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13,60 (s, 1H), 11,00 (s, 1H), 9,18 (d, 1H, *J* = 1,60Hz), 8,64 (dd, 1H, *J* = 4,80, 1,60 Hz), 8,33 - 8,37 (m, 2H), 8,09 (s, 1H), 7,83 (dd, 1H, *J* = 8,00, 1,60 Hz), 7,71 (s, 1H), 7,50 (dd, *J* = 8,00, 4,80 Hz, 1H), 7,36 - 7,39 (m, 1H), 6,91 (d, 1H, *J* = 8,00Hz), 3,20 (q, *J* = 7,10 Hz, 4H), 2,4 - 2,6 (m, 4H), 0,90 (t, *J* = 7,10 Hz, 6H); MS *m/z* 525,20 (M+H). MS *m/z* 541,20 (M+H).

15 El compuesto **13-2** puede prepararse a partir del compuesto **12** y N,N-dietil-1,2-etanodiamina **6-2** usando un método análogo al usado para la preparación del compuesto **13-1**.

Ejemplo 6**Formulación de los compuestos de la invención**

20 Los compuestos en esta invención pueden formularse en los vehículos orales aceptables como mezcla en disolución o como mezcla en suspensión. Por ejemplo, la formulación de disolución 10 mg/ml se preparó como sigue. Se disolvieron 100 mg de Compuesto **10-2** [como se muestra en el Ejemplo 3] en 1,25 ml de DMA (dimetilacetamida) agitando vigorosamente y sonicando. A la disolución resultante se añadieron 8,75 ml de la mezcla de disolventes que consiste en PEG400 y vitamina E acuosa TPGS al 20% (60:40) y 75 μ l de 2,4 N HCl. La mezcla resultante se calentó y sonicó en un baño de agua a 45°C hasta que la disolución se volvió transparente. La formulación de suspensión de 10 mg/ml se preparó como sigue. Se suspendieron 100 mg del compuesto **10-2** en 10 ml de ácido cítrico al 0,7% y se volvió una suspensión uniforme agitando vigorosamente y sonicando.

Ejemplo 7**Ensayos biológicos**

Los compuestos de la presente invención pueden ensayarse según el protocolo descrito.

30 **Cultivo Celular:** las células HeLa, Dld1, SW480, MDA-MB-231, A549, HT29, A431, PC3 FaDu, HepG2, y H1299 (ATCC, Manassas, VA) se mantuvieron en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con 10% suero bovino fetal (FBS) (Gemini Bio-Products, West Sacramento, CA) y 5% penicilina/estreptomina/anfotericina B (Invitrogen).

35 **Determinación de la viabilidad celular:** para el ensayo de formación de colonias, las células se sembraron en placas de 6 pocillos a 2.000 células por pocillo. Veinticuatro horas después de la siembra, las células se trataron con el compuesto. Se dejó que las colonias se desarrollaran durante 7-10 días, momento en el que se tiñeron con tinción de Giemsa modificada (Sigma). Las colonias teñidas se contaron para determinar la CI₅₀.

40 **Análisis por transferencia Western:** las células cultivadas se recogieron y se lisaron en tampón de extracción de células completas (50 mM Tris-HCl pH 7,5, 150 mM NaCl, 1,0% NP-40, 1 mM EDTA, 0,1 mM ortovanadato de sodio, 1X mezcla de inhibidores de proteasas (Roche)) por incubación durante 30 minutos en hielo. Las proteínas solubles se separaron por centrifugación a 13.000 x g en una microcentrífuga, y los sobrenadantes se almacenaron a -70°C.

Las proteínas se separaron por análisis por electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecil sulfato de sodio y se transfirieron a una membrana de difluoruro de polivinilideno (Biorad, Hercules, CA) por electrotransferencia.

5 **Población Lateral de Hoechst:** se retiraron células SW480 de la placa de cultivo con tripsina y ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA"), se sedimentaron mediante centrifugación, se lavaron con disolución salina tamponada con fosfato (PBS), y se resuspendieron a 37°C en medio de Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) que contenía 2% FBS y 1 mM ácido 4-(2-hidroxiethyl)-1-piperazinaetanosulfónico (HEPES). Las células se marcaron con Hoechst 33342 (Invitrogen) a una concentración de 5 µg/mL. Las células marcadas se incubaron durante 120 minutos a 37°C, bien solas o con 50 µM verapamilo (Sigma-Aldrich, St. Louis). Después de la tinción, las células se suspendieron en disolución salina equilibrada de Hank (HBSS; Invitrogen) que contenía 2% FBS y 1 mM HEPES, se pasaron a través de un filtro de malla de 40 µm, y se mantuvieron a 4°C hasta el análisis por citometría de flujo. El tinte de Hoechst se excitó a 350 nm y su fluorescencia se midió a dos longitudes de onda usando un filtro óptico 450 DF10 (filtro de paso de banda de 450/20 nm) y 675LP (filtro de borde paso largo de 675 nm). La ventana de análisis de la dispersión lateral y frontal no fue rigurosa, y sólo se excluyeron los restos celulares (Goodell et al., 1996 J Exp Med 183, 1797-806).

15 **Aislamiento de CSC con marcadores de la superficie:** la separación de las células tumorales basándose principalmente en la expresión diferencial del o de los marcadores de la superficie, tales como CD44 o CD133, ha sido la responsable de la descripción de la mayoría de las CSC altamente tumorigénicas hasta la fecha. Las células CD44^{alto} se aislaron mediante FACS según los métodos descritos en Ponti et al., con una ligera modificación [24]. Brevemente, después de la tripsinización y la recuperación de las células durante 30 minutos a 37°C en medio de crecimiento, las células se sedimentaron a 400 x g y se resuspendieron en PBS con 2% FBS y 1 mM EDTA a 1×10^6 células/mL. Las células se incubaron en hielo con una dilución 1:100 de CD44-FITC (BD Biosciences, San Diego, CA) durante 15 minutos. Alternativamente, se utilizó CD24-PE (BD Biosciences, San Diego, CA) (1:100) para la selección negativa. Después de lavar tres veces, las células se resuspendieron a 2×10^6 /mL y se pasaron a través de una malla de 40 µm antes de la separación.

25 **Inmunofluorescencia:** las células tratadas con el compuesto indicado durante un tiempo indicado se fijaron bien en 4% formaldehído o metanol frío para la detección de la Anexina-V. Los cubreobjetos se secaron al aire y se rehidrataron en PBS a temperatura ambiente durante 10 min. Después, las muestras se incubaron en tampón de bloqueo (PBS, 5% FBS) durante aproximadamente 10 min a temperatura ambiente en una cámara húmeda. Las células se incubaron toda la noche a 4°C con anticuerpos primarios. Después de lavar, las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con una dilución 1:500 de anticuerpo anti-conejo conjugado con FITC. Se capturaron imágenes con un microscopio Nikon TE200 equipado con epifluorescencia y una cámara CCD de mosaico SPOT. El policlonal Anexina-V-FITC se obtuvo de Roche, Penzberg, Alemania.

35 **Ensayo de esferas:** un método fiable para medir la capacidad auto-renovadora de una población celular es la capacidad de ser cultivadas como esferas en ausencia de suero o adherencia. Se cultivaron células madre del cáncer de población lateral de Hoechst o CD44^{alto} FaDu en placas con una adherencia ultra baja en medio de células madre del cáncer (DMEM/F12, suplemento Neurobasal B27, 20 ng/mL EGF, 10 ng/mL FGF, 4 µg/mL insulina, y 0,4% BSA) para permitir la formación de esferas. Típicamente, la formación de esferas se evaluó mediante microscopía después de 10-14 días en cultivo y se puntuaron las esferas con >50 células.

40 **Modelo de xenoinjerto murino:** se subcultivaron internamente células PC3 de xenoinjerto de cáncer de próstata humano y se inocularon en ratones macho desnudos atímicos s.c. a un nivel de $8,0 \times 10^6$ células/ratón. En la estadificación, los tumores tuvieron un volumen de aproximadamente 350 mm³. Las dimensiones de los tumores se determinaron usando un calibrador digital y los volúmenes de los tumores se calcularon como [longitud x (anchura)²/2]. De manera similar, se inocularon células HepG2 de xenoinjerto de cáncer de hígado humano en ratones hembra desnudos a un nivel de $8,0 \times 10^6$ células/ratón y el tratamiento empezó cuando los tumores tuvieron un volumen de aproximadamente 700 mm³. Se inocularon células FaDu de xenoinjerto de cáncer de cabeza y cuello humano en ratones hembra desnudos a un nivel de $6,0 \times 10^6$ células/ratón y el tratamiento empezó cuando los tumores tuvieron un volumen de aproximadamente 150 mm³.

50 **Artículos de ensayo:** el compuesto 10-2 [como se muestra en el Ejemplo 3] como una sal hidrocloreto se formuló a 10 mg/ml en DMA/PEG400/H₂O (10%:50%:40%) para administración intraperitoneal y se formuló a 10 mg/ml en DMA/PEG400/Vitamina E al 20% (12,5%/52,5%/35%) para administración por vía oral.

Administración del artículo de ensayo: la dosificación se hizo como se indica.

Tabla 1: resumen de los grupos de estudio y regímenes de tratamiento

Grupo	ID del grupo	N	Régimen de tratamiento		
			Artículo de ensayo	Vehículo	Dosis (mg/kg)
1	Control de vehículo	5-8	ninguno	DMA/PEG400/H ₂ O (o vit. E)	0
2	10-2	5-8	10-2	DMA/PEG400/H ₂ O (o vit. E)	Según se indica

Evaluaciones *in vivo*: también se realizaron exámenes diarios del estado de salud de cada animal. Se comprobaron los pesos corporales cada tres días. Se suministró alimento y agua a diario según los procedimientos de mantenimiento de animales de la instalación. El tratamiento que produjo >20% de letalidad y/o >20% de pérdida de peso corporal neto se consideró tóxico. Los resultados se expresan como volumen tumoral medio (mm³) ± EE. Los valores de P < 0,05 se consideran estadísticamente relevantes.

Mantenimiento de los Animales: se aclimataron ratones desnudos atímicos machos o hembras de 4-5 semanas (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) a las instalaciones de mantenimiento de animales durante al menos 1 semana antes del inicio del estudio. Todos los procedimientos experimentales utilizados fueron consistentes con las directrices indicadas por la American Physiology Society y la Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, y también fueron aprobadas por el Institutional Animal Care and Use Committee de Boston Biomedical Inc. Los animales se alojaron en grupos de cuatro en jaulas con lecho de virutas de madera en una habitación con temperatura controlada (20°C-22,2°C), luz controlada (ciclo de luz-oscuridad de 12 horas), y humedad controlada (45-55%). Los animales pudieron acceder al alimento y al agua sin restricciones durante el experimento.

Ejemplo 8

Identificación de los compuestos que inhiben quinasas

La capacidad del compuesto **10-2** [como se muestra en el Ejemplo 3] se evaluó para su capacidad de inhibir determinadas quinasas oncogénicas. Las células se trataron con el compuesto **10-2** durante 6 horas antes de la adición de EGF al medio de crecimiento durante 15 minutos. Se realizó un análisis de transferencia Western para determinar los niveles de las formas fosforiladas de las tirosina quinasas del receptor EGFR, c-Met y Her2. Se encontró que la incubación de células con los compuestos de la presente invención bloqueó la activación de EGFR, c-Met y Her2 (véase la Figura 1).

El compuesto **10-2** [como se muestra en el Ejemplo 3] se ensayó para determinar si causa una inhibición global de la actividad tirosina quinasa. El compuesto **10-2** se trató en células durante 6 horas para examinar su efecto en los niveles de proteínas con tirosina fosforilada. Se observó una ligera disminución en la fosforilación en tirosina total en células tratadas con más de 1 μM **10-2**. Sin embargo, no se observó una disminución en los niveles de fosfo-tirosina en células tratadas con menos de 1 μM **10-2** (véase la Figura 2). Estos datos sugieren que el Compuesto **10-2** inhibe específicamente la activación de EGFR, cMet, Her2, y posiblemente quinasas adicionales, pero no causa una reducción global en la actividad tirosina quinasa.

Se realizó un experimento de perfil de quinasas para determinar la CI₅₀ del compuesto **10-2** para un panel de aproximadamente 200 quinasas. Se encontró que el compuesto **10-2** [como se muestra en el Ejemplo 3] inhibe selectivamente PDGFRα con una CI50 que varía de 4-30 nM, que es aproximadamente 1.000 veces selectivo sobre PDGFR beta. El perfil de quinoma del compuesto **10-2** se compara con el del compuesto de referencia que sirvió aquí como un inhibidor de tirosina quinasa (TKI) control. Como puede observarse en la Figura 3, el compuesto **10-2** tiene un perfil de quinoma mucho más limpio, lo que sugiere que el compuesto **10-2** tendrá un perfil de toxicidad mejorado respecto al compuesto de referencia.

Ejemplo 9

Inducción de muerte celular *in vitro*

Los compuestos **5** [como se muestra en el Ejemplo 1], **3** [como se muestra en el Ejemplo 1], **7-1** [como se muestra en el Ejemplo 1], **10-2** [como se muestra en el Ejemplo 3], **10-1** [como se muestra en el Ejemplo 2], y **13-1** [como se muestra en el Ejemplo 4] se ensayaron para su capacidad de inhibir el crecimiento celular y estimular la muerte celular usando el ensayo de formación de colonias (CFA). Las células se trataron durante bien 6 o veinticuatro horas con los compuestos indicados, y después se dejaron crecer durante 7-10 días adicionales. Las células se tiñeron y las colonias se contaron para determinar los valores de CI-50. Sólo para propósitos de ilustración, los resultados biológicos de los compuestos **5**, **3**, **7-1**, **10-2**, **10-1**, y **13-1** se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuestos	HT29 (CI ₅₀)	MDA-MB-231 (CI ₅₀)	FaDu (CI ₅₀)
5	10-25 µM	6-10 µM	
(Referencia) 3	50-300 µM	50-300 µM	
7-1	6-10 µM	6-10 µM	
10-2	100-250 nM	100-250 nM	
10-1	1,5-3 µM	0,8-1,5 µM	
13-1	400-800 nM	100-250 nM	
13-2			300-400 nM

5 De manera similar, el compuesto **10-2** [como se muestra en el Ejemplo 3], se ensayó frente a un amplio rango de líneas celulares de cáncer. Los resultados muestran que el Compuesto **10-2** tiene actividades potentes frente a estas células (Tabla 3).

Tabla 3

Línea celular	Tipo de tejido	Compuesto 10-2 (µM)	
		6 hrs	24 hrs
Did1	Cáncer de colon	0,507	0,497
SW480		0,419	0,400
HT29		0,193	0,238
H1299	Cáncer de pulmón	1,048	0,450
A549		0,509	0,502
A431	Cáncer de piel	0,537	0,424
HepG2	Cáncer de hígado	0,907	0,386
ACHN	Cáncer de riñón	0,53	0,40
FaDu	Cáncer de cabeza y cuello	0,62	0,50

Ejemplo 10

Identificación de compuesto 10-2 que tiene como diana células madre del cáncer

10 Las células SW480 se tiñeron con Hoechst. La población lateral (mostrada en la Figura 4A, área cerrada del panel superior izquierdo) se seleccionó para enriquecer las células madre del cáncer. Se trató en primer lugar un conjunto control de células SW480 con verapamilo, un inhibidor de los transportadores ABC, antes de teñir con Hoechst. Como se muestra en el panel inferior derecho de la Figura 4A, el tratamiento con verapamilo resulta en la pérdida de la población lateral. La SP representó el 1,3% de la población parental, y después de ser cultivadas durante siete días las células SP seleccionadas disminuyeron de 98.5% a 10,1% (Figura 4A, panel superior derecho). Estos datos demuestran una característica definida de CSC, la capacidad de dividirse asimétricamente y de auto-renovarse.

15 Se accedió a la CI₅₀ del compuesto **10-2** frente a la población lateral de Hoechst en ensayos de formación de colonias y se comparó con la CI₅₀ frente a la población no lateral. Como se muestra en la Fig. 4B, la población lateral es 2 veces más sensible que la población no lateral al compuesto **10-2**. Además, la población lateral es más resistente que la población no lateral a doxorubicina. Estos datos sugieren que el compuesto **10-2** mata a las células madre del cáncer

20 Las células de la población lateral de Hoechst se trataron con el compuesto **10-2** y se accedió al modo de la muerte celular mediante tinción para Anexina V (un marcador temprano para la apoptosis). Como se muestra en la Fig. 4C,

las células moribundas son positivas para Anexina V, lo que demuestra que el compuesto **10-2** es apoptótico para las células madre del cáncer.

5 Una de las características distintivas de las células madre del cáncer es su capacidad de auto-renovación. Un método fiable para medir la capacidad de auto-renovación de poblaciones celulares es la capacidad de ser cultivadas como esferas en ausencia de suero o adherencia. Para determinar el efecto del compuesto **10-2** en la auto-renovación de las CSC, las CSC se aislaron de células de cáncer de cabeza y cuello humanas FaDu por FACS usando el marcador de superficie de CSC, CD44. Las células se cultivaron en ausencia de adherencia y suero durante 5 días para formar esferas primarias. Las esferas primarias se disociaron en Accumax en células individuales, y se cultivaron como anteriormente durante 72 horas antes de la adición del compuesto **10-2** o el inhibidor de tirosina quinasa (TKI) control. Después de cinco días de tratamiento, se capturaron imágenes de esferas representativas antes y después de la adición de azul de tripán para identificar las células muertas (Figura 5A). El crecimiento de las esferas se puntuó contando el número de esferas que poseían >50 células. El % de esferogénesis se calculó ajustando la esferogénesis de las células tratadas con DMSO como 100% (Figura 5B). Los resultados mostraron que el compuesto **10-2**, pero no el TKI control, inhibe la auto-renovación de las CSC.

15 Además, también ensayamos si el compuesto **10-2** puede tomar como diana células madre del cáncer *in vivo*. Se obtuvieron ratones hembra nu/nu atímicos de seis semanas de edad de Charles River Labs (Wilmington, MA). Se inyectaron a los ratones subcutáneamente en el flanco 6×10^6 células de cáncer FaDu en 0,2 mL de DMEM sin suero. Después de que los xenoinjertos alcanzasen un tamaño de $\sim 200 \text{ mm}^3$, se administró a los animales que portaban los tumores del xenoinjerto FaDu diariamente bien vehículo, carboplatino (30 mg/kg), o el compuesto **10-2** (100 mg/kg) por po durante cuatro días antes del sacrificio. Después, los tumores se recogieron para las células FaDu. Se obtuvieron suspensiones de células individuales después del sacrificio de los animales y la retirada estéril de los tumores. Brevemente, los tumores se cortaron con escalpelos estériles en trozos de $0,1 \text{ mm}^3$ antes de ser digeridos en 1 mg/mL colagenasa/HBSS durante 15-30 minutos con agitación constante. Después de paso a través de un filtro de malla de $40 \mu\text{m}$, se retiraron los RBC, las células muertas y los restos celulares extendiendo la suspensión celular en capa sobre 1 mL de Histopaque y recogiendo la capa de interfase después de una centrifugación a $1.440 \times g$ durante 30 minutos. Después, se contaron las células vivas y se usaron para medir su capacidad para formar esferas. Las células se distribuyeron en placas de 96 pocillos de adherencia ultra baja a una densidad de 100 células por pocillo en medio de células madre del cáncer (DMEM/F12, suplemento Neurobasal B27, 20 ng/mL EGF, 10 ng/mL FGF, 4 $\mu\text{g/mL}$ insulina y 0,4% BSA). Se añadió medio fresco cada tres días y se determinó la formación de esferas después de 10-14 días en cultivo. Se puntuaron las esferas con >50 células. Cuando finalizó el experimento, se añadió azul de tripán para identificar las células muertas. Como se muestra en la Figura 6, las quimioterapias estándar de carboplatino no tomaron como diana las células madre del cáncer, según se evidenció por una esferogénesis inalterada. Por el contrario, incluso con sólo un tratamiento de cuatro días, el compuesto **10-2** disminuyó significativamente las células madre del cáncer, según se evidenció por la esferogénesis disminuida.

35 Como el compuesto **10-2** es un inhibidor de quinasa, la capacidad del compuesto **10-2** para inducir apoptosis e inhibir la auto-renovación en células madre del cáncer sugiere que las quinasas inhibidas por el compuesto **10-2** son importantes para las CSC (CSCPCK).

Ejemplo 11

Eficacia anti-tumoral *in vivo*

40 La actividad anti-tumoral del compuesto **10-2** [como se muestra en el Ejemplo 3] se ensayó en un modelo de xenoinjerto en ratón. Se proporcionó a ratones macho inmunosuprimidos con tumores de cáncer de próstata humanos PC3 subcutáneos establecidos el compuesto **10-2** (80 mg/kg), o control de vehículo intraperitoneal (ip.). Los ratones recibieron un total de tres tratamientos (como se indica con flechas en la Figura 7), y se analizó el volumen tumoral medio (MTV). Los tumores de control de vehículo crecieron de manera comparable a los de estudios previos realizados con el modelo PC3. Como se muestra en la Figura 7, el tratamiento con el compuesto **10-2** causó una supresión significativa del crecimiento tumoral con una inhibición del crecimiento tumoral (TGI) de 62,5% ($p = 0,02 < 0,05$).

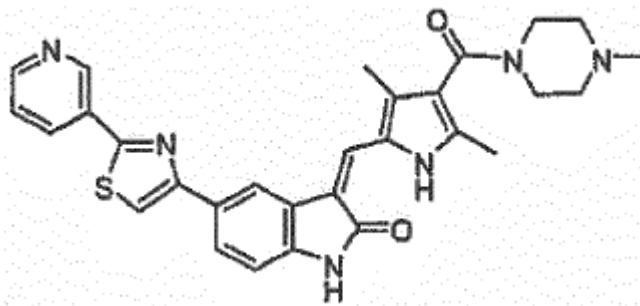
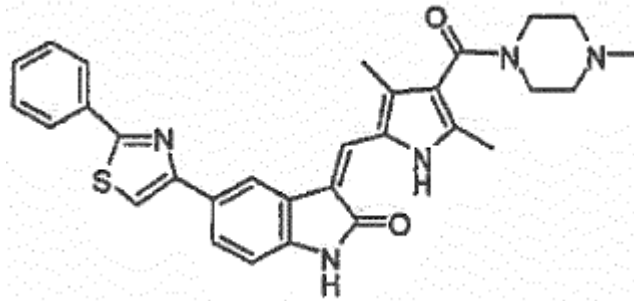
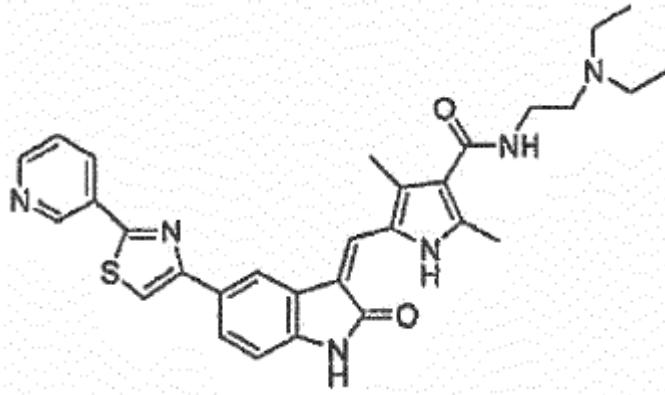
50 De manera similar, se ensayó la actividad anti-tumoral del compuesto **10-2** [como se muestra en el Ejemplo 3] en un modelo de xenoinjerto de HepG2 de cáncer de hígado humano (Figura 8), modelo de xenoinjerto de FaDu de cáncer de cabeza y cuello humano (Figura 9), y modelo de xenoinjerto de MKN45 de cáncer gástrico humano (Figura 10). El compuesto **10-2** se administró oralmente diariamente a 100 mg/kg en estos tres modelos durante un periodo de tiempo como se indica en las figuras. Nuestros datos muestran que el compuesto **10-2** también inhibe de forma potente el crecimiento tumoral en estos dos modelos de xenoinjerto.

Referencias

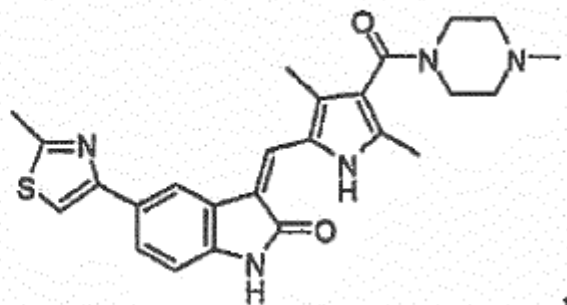
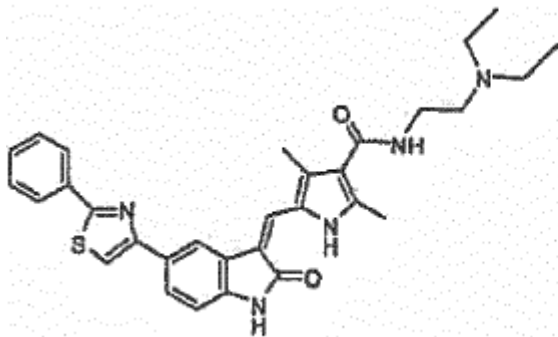
1. Pyle, A.D., L.F. Lock, y P.J. Donovan, Neurotrophins mediate human embryonic stem cell survival. *Nat Biotechnol*, 2006. 24(3): p. 344-50.
2. Betsholtz, C., Role of platelet-derived growth factors in mouse development. *Int J Dev Biol*, 1995. 39(5): p. 817-25.
3. Chott, A., et al., Tyrosine kinases expressed in vivo by human prostate cancer bone marrow metastases and loss of the type 1 insulin-like growth factor receptor. *Am J Pathol*, 1999. 155(4): p. 1271-9.
4. Dabrow, M.B., et al., The effects of platelet-derived growth factor and receptor on normal and neoplastic human ovarian surface epithelium. *Gynecol Oncol*, 1998. 71(1): p. 29-37.
5. Cools, J., et al., A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*, 2003. 348(13): p. 1201-14.
6. Heinrich, M.C., et al., PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 2003. 299(5607): p. 708-10.
7. Holtkamp, N., et al., Mutation and expression of PDGFRA and KIT in malignant peripheral nerve sheath tumors, and its implications for imatinib sensitivity. *Carcinogenesis*, 2006. 27(3): p. 664-71.
8. Jackson, E.L., et al., PDGFR alpha-positive B cells are neural stem cells in the adult SVZ that form glioma-like growths in response to increased PDGF signaling. *Neuron*, 2006. 51(2): p. 187-99.
9. Jechlinger, M., et al., Autocrine PDGFR signaling promotes mammary cancer metastasis. *J Clin Invest*, 2006. 116(6): p. 1561-70.
10. Ongkeko, W.M., et al., Expression of protein tyrosine kinases in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*, 2005. 124(1): p. 71-6.
11. Stock, P., et al., Platelet-derived growth factor receptor-alpha: a novel therapeutic target in human hepatocellular cancers. *Mol Cancer Ther*, 2007. 6(7): p. 1932-41.
12. Sulzbacher, I., et al., Expression of platelet-derived growthfactor-AA is associated with tumor progression in osteosarcoma. *Mod Pathol*, 2003. 16(1): p. 66-71.
13. Wilczynski, S.P., et al., Expression and mutational analysis of tyrosine kinase receptors c-kit, PDGFRalpha, and PDGFRbeta in ovarian cancers. *Hum Pathol*, 2005. 36(3): p. 242-9.
14. Zhang, T., et al., Overexpression of platelet-derived growth factor- receptor alpha in endothelial cells of hepatocellular carcinoma associated with high metastatic potential. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(24 Pt 1): p. 8557-63.
15. Westermarck, B. y C.H. Heldin, Platelet-derived growth factor. Structure, function and implications in normal and malignant cell growth. *Acta Oncol*, 1993. 32(2): p. 101-5.
16. Dolloff, N.G., et al., Bone-metastatic potential of human prostate cancer cells correlates with Akt/PKB activation by alpha platelet-derived growth factor receptor. *Oncogene*, 2005. 24(45): p. 6848-54.
17. Dolloff, N.G., et al., Human bone marrow activates the Akt pathway in metastatic prostate cells through trans-activation of the alpha-platelet-derived growth factor receptor. *Cancer Res*, 2007. 67(2): p. 555-62.
18. Tsutsumi, N., et al., Essential role of PDGF Ralpha-p 70S6K signaling in mesenchymal cells during therapeutic and tumor angiogenesis in vivo: role of PDGFRalpha during angiogenesis. *Circ Res*, 2004. 94(9): p. 1186-94.
19. Joosten, P.H., et al., Promoter haplotype combinations of the platelet-derived growth factor alpha-receptor gene predispose to human neural tube defects. *Nat Genet*, 2001. 27(2): p. 215-7.
20. Lasky, J.A., et al., Upregulation of the PDGF-alpha receptor precede asbestos-induced lung fibrosis in rates. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 157(5 Pt 1): p. 1652-7.
21. Ferns, G.A., et al., Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. *Science*, 1991. 253(5024): p. 1129-32.
22. Johnson, R.J., et al., Inhibition of mesangial cell proliferation and matrix expansion in glomerulonephritis in the rat by antibody to platelet-derived growth factor. *J Exp Med*, 1992. 175(5): p. 1413-6.
23. Raines, E.W., S.K. Dower, and R. Ross, Interleukin-1 mitogenic activity for fibroblasts and smooth muscle cells is due to PDGF-AA. *Science*, 1989. 243(4889): p. 393-6.
24. Ponti, D., et al., Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. *Cancer Res*, 2005. 65(13): p. 5506-11.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:

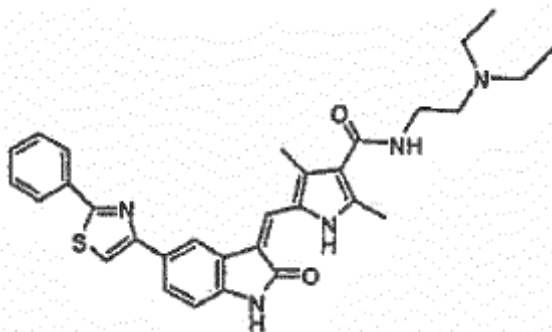


5



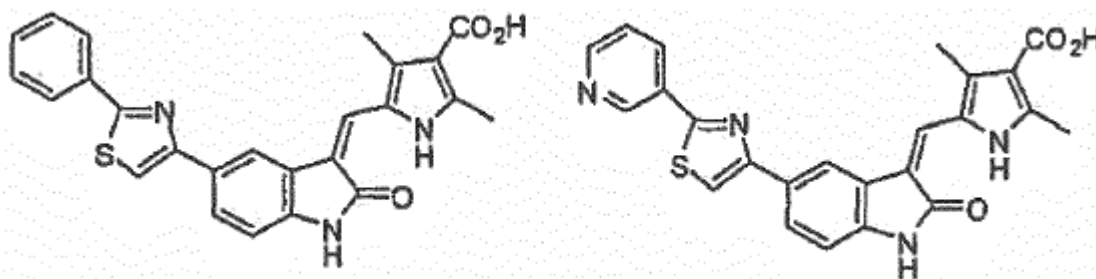
y un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es

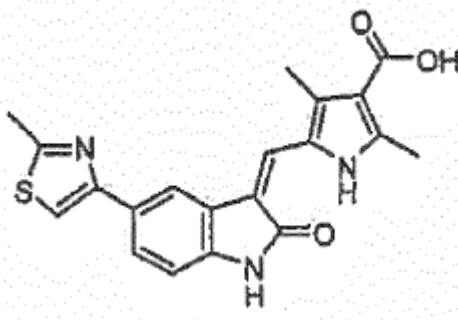


o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

3. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



5



y un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable de éste.

4. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1, 2 ó 3 y un excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable.

10 5. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, en la que el excipiente, vehículo, o diluyente farmacéuticamente aceptable es una mezcla de disolución o una mezcla de suspensión que comprende, en peso, aproximadamente 12,5% de dimetilacetamida, aproximadamente 52,5% de PEG400, y aproximadamente 35% de vitamina E al 20%.

15 6. La composición farmacéutica de la reivindicación 4, que comprende además al menos un otro agente de terapia anti-cáncer.

7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, en la que dicho agente de terapia anti-cáncer es al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en agentes de radioterapia (XRT), agentes citotóxicos, agentes dirigidos, y agentes adyuvantes.

20 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6 ó 7, en la que dicho agente de terapia anticáncer se selecciona del grupo que consiste en gemcitabina, erlotinib, paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, 5-fluorouracilo, doxorubicina, sorafenib, imatinib, bevacizumab, cetuximab, y trastuzumab.

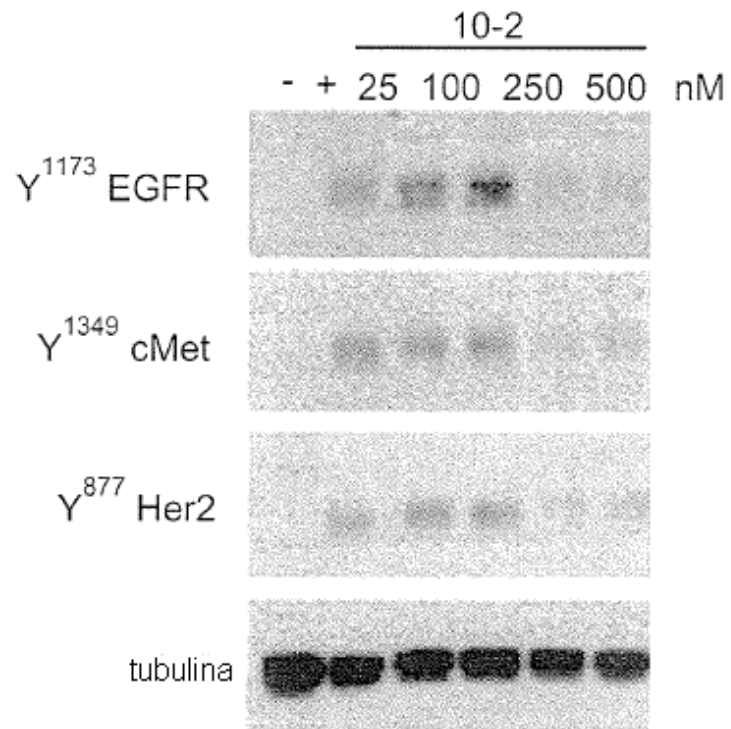


FIG. 1

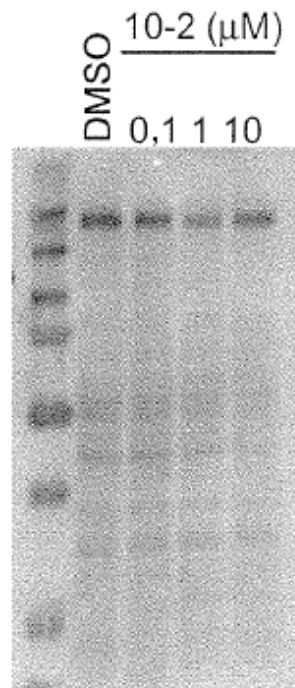
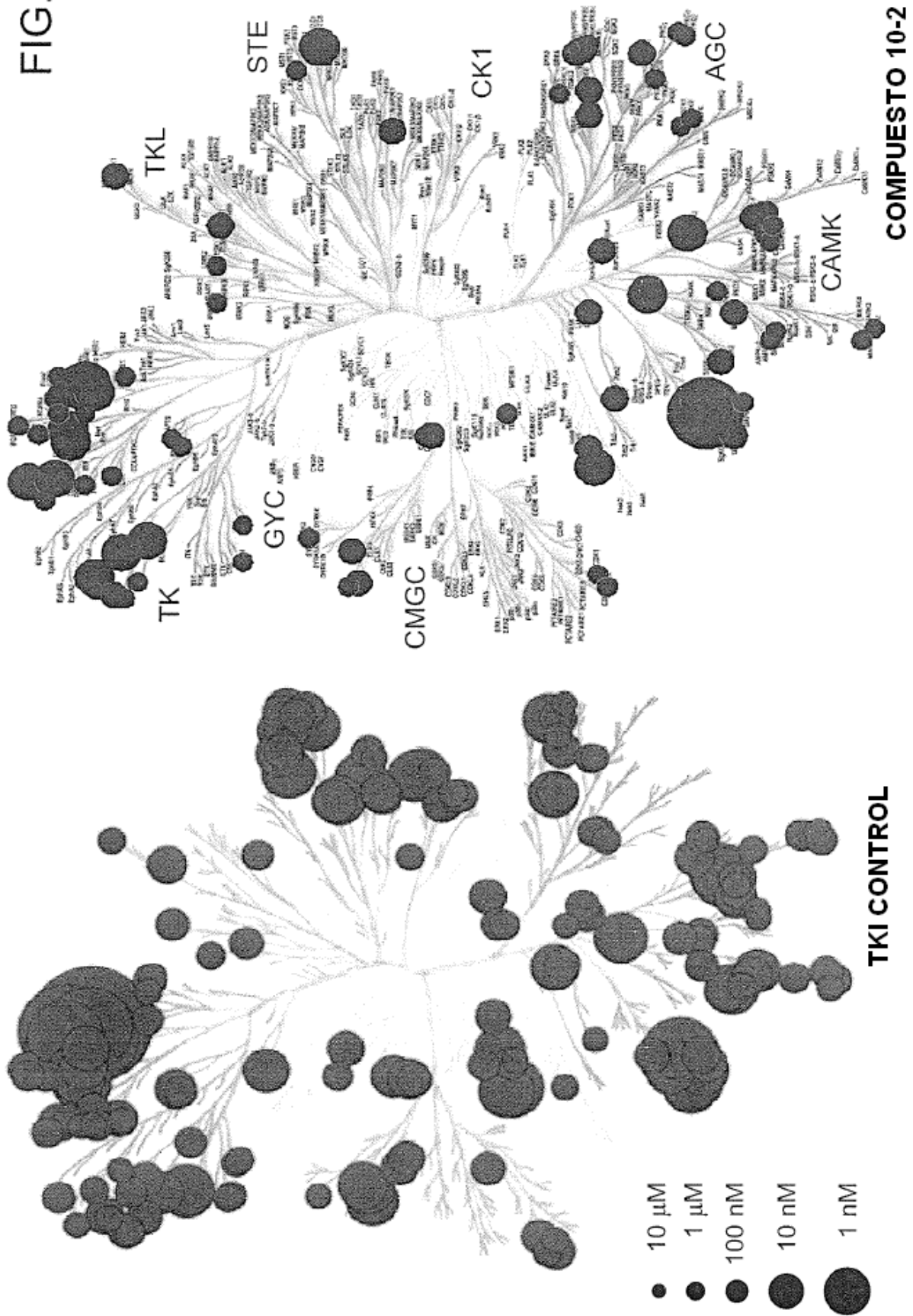


FIG. 2

FIG. 3



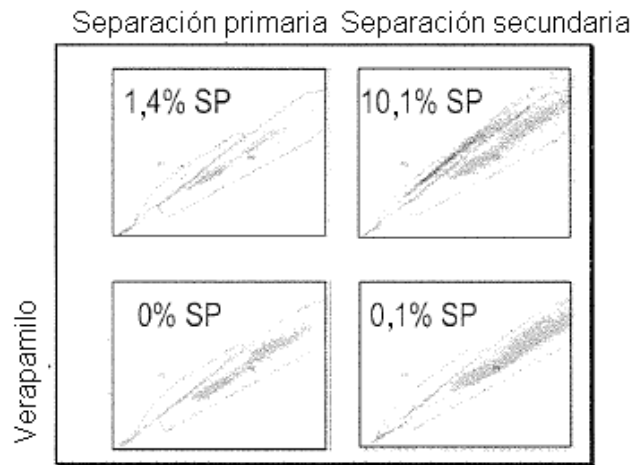


FIG. 4A

		Cl ₅₀	Fenotipo SP
Doxorrubicina	NSP	2,7 nM	-
	SP	33,6 nM	12,5 veces más resistente
10-2	NSP	430 nM	-
	SP	220 nM	2 veces más sensible

FIG. 4B

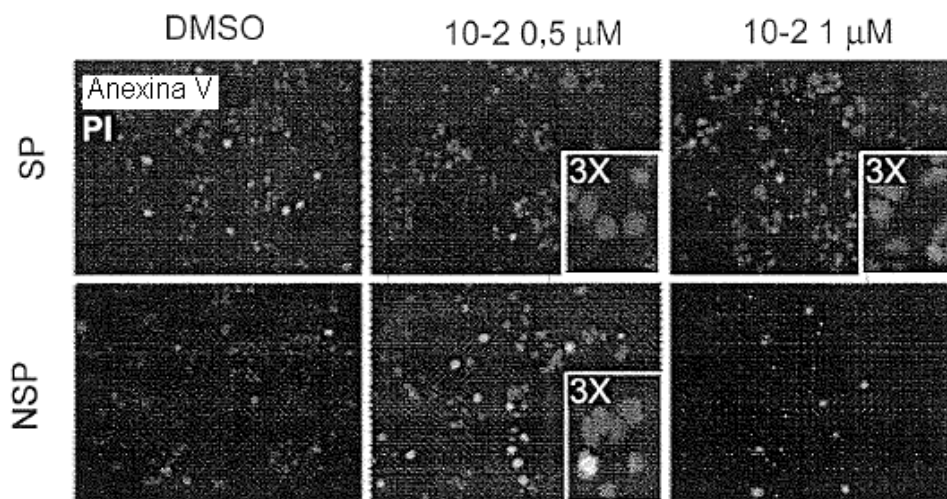


FIG. 4C

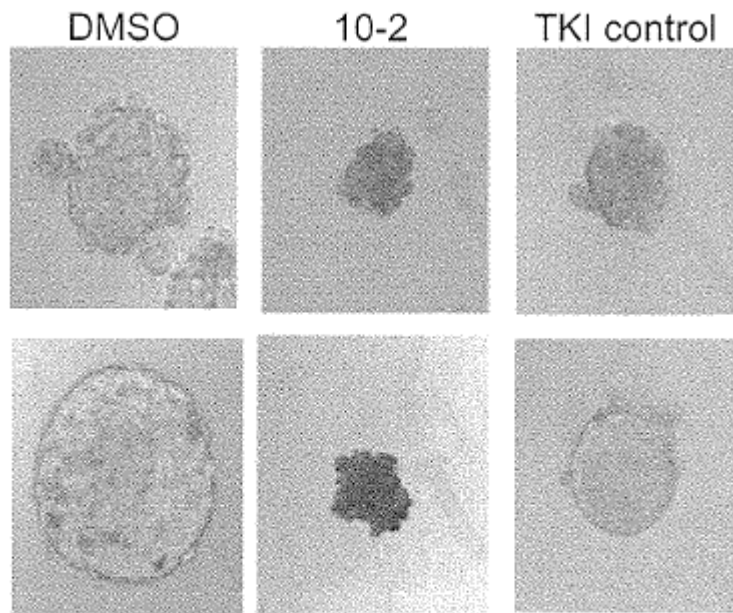


FIG. 5A

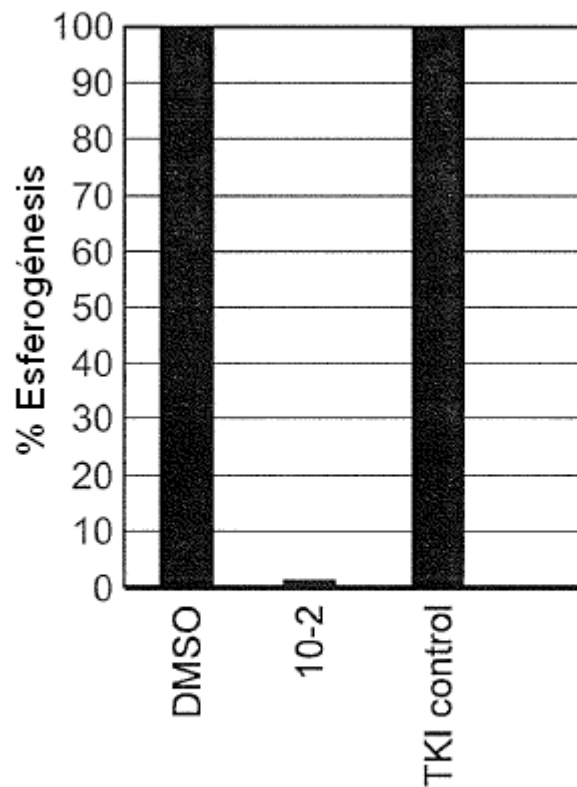


FIG. 5B

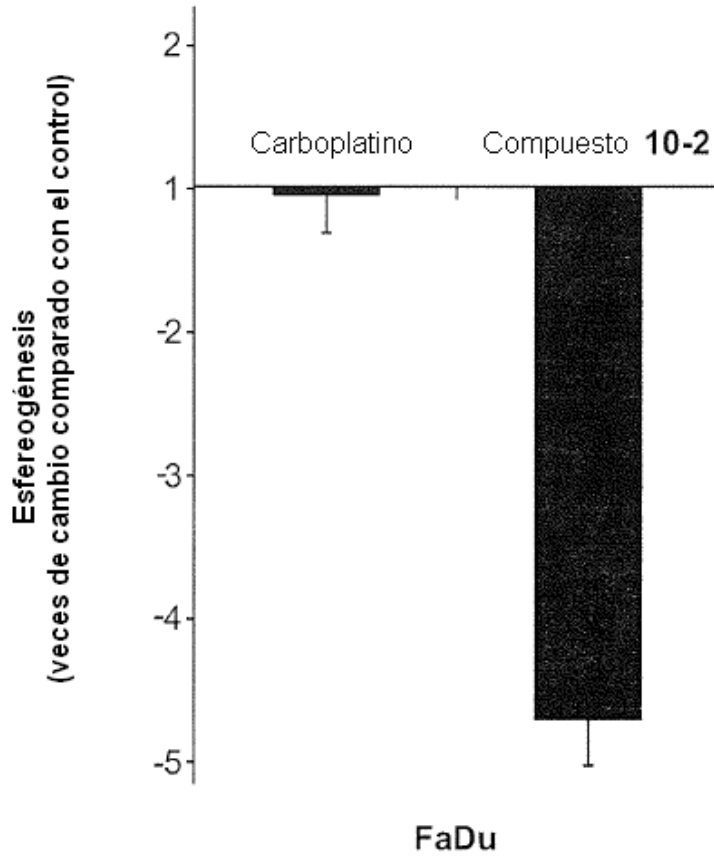


FIG. 6

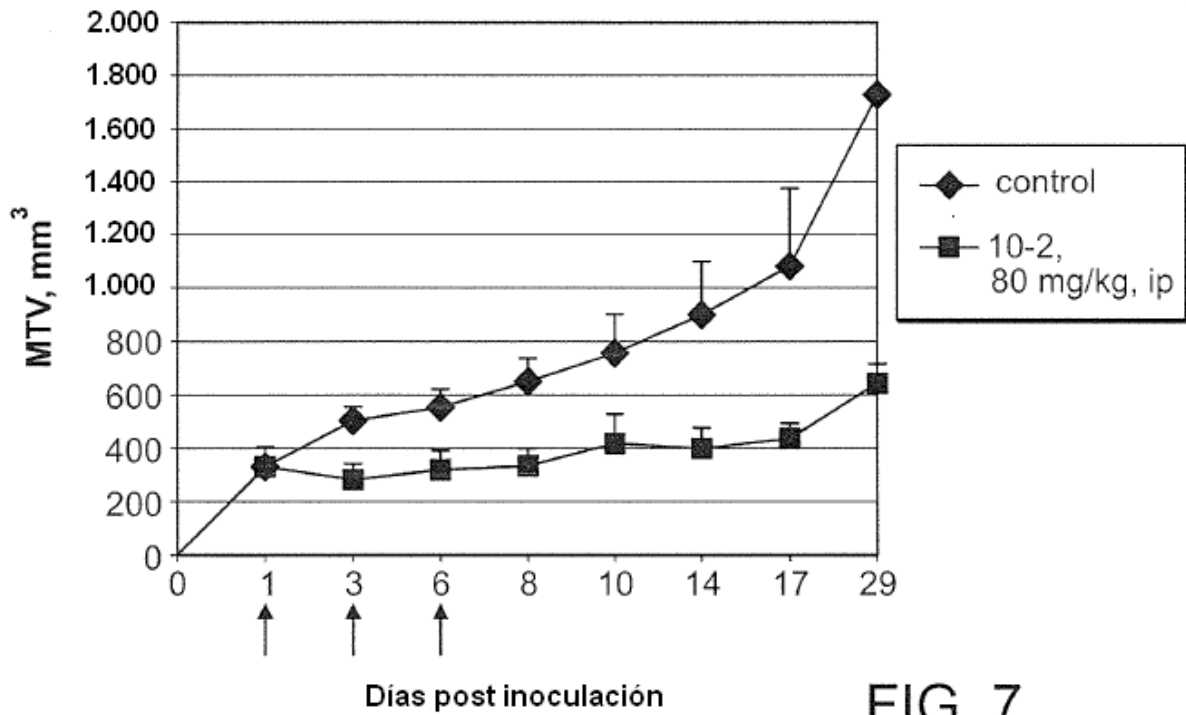


FIG. 7

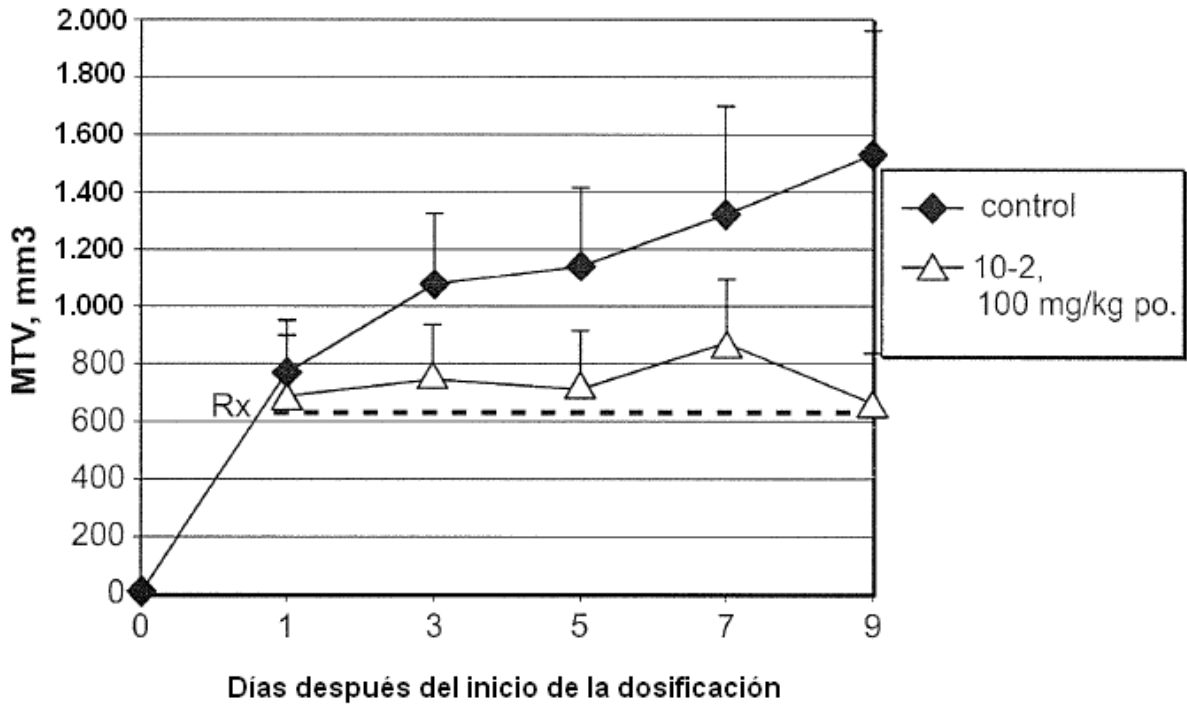


FIG. 8

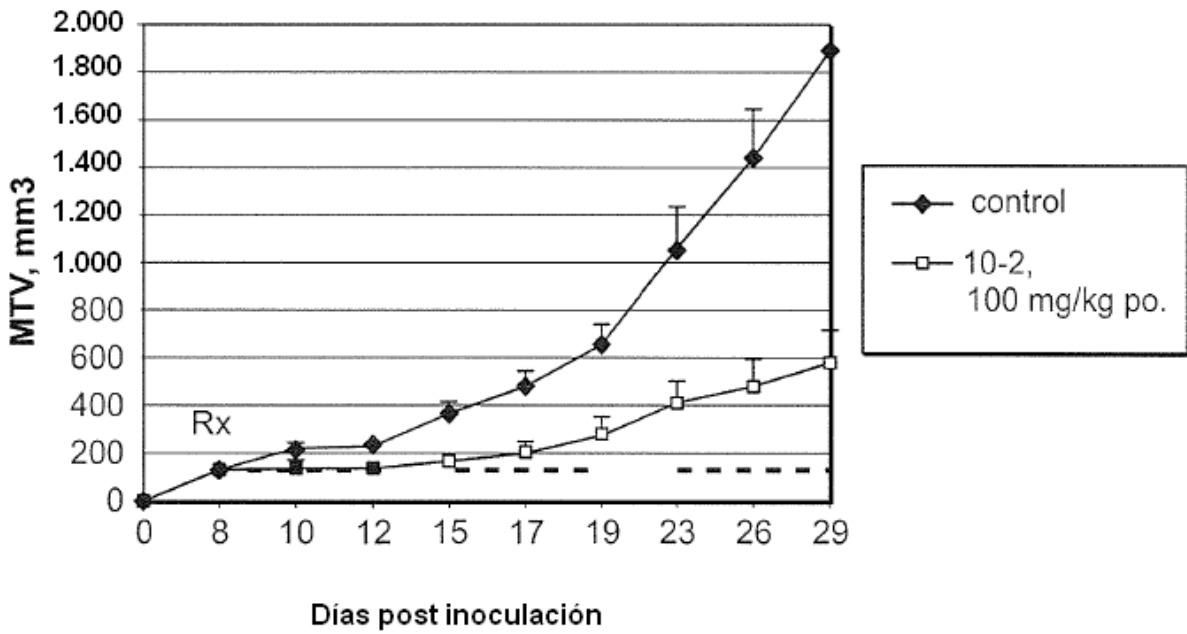


FIG. 9

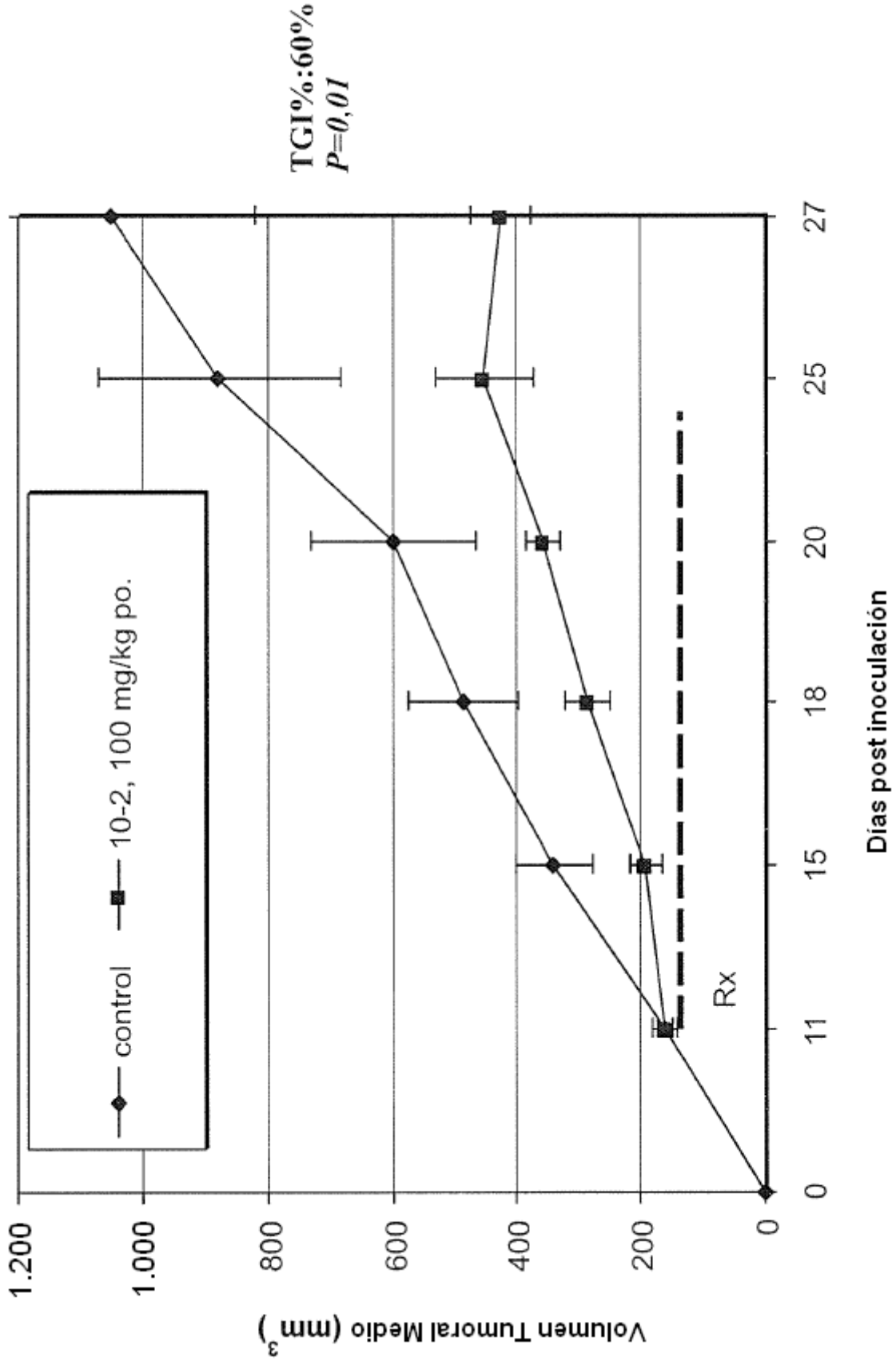


FIG. 10