

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 607 604**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61P 31/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **02.12.2011** **PCT/US2011/063007**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012** **WO12075362**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.12.2011** **E 11844404 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016** **EP 2646430**

54 Título: **Moduladores del receptor CXCR4 de quimiocina y usos relacionados con los mismos**

30 Prioridad:

03.12.2010 US 419545 P

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

03.04.2017

73 Titular/es:

EMORY UNIVERSITY (100.0%)
Office of Technology Transfer, 1599 Clifton Road,
NE 4th Floor
Atlanta, GA 30322, US

72 Inventor/es:

WISEMAN, JOHN;
WILSON, LAWRENCE;
LIOTTA, DENNIS C y
NATCHUS, MICHAEL G.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 607 604 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

Moduladores del receptor CXCR4 de quimiocina y usos relacionados con los mismos

5 Campo

La divulgación se refiere a moduladores del receptor CXCR4 de quimiocina y usos relacionados con el mismo. En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos divulgados en la presente memoria o sus derivados farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, las composiciones divulgadas en la presente memoria se usan para gestionar las afecciones relacionadas con CXCR4, normalmente la prevención o el tratamiento de infecciones víricas tales como VIH o para la gestión

Antecedentes

15 A finales de 2007, se estimó que alrededor de 33 millones de personas en el mundo vivían con VIH/SIDA, y el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estimó que 1.200.000 residentes en Estados Unidos vivían con infección por VIH (actualización epidérmica UN-SIDA/SIDA WHO, Diciembre 2008; The Henry J. Kaiser Family Foundation VIH/SIDA Policy Fact Sheet, Julio 2007). Aunque las nuevas infecciones han disminuido en los últimos años, las nuevas infecciones por VIH se estimaron en 20 2,6 millones en el mundo durante 2007 y aproximadamente tienen lugar 40.000 nuevas infecciones por VIH al año en Estados Unidos.

La entrada de VIH en los dianocitos implica una serie de eventos moleculares. Las tres etapas fundamentales de la entrada del virus en el interior de la célula son: (i) unión del virus a las células del sujeto; (ii) interacción del virus con los co-receptores; (iii) fusión del virus y las membranas celulares del sujeto. Considerando la complejidad de los eventos moleculares implicados en la infección vírica, se han considerado las tres etapas para el diseño de fármacos. La proteína CD4 de superficie celular de linfocito-T es el principal receptor implicado en la interacción con la glicoproteína vírica gp120, pero también se requiere un co-receptor celular para la entrada satisfactoria del virus en la célula. Hasta el momento, se han identificado dos tipos de co-receptores, siendo ambos receptores de quimiocina, CCR5 y CXCR4. Estos receptores de quimiocina son, por tanto, pasarelas para la entrada de VIH, determinantes del tropismo vírico y la sensibilidad.

Los compuestos dirigidos a la entrada vírica tienen dos ventajas con respecto a los que van destinados a las enzimas de proteasas o transcriptasas inversa VIH-1: los inhibidores enzimáticos no dependen de la captación celular eficaz o los procesos de activación intracelulares para ejercer sus efectos biológicos, y es altamente improbable que muestren resistencia cruzada con los inhibidores de proteasas o los inhibidores de transcriptasa inversa. Se ha validado la entrada vírica como un mecanismo clínicamente eficaz para la intervención dirigida por el primer inhibidor de fusión, enfuvirtida. Otras clases de inhibidor de entrada en desarrollo se dirigen a la unión inicial de gp120 vírico a CD4 y la interacción de gp120 con los receptores de quimiocina superficiales que sirven como co-receptores para la entrada de VIH (CCR5 o CXCR4). Wetsby et al, Journal of Virology, 2006, 80(10), 4909-4920.

Se han desarrollado compuestos dirigidos a CXCR4 principalmente para el tratamiento de VIH debido a que CXCR4 es un co-receptor principal para la infección de VIH T-trópica. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos Nº. 6.429.308 divulga un oligonucleótido de antisentido para CXCR4 para inhibir la expresión de la proteína CXCR4 para su uso como agente anti-VIH. La solicitud de patente internacional número de publicación WO 2001/56591 describe fragmentos de péptido de proteína II inflamatoria de macrófago vírico que se describen por prevenir selectivamente la transducción de señal de CXCR4 y la función de co-receptor en la mediación de la entrada de VIH-1. Los antagonistas moleculares adicionales del receptor de quimiocina CXCR4 se divulgan en la solicitud de patente internacional números de publicación WO 2009/121063 y WO 2006/020415.

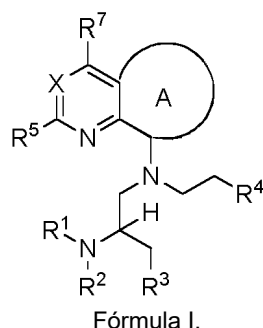
Los estudios han mostrado que las interacciones de CXCR4 también regulan la migración de las células metastásicas. La hipoxia, una reducción de la presión parcial de oxígeno, es un cambio micro-ambiental que tiene lugar en la mayoría de los tumores sólidos y es un inductor principal de la angiogénesis tumoral y la resistencia terapéutica. La hipoxia aumenta los niveles de CXCR4 (Staller et al. (2003) Nature 425: 307-311). El análisis por micro-matriz sobre la sub-población de células procedente de un modelo metastásico óseo con actividad metastásica elevada mostró que uno de los genes con aumento en el fenotipo metastásico fue CXCR4. Además, la sobre-expresión de CXCR4 en células aisladas aumentó significativamente la actividad metastásica (Kang et al. (2003) Cancer Cell 3: 537-549). En las muestras recogidas a partir de diversos pacientes con cáncer de mama, Muller et al. (Muller, et al, (2001) Nature 410: 50-56) encontraron que los niveles de expresión de CXCR4 son más elevados en tumores primarios que en la glándula mamaria normal o en las células epiteliales. Estos resultados sugieren que la expresión de CXCR4 sobre las superficies celulares de cáncer puede dirigir las células cancerígenas a sitios que expresan niveles elevados de SDF-I. En coherencia con esta hipótesis, SDF-I se expresa de forma elevada en la mayoría de los destinos comunes de metástasis de cáncer de mama incluyendo los ganglios linfáticos, pulmón, hígado y médula ósea. Además, se ha comprobado que el tratamiento con anticuerpos de CXCR4 inhibe las metástasis en ganglios linfáticos regionales en comparación con los isótopos de control que todos presentan metástasis en los ganglios linfáticos y pulmones (Muller et al. (2001) Nature 410: 50-56). Reitsema (1949), Journal of

American Chemical Society 71:2041-2043 describe derivados de pirrolidina y quinolina e 3-hidroxi-piperidina. El documento US 2008 0255197 y el documento WO 2006020415 divulgan compuestos para su uso en el tratamiento de enfermedades relacionadas con CXCR4 tales como infección por VIH.

Además de la migración de regulación de células cancerígenas, las interacciones de CXCR4-SDF-1 pueden regular la vascularización necesaria para la metástasis. El bloque de la interacción de CXCR4/SDF-1 o la proteína G principal del mecanismo de generación de señal CXCR4/SDF-1 (Gal) inhibe la neovascularización dependiente de VEGF. Estos resultados indican que SDF-1/ CXCR4 controla los sistemas de generación de señal de VEGF que son reguladores de la morfogénesis de células endoteliales y angiogénesis. Numerosos estudios han demostrado que VEGF y MMPs contribuyen activamente al avance del cáncer y las metástasis. De este modo, es necesario identificar los antagonistas de CXCR4 para aplicaciones terapéuticas en el tratamiento o prevención del cáncer.

Sumario

La divulgación se refiere a los moduladores del receptor de CXCR4 de quimiocina y sus usos en aplicaciones terapéuticas y diagnósticas. En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a los compuestos que comprenden la fórmula I, definidos más estrechamente en las reivindicaciones:



o una de sus sales en la que,

A es un anillo carbocíclico o heterocíclico, en la que A está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R¹⁰;

X es C-R⁶ o N;

R¹ es hidrógeno o alquilo, en la que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R¹⁰;

R² y R³ junto con los átomos a los cuales se unen para formar un carbociclilo o heterociclilo, en la que el carbociclilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, de R¹⁰;

R⁴ es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, aminoalquilo, (alquilamino), alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en la que R⁴ está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R¹⁰;

R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfinilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo;

R¹⁰ es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquilamino), alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en la que R¹⁰ está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R¹¹;

R¹¹ es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquilamino), alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en la que R¹¹ está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R¹²; y

R¹² es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfinilo, metoxycarbonilo, etoxycarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo.

En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones aisladas que comprende compuestos divulgados en la presente memoria en forma sustancialmente pura.

En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a una sustancia farmacéutica que comprende un compuesto tal y como se describe en la presente memoria incluyendo sus sales y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 En determinadas realizaciones, la composición farmacéutica comprende compuestos en más de un 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 % exceso diastereomérico o enantiomérico.

10 En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a usos de los compuestos divulgados en la presente memoria en la producción de un medicamento para el tratamiento de afecciones relacionadas con CXCR4, tales como, infecciones víricas, proliferación celular anormal, degeneración retiniana, enfermedades inflamatorias o como inmunoestimulador o inmunosupresor.

15 En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto como se describe en la presente memoria y otro principio activo tal como un agente antivírico o un agente quimioterapéutico.

En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a la administración de un antagonista de CXCR4 divulgado en la presente memoria en combinación con un antagonista de CCR5 tal como maraviroc (selzentry).

20 En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria opcionalmente en combinación con otro principio activo para su uso en el tratamiento o prevención de una infección vírica en un sujeto que lo precisa. En realizaciones adicionales, el sujeto presenta riesgo de exhibir los síntomas de, o se le diagnostica, la infección vírica.

25 En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a usos de un compuesto como se describe en la presente memoria en la producción de un medicamento para el tratamiento de una infección vírica. En realizaciones normales, la infección vírica es una infección por VIH.

30 En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en la presente memoria, opcionalmente en combinación con otro principio activo para su uso en el tratamiento o prevención de cáncer en un sujeto que lo necesita. En realizaciones adicionales, el sujeto presenta riesgo de exhibir síntomas de, o se le diagnostica, cáncer.

35 Descripción detallada

Términos

40 Cuando se describen los compuestos para su uso en la divulgación, los términos usados se interpretan de acuerdo con las siguientes definiciones, a menos que el contexto indique lo contrario.

45 Tal y como se usa en la presente memoria, “alquilo” significa un hidrocarburo saturado o insaturado, de cadena lineal o ramificada y no cíclico, tal como que contiene de 1 a 10 átomos de carbono, normalmente de 1 a 4, de lo contrario designado como alquilo de cadena lineal saturados representativos incluyen metilo, etilo, n-propilo, n-butilo, n-pentilo, n-hexilo, n-septilo, n-octilo y n-nonilo y similares; mientras que los alquilos ramificados saturados incluyen isopropilo, sec-butilo, isobutilo, terc-butilo, isopentilo y similares. Los alquilos insaturados al menos contienen un doble o triple enlace entre átomos de carbono adyacentes (referido como “alqueno” o “alquino”, respectivamente). Los alquenos de cadena lineal o ramificada representativos incluyen etileno, propileno, 1-butenilo, 2-butenilo, isobutileno, 1-pentenilo, 2-pentenilo, 3-metil-1-butenilo, 2-metil-2-butenilo, 2,3-dimetil-2-butenilo y similares; mientras que los alquinos de cadena lineal o ramificada representativos incluyen acetileno, propino, 1-butino, 2-butino, 1-pentino, 2-pentino, 2-metil-1-butino y similares.

50 Se hace referencia a los alquilos mono o policíclicos no aromáticos en la presente memoria como “carbociclos” o grupos “carbocíclico”. Los carbociclos saturados representativos incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y similares; mientras que los carbociclos insaturados incluyen ciclopentenilo y ciclohexenilo, y similares.

55 Los grupos “heterocarbociclo” o “heterocarbocíclico” son carbociclos que contienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre que pueden ser saturados o insaturados (pero no aromáticos), monocíclicos o policíclicos, y en los que los heteroátomos de nitrógeno o azufre puede estar opcionalmente oxidados, y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. Los heterocarbociclos incluyen morfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, hidantoilo, valerolactamilo, oxiranilo, oxetanilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiridinilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidrotiopiranilo, tetrahidropirimidinilo, tetrahidrotiofenilo, tetrahidropiranilo y similares.

60 El término “arilo” se refiere a grupos que contienen anillo mono-, bi- o tricíclico, homocíclicos aromáticos (es decir, hidrocarburos) que preferentemente tienen de 6 a 12 miembros tales como fenilo, naftilo y bifenilo. Fenilo es un grupo arilo preferido. La expresión “arilo sustituido” se refiere a grupos arilo sustituidos con uno o más grupos,

preferentemente seleccionados entre alquilo, alquilo sustituido, alqueno (opcionalmente sustituido), arilo (opcionalmente sustituido), heterociclo (opcionalmente sustituido), halo, hidroxilo, alcoxi (opcionalmente sustituido), ariloxi (opcionalmente sustituido), alcanóilo (opcionalmente sustituido), aroilo (opcionalmente sustituido), alquiléster (opcionalmente sustituido), ariléster (opcionalmente sustituido), ciano, nitro, amino, amino sustituido, amido, lactama, urea, uretano, sulfonilo y similares, en los que opcionalmente uno o más pares de sustituyentes juntos con los átomos a los cuales se unen forman un anillo de 3 a 7 miembros.

Tal y como se usa en la presente memoria, se hace referencia a "heteroarilo" o "heteroaromático" como un heterocarbociclo que tiene de 1 a 4 átomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, incluyendo sistemas de anillo por un lado mono- y por otro, policíclicos. Los sistemas de anillo policíclicos puede, pero no se requiere, que contengan uno o más anillos no aromáticos, con tal de que uno de los anillos sea aromático. Los heteroarilos representativos son furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, pirrolilo, indolilo, isoindolilo, azaindolilo, piridilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isooxazolilo, benzoxazolilo, pirazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Se contempla que el uso del término "heteroarilo" incluye derivados N-alquilados tales como un sustituyente 1-metilimidazol-5-ilo.

Tal y como se usa en la presente memoria, "heterociclo" o "heterociclilo" se refiere a sistemas de anillo mono- y policíclicos que tienen de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contienen al menos 1 átomo de carbono. Los sistemas de anillo mono- y policíclicos pueden ser aromáticos, no aromáticos o mezclas de anillos aromáticos y no aromáticos. Heterociclo incluye heterocarbociclos, heteroarilos y similares.

"Alquiltio" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un puente de azufre. Un ejemplo de un alquiltio es un metiltio (es decir, -S-CH₃).

"Alcoxi" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un puente de oxígeno. Los ejemplos de alcoxi incluyen, pero sin limitarse a, metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi, n-pentoxi y s-pentoxi. Los grupos alcoxi preferidos son metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi, s-butoxi, t-butoxi.

"Alquilamino" se refiere a un grupo alquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un puente amino. Un ejemplo de un alquilamino es metilamino, (es decir, -NH-CH₃).

"Aminoalquilo" se refiere a un grupo amino unido a través de un puente alquilo como se ha definido con anterioridad (es decir, NH₂-alquilo-).

"Alcanoílo" se refiere a un alquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un puente de carbonilo (es decir, -(C=O)alquilo).

"Alquilsulfonilo" se refiere a un alquilo como se ha definido anteriormente unido a través de puente de sulfonilo (es decir, -S(=O)₂alquilo) tal como mesilo y similares, y "arilsulfonilo" se refiere a un arilo unido a través de un puente sulfonilo (es decir, -S(=O)₂arilo).

"Alquilsulfamoílo" se refiere a un alquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un puente sulfamoílo (es decir, -NSH(=O)₂alquilo) y un "arilsulfamoílo" se refiere a un alquilo unido a través de un puente de sulfamoílo (es decir, -NHS(=O)₂arilo).

"Alquilsulfinilo" se refiere a un alquilo como se ha definido anteriormente unido a través de un puente sulfinilo (es decir, -S(=O)alquilo).

Los términos "halógeno" y "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo.

El término "sustituido" se refiere a un molécula en la que la menos un átomo de hidrógeno está sustituido con un sustituyente. Cuando está sustituido, uno o más de los grupos son "sustituyentes". La molécula puede estar sustituida de forma múltiple. En el caso de un sustituyente oxo ("=O"), se sustituyen dos átomos de hidrógeno. Los sustituyentes de ejemplo en este contexto incluyen halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, nitro, ciano, oxo, carbociclilo, carbocicloalquilo, heterocarbociclilo, heterocarbocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, -NR_aR_b, -NR_aC(=O)R_b, -NR_aC(=O)NR_aNR_b, -NR_aC(=O)OR_b, -NR_aSO₂R_b, -C(=O)R_a, -C(=O)OR_a, -C(=O)NR_aR_b, -OC(=O)NR_aR_b, -OR_a, -SR_a, -SOR_a, -S(=O)₂R_a, -OS(=O)₂R_a, y -S(=O)₂OR_a. R_a y R_b en este contexto pueden ser iguales o diferentes e independientemente hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alquilo, amino, alquilamino, dialquilamino, carbociclilo, carbocicloalquilo, heterocarbociclilo, heterocarbocicloalquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo.

La expresión "opcionalmente sustituido", tal y como se usa en la presente memoria, significa que la sustitución es opcional y, por tanto, es posible que el átomo designado no esté sustituido.

Tal y como se usa en la presente memoria, "sales" se refiere a derivados de los compuestos divulgados en los que el compuesto parental está modificado preparando sus sales de ácido o base. Los ejemplos de sales incluyen, pero sin limitarse a, sales de ácido orgánicos y minerales de residuos básicos tales como aminas, alquilaminas o dialquilaminas; sales orgánicas o alcalinas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. En una realización preferida, las sales son sales convencionales no tóxicas farmacéuticamente aceptables que incluyen sales de amonio cuaternario del compuesto parental formado, y ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Las sales preferidas incluyen las procedentes de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

"Sujeto" se refiere a cualquier animal, preferentemente un paciente humano, mascota doméstica o salvaje.

El término "profármaco" se refiere a un agente que se convierte en una forma biológicamente activa in vivo. Con frecuencia se los profármacos son útiles ya que, en determinadas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto parental. Por ejemplo, pueden estar biodisponibles por medio de administración oral mientras que el compuesto parental no. El profármaco también puede tener una solubilidad mejorada en las composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco parental. Un profármaco se puede convertir en el fármaco parental por diversos mecanismos, incluyendo procesos enzimáticos e hidrólisis metabólica.

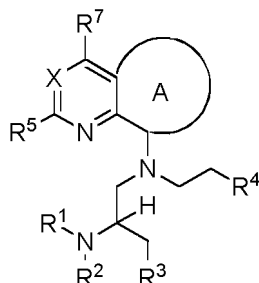
Tal y como se usa en la presente memoria, los términos "prevenir" y "prevención" incluyen la prevención de la recurrencia, dispersión o aparición. No se pretende que la presente divulgación se limite a la prevención completa. En algunas realizaciones, la aparición se ve retardada, o se reduce la gravedad de la enfermedad.

Tal y como se usa en la presente memoria, los términos "tratar" y "tratamiento" no se limitan al caso en el que el sujeto (por ejemplo, el paciente) se cura y la enfermedad queda erradicada. En lugar de ello, las realizaciones de la presente invención contemplan también el tratamiento que simplemente reduce los síntomas, y/o retarda el avance de la enfermedad.

"Cáncer" hace referencia a diversas enfermedades celulares con neoplasmas malignos caracterizados por la proliferación de células. No se pretende que las células enfermas deban invadir actualmente el tejido circundante y formar metástasis en nuevos puntos del cuerpo. El cáncer puede implicar cualquier tejido del cuerpo y puede tener muchas formas diferentes en cada zona del cuerpo. Dentro del contexto de determinadas realizaciones, cuando el "cáncer se reduce" puede identificarse de una diversidad de formas conocidas por el experto en la técnica incluyendo, pero sin limitación, la observación de la reducción del tamaño o número de masas tumorales o si se aprecia un aumento de la apoptosis de células cancerígenas, por ejemplo, si más se aprecia un aumento de más de un 5 % de apoptosis de células cancerígenas para un compuesto de muestra en comparación con el control sin el compuesto. También se puede identificar por medio de cambio en el biomarcador relevante o el perfil de expresión genética, tal como PSA para cáncer de próstata, HER2 para cáncer de mama u otros.

Antagonista CXCR4

En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden compuestos de fórmula I, definidos más estrechamente en las reivindicaciones:



Fórmula I,

o una de sus sales, en la que

A es un carbociclilo o heterociclilo, en la que A está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R¹⁰;

X es C-R⁶ o N;

R¹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄, en la que R¹ está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de

R^{10} ;

R^2 y R^3 junto con los átomos a los cuales se unen para formar un carbociclilo o heterociclilo, en la que el carbociclilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, de R^{10} ;

R^4 es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, aminoalquilo, (alquil)2amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en la que R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R^{10} ;

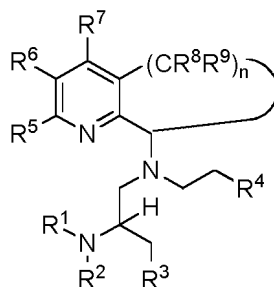
R^5 , R^6 y R^7 son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo;

R^{10} es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquilamino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en la que R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R^{11} ;

R^{11} es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino (alquilamino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en la que R^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R^{12} ; y

R^{12} es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo.

En determinadas realizaciones, la fórmula I es la fórmula IA, definida más estrechamente en las reivindicaciones:



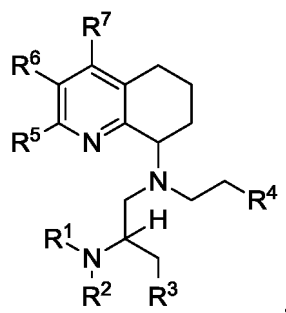
Fórmula IA,

en la que,

n es 2, 3 o 4; y

R^8 y R^9 son cada uno de forma independiente e individual hidrógeno, halógeno, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo.

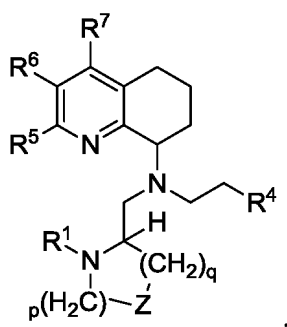
En determinadas realizaciones, la fórmula I es la fórmula IB



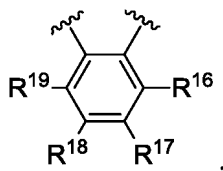
en la que los sustituyentes son como se define en la presente memoria.

En determinadas realizaciones, la fórmula I es IC

5



en la que, Z es el grupo de unión $-(CH_2)_m-NR^{13}$, $-(CH_2)_m-CHR^{13}$ -, o



10

m es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

15 R^{13} es hidrógeno alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en el que R^{13} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R^{14} ;

20 R^{14} es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino (alquilamino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en la que R^{14} está opcionalmente sustituido por uno o más, iguales o diferentes, de R^{15} ; y

25 R^{15} es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometil, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo; y

30 R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo.

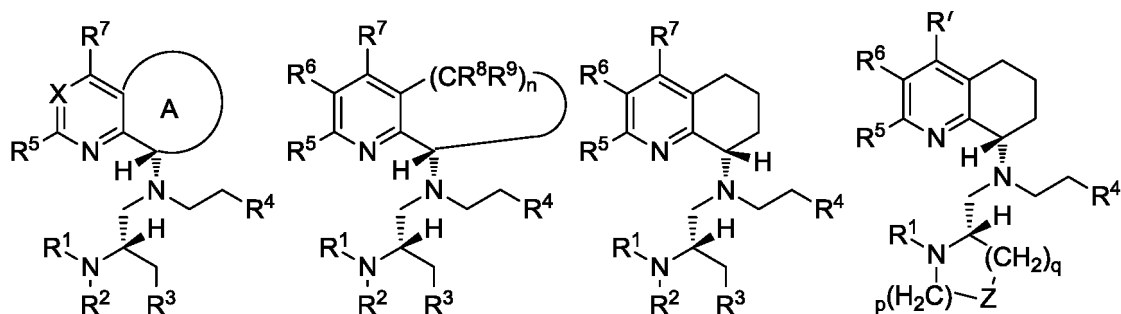
35 En determinadas realizaciones, R^1 es hidrógeno o alquilo.

En determinadas realizaciones, R^4 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R^{10} .

En determinadas realizaciones, R^5 , R^6 y R^7 son hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi.

En determinadas realizaciones, R^{13} es alquilo, alcoxi, fenilo, bencilo, benciloxi, benzoílo, opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R^{14} ;

En determinadas realizaciones, la fórmula I es la fórmula ID, IE, IF, IG, IH, II, IJ o IK,

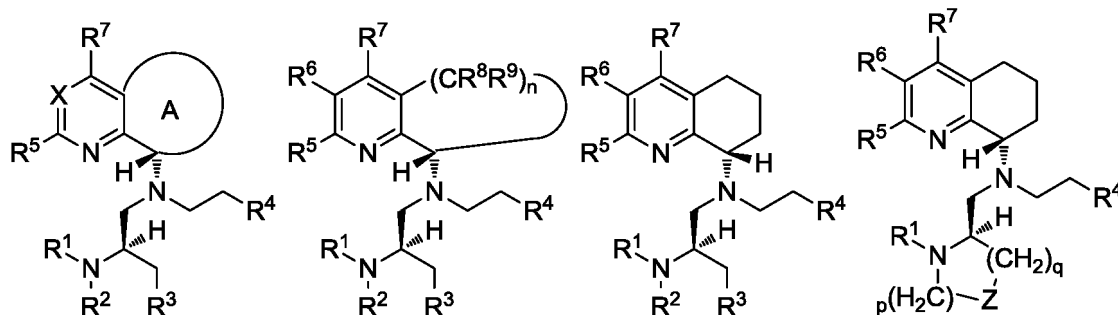


Fórmula ID,

Fórmula IE,

Fórmula IF,

Fórmula IG,



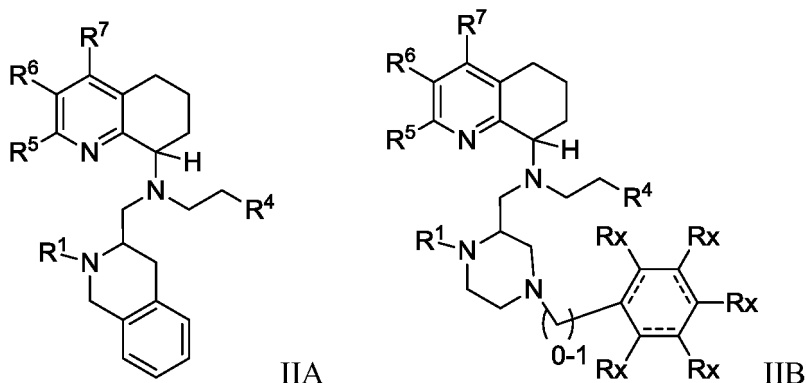
Fórmula IH,

Fórmula II,

Fórmula IJ,

Fórmula IK,

En determinadas realizaciones, el compuesto es el de la fórmula IIA o IIB siguientes:

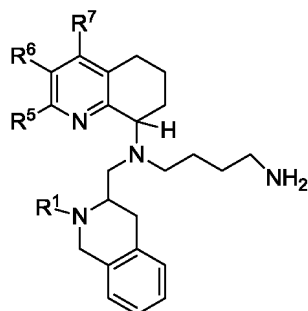


IIA

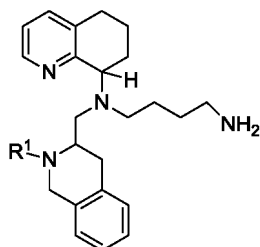
IIB

en las que R^1 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se ha descrito anteriormente, y cada Rx bien está ausente o bien está seleccionado de forma independiente entre hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoílo, mercapto, sulfamoílo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoílo, N-etilcarbamoílo, N,N-dimetilcarbamoílo, N,N-dietilcarbamoílo, N-metilN-etilcarbamoílo, metiltio, etiltio, metilsulfino, etilsulfino, mesilo, etilsulfonilo, metoxi-carbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoílo, N-etilsulfamoílo, N,N-dimetilsulfamoílo, N,N-dietilsulfamoílo, N-metil-N-etilsulfamoílo, carbocicilo, arilo o heterocicilo.

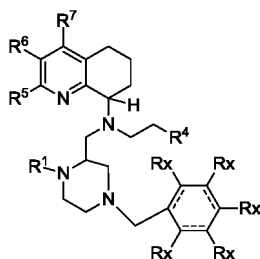
En subrealizaciones particulares, se proporcionan los siguientes compuestos



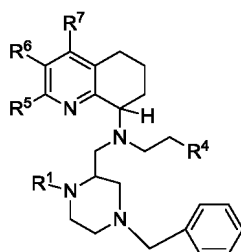
- 5 en la que los sustituyentes son como se ha descrito en la presente memoria.
En subrealizaciones adicionales, se proporcionan los siguientes componentes



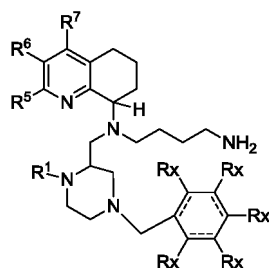
- 10 en la que los sustituyentes son como se ha descrito en la presente memoria.
En otras realizaciones particulares, los compuestos se proporcionan



- 15 en la que los sustituyentes son como se ha descrito en la presente memoria.
En otras realizaciones particulares, los compuestos se proporcionan

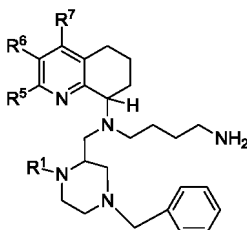


- 20 en la que los sustituyentes son como se ha descrito en la presente memoria.
En otras realizaciones particulares, los compuestos se proporcionan



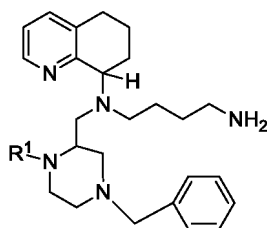
en la que los sustituyentes son como se ha descrito en la presente memoria.
En otras realizaciones particulares, los compuestos se proporcionan

5



en la que los sustituyentes son como se ha descrito en la presente memoria.
En otras realizaciones particulares, los compuestos se proporcionan

10



en la que los sustituyentes son como se ha descrito en la presente memoria.

15 En determinadas realizaciones anteriores, R¹ es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, los compuestos de fórmula I son compuestos sustituidos o compuestos no sustituidos de N¹-(((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

20 N¹-(((R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

N¹-(((S)-4-bencilpiperazin-2-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

N¹-(((R)-4-bencilpiperazin-2-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

((R)-3-(((4-aminobutil)((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino)metil)piperazin-1-il)(fenil)metanona;

((S)-3-(((4-aminobutil)((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino)metil)piperazin-1-il)(fenil)metanona;

25 N¹-(((R)-4-fenilpiperazin-2-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

N¹-(((S)-4-fenilpiperazin-2-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

N¹-(((2S)-4-fenilpiperidin-2-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

N¹-(((2R)-4-fenilpiperidin-2-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

30 4-(4-aminobutoxi)-2-(((4-aminobutil)((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2S)bencilo;

4-(4-aminobutoxi)-2-(((4-aminobutil)((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)amino)metil)pirrolidin-1-carboxilato de (2R)bencilo;

N¹-(((2S)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

N¹-(((2S)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

35 N¹-(((2S)-4-fenilpirrolidin-2-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

N¹-(((2R)-4-fenilpirrolidin-2-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

N¹-((S)-isoindolin-1-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

N¹-((R)-isoindolin-1-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

N¹-(((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;

N¹-(((R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-1-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N¹-(((S)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina; y
 N¹-(((R)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-2-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina o sus sales o
 sus profármacos.

Métodos de uso

En determinadas realizaciones, los compuestos descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento de infecciones víricas en las que el virus utilizó CXCR4 para infectar las células.

En una realización, la divulgación se refiere a un compuesto divulgado en la presente memoria para su uso en el tratamiento o prevención de la infección por VIH o la reducción de los síntomas asociados a SIDA en un sujeto. En determinadas realizaciones, el compuesto se puede proporcionar a un sujeto antes del tratamiento o la infección con otro compuesto. En una realización por separado, el compuesto se proporciona a un paciente que se ha tratado para infección de VIH para reducir la probabilidad de recurrencia, o reducir la mortalidad asociada a los síntomas relacionados con SIDA. En otra realización, el compuesto se administra a un sujeto con riesgo elevado de padecer síntomas de VIH.

VIH es un lentivirus (un miembro de la familia de retrovirus) que provoca el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Los lentivirus se transmiten en forma de virus de ARN encapsulado, de sentido positivo, de hebra individual. Tras la entrada en dianocito, el genoma de ARN vírico se convierte en un ADN de doble hebra por medio de la transcriptasa inversa codificada por vía vírica. Este ADN vírico posteriormente se integra en el ADN celular por medio de la integrasa codificada por vía vírica, junto con los cofactores celulares de hospedador. Existen dos especies de VIH. El VIH-1 se denomina en ocasiones LAV o HTLV-III. VIH infecta las células vitales principalmente en el sistema inmunitario humano tal como las células T cooperadoras (células CD4+ T), macrófagos y células dendríticas. La infección por VIH conduce a bajos niveles de células CD4 + T. Cuando los números de células CD4 + T disminuyen por debajo de un valor crítico, se pierde la inmunidad con mediación celular, y el cuerpo comienza a volverse más susceptible frente a otras infecciones víricas o bacterianas. Los sujetos con VIH normalmente desarrollan patologías asociadas a deficiencias progresivas del sistema inmunitario.

La envoltura vírica está formada por dos capas de fosfolípidos tomados a partir de la membrana de una célula humana cuando una partícula vírica recién formada brota de la célula. Intercaladas en la cubierta vírica, se encuentran las proteínas procedentes de la célula hospedadora y una proteína de VIH conocida como Env. Env contiene glicoproteínas gp120 y gp41. El genoma de ARN consiste en referencias estructurales (LTR, TAR, RRE, PE, SLIP, CRS y INS) y nueve genes (gag, pol, y env, tat, rev, nef, vif, vpr, vpu y en ocasiones un décimo tev, que es una fusión de tat env y rev) que codifican 19 proteínas. Tres de estos genes, gag, pol y env, contienen información necesaria para preparar las proteínas estructurales de las nuevas partículas víricas. La diagnosis de VIH-1 normalmente se lleva a cabo con anticuerpos en un ELISA, ensayo de inmunotransferencia, o ensayos de inmunoafinidad o mediante ensayo de ácido nucleico (por ejemplo, ARN vírico o amplificación de ADN).

Los sujetos, incluyendo los humanos que padecen, o se encuentran en riesgo de, infección de VIH se pueden tratar por medio de administración de una cantidad eficaz del compuesto activo o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en presencia de un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

La administración puede ser profiláctica para la prevención de infección de VIH o la reducción de síntomas asociados a SIDA. Los materiales activos se pueden administrar por medio de cualquier ruta apropiada, por ejemplo, por vía oral, parenteral, intravenosa, intradérmica, subcutánea o tópica, en forma líquida o sólida. No obstante, los compuestos se adaptan particularmente para la administración oral.

En una realización por separado, se proporciona un compuesto de la presente divulgación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, solvato, o uno de sus ésteres para su uso en el tratamiento o prevención de infección por VIH o reducción de los síntomas asociados a SIDA en un sujeto que precisa el tratamiento. Los compuestos de la divulgación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, solvato, o uno de sus ésteres se pueden administrar a un sujeto que lo precisa, para reducir la gravedad de los trastornos relacionados con SIDA. En una realización de la divulgación, el sujeto es un humano.

En una realización por separado, se proporciona al menos un compuesto descrito en la presente memoria, para su uso en el tratamiento de, prevención, o reducción de la gravedad de la enfermedad hepática asociada a infecciones víricas.

El virus de hepatitis C crónica (VCH) y el virus de infección por hepatitis B (CBH) vienen acompañados de inflamación y fibrosis que finalmente conduce a cirrosis. Un estudio que somete a ensayo la expresión y función de CXCR4 sobre linfocitos de infiltración en hígado (LIL) revela un papel importante del mecanismo de CXCL12/CXCR4 en el reclutamiento y retención de células inmunes en el hígado durante la infección crónica por VCH y CBH (Wald et al. (2004) European Journal of Immunology. 24(4): 1164-1174). Se han detectado niveles elevados de CXCR4 y TGFβ en muestras de hígado obtenidas en pacientes infectados con VCH. (Mitra et al, (1999) Int. J. Oncol. 14: 917-

925). Se ha comprobado que TGF- β in vitro muestra aumento de la expresión de CXCR4 en células T y que aumenta su migración. El mecanismo de CD69/TGF β /CXCR4 puede estar implicado en la retención de linfocitos recién activados en el hígado (Wald et al., European Journal of Immunology, 2004: 34(4): 1164-1174).

En otra realización, la divulgación se refiere a un método de tratamiento de los síntomas asociados a otras infecciones asociadas a la activación del receptor de quimiocina, por ejemplo, enfermedades hepáticas asociadas a infecciones por flavivirus o pestivirus y, en particular, VCH o CBH, poniendo en contacto una célula con un compuesto de la presente divulgación, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, solvato o uno de sus ésteres. La célula puede ser un sujeto animal, en particular un humano.

Los compuestos se pueden usar para tratar trastornos de proliferación celular anormal, generalmente, cuyos ejemplos incluyen, pero sin limitación, tipos de cáncer y los trastornos proliferativos listados a continuación. La proliferación celular anormal, en concreto la hiperproliferación, puede suceder como resultado de una amplia gama de factores, incluyendo mutación genética, infección, exposición a toxinas, trastornos autoinmunitarios e inducción de tumores benignos y cancerígenos.

Existe un número de trastornos cutáneos asociados a la hiperproliferación celular. Por ejemplo, soriasis es un ejemplo de enfermedad de la piel humana generalmente caracterizada por placas cubiertas por costras gruesas. La enfermedad viene provocada por una mayor proliferación de células epidérmicas de causa desconocida. En la piel normal el tiempo necesario requerido para que una célula se mueva desde la capa basal a la capa granular superior es de aproximadamente cinco semanas. En la soriasis, este tiempo es únicamente de 6 a 9 días, en parte debido a un aumento en el número de células proliferativas y un aumento en la proporción de células que se encuentran en división (G. Grove, Int. J. Dermatol. 18:111, 1979). El eczema crónico también está asociado a hiperproliferación significativa de la epidermis. Otras enfermedades asociadas a hiperproliferación de las células cutáneas incluyen dermatitis atópica, liquen plano, verrugas, pénfigo común, queratosis actínica, carcinoma basocelular y carcinoma espinocelular.

Otros trastornos celulares hiperproliferativos incluyen trastornos de proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos fibróticos, trastornos autoinmunitarios, rechazo de injerto frente a hospedador, tumores y cánceres.

Los trastornos proliferativos de vasos sanguíneos incluyen trastornos vasculogénicos y angiogénicos. La proliferación de células de músculo liso en el transcurso del desarrollo de placas en el tejido vascular provoca, por ejemplo, restenosis, retinopatías y aterosclerosis. Las lesiones avanzadas de aterosclerosis son el resultado de una respuesta proliferativa inflamatoria excesiva frente a una agresión sobre el endotelio y el músculo liso de la pared arterial (Ross, R. Nature, 1993, 362:801-809). Tanto la migración celular como la proliferación celular juegan un papel en la formación de las lesiones por aterosclerosis.

Los trastornos fibróticos con frecuencia se deben a una formación anormal de una matriz extracelular. Los ejemplos de trastornos fibróticos incluyen cirrosis hepática y trastornos celulares proliferativos mesangiales. La cirrosis hepática se caracteriza por el aumento de los constituyentes de la matriz extracelular que tiene como resultado la formación de las cicatrices hepáticas. La cirrosis hepática puede provocar enfermedades tales como cirrosis del hígado. Una matriz extracelular aumentada que tiene como resultado una cicatriz hepática también puede estar provocada por una infección vírica tal como hepatitis. Parece que los lipocitos juegan un papel principal en la cirrosis hepática.

Los trastornos mesangiales están provocados por la proliferación anormal de células mesangiales. Los trastornos hiperproliferativos de células mesangiales incluyen diversas enfermedades renales humanas, tales como glomerulonefritis, nefropatía diabética, nefroesclerosis cancerígena, síndrome de microangiopatía trombótica, rechazo de trasplante y glomerulopatías.

Otra enfermedad con un componente proliferativo es la artritis reumatoide. La artritis reumatoide generalmente se considera una enfermedad autoinmunitarias que, se piensa, está asociada a la actividad de las células T autoreactivas (Véase, por ejemplo, Harris, E. D., Jr. (1990) The New England Journal of Medicine, 322: 1277-1289) y que está provocada por auto-anticuerpos producidos frente a colágeno e IgE.

Otros trastornos que pueden incluir un componente proliferativo celular anormal incluyen el síndrome de Behcet, síndrome de dolor respiratorio agudo (ARDS), enfermedad cardíaca isquémica, síndrome de pos-diálisis, leucemia, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, vasculitis, histiocitosis lipídica, choque séptico e inflamación en general.

Los ejemplos de cánceres o trastornos proliferativos que pueden ser el tumor principal que se trata incluyen, pero sin limitarse a, neoplasmas ubicados en: colon, abdomen, hueso, mama, sistema digestivo, hígado, páncreas, peritoneo, glándulas endocrinas (adrenal, paratiroides, pituitaria, testículos, ovarios, timo, tiroides), ojo, cabeza y cuello, nervios (centrales y periféricos), sistema linfático, pelvis, piel, tejidos blandos, bazo, tórax y tracto urogenital.

En determinadas realizaciones, se diagnostica al sujeto leucemia linfoblástica de la infancia; leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mieloide aguda, carcinoma adrenocortical, cáncer hepatocelular de

adultos (primario), cáncer de hígado en adultos (primario), leucemia linfocítica aguda en adultos, leucemia mieloide aguda en adultos, enfermedad de Hodgkin en adultos, linfoma de Hodgkin en adultos, leucemia linfocítica en adultos, linfoma no Hodgkin en adultos, cáncer de hígado primario en adultos, sarcoma de tejidos blandos en adultos, linfoma relacionado con SIDA, tumores relacionados con SIDA, cáncer anal, astrocitoma, cáncer del conducto biliar, cáncer de vejiga, cáncer de huesos, glioma del tronco encefálico, tumores cerebrales, cáncer de mama, cáncer de la pelvis renal y uréter, linfoma del sistema nervioso central (primario), linfoma del sistema nervioso central, astrocitoma cerebeloso, astrocitoma cerebral, cáncer cervical, cáncer hepatocelular de la infancia (primario), cáncer de hígado de la infancia (primario), leucemia linfoblástica aguda de la infancia, leucemia mieloide aguda de la infancia, glioma del tronco encefálico de la infancia, astrocitoma cerebeloso de la infancia, astrocitoma cerebral de la infancia, tumores de células reproductoras extracraneales de la infancia, enfermedad de Hodgkin de la infancia, linfoma de Hodgkin de la infancia, glioma de mecanismo visual e hipotalámico de la infancia, leucemia linfoblástica de la infancia, meduloblastoma de la infancia, linfoma no Hodgkin de la infancia, tumores neuroectodérmicos primitivos supratentoriales y pineales de la infancia, cáncer de hígado primario de la infancia, rabdomiosarcoma de la infancia, sarcoma de tejido blando de la infancia, glioma hipotalámico y de mecanismo visual de la infancia, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, cáncer de colon, linfoma de células T cutáneas, carcinoma de células endocrinas de los islotes del páncreas, cáncer del endometrio, ependinoma, cáncer epitelial, cáncer de esófago, sarcoma de Ewing y tumores relacionados, cáncer pancreático exocrino, tumor de células reproductoras extracraneales, tumor de células reproductoras extragonadales, cáncer del conducto biliar extrahepático, cáncer ocular, cáncer de mama en mujeres, enfermedad de Gaucher, cáncer de vesícula biliar, cáncer gástrico, tumor carcinoide gastrointestinal, tumores gastrointestinales, tumores de células reproductoras, , tumor trofoblástico gestacional, leucemia de células capilares, cáncer de cabeza y cuello, cáncer hepatocelular, enfermedad de Hodgkin, linfoma de Hodgkin, hipergammaglobulinemia, cáncer hipofaríngeo, cánceres intestinales, melanoma intraocular, carcinoma de células de los islotes, cáncer pancreático de células de los islotes, sarcoma de Kaposi, cáncer de riñón, cáncer de laringe, cáncer de la cavidad oral y labial, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, trastornos linfoproliferativos, macroglobulinemia, cáncer de mama en hombres, mesotelioma cancerígeno, timoma cancerígeno, meduloblastoma, melanoma, mesotelioma, cáncer de cuello escamoso primario oculto con metástasis, cáncer de cuello escamoso primario con metástasis, cáncer de cuello escamoso con metástasis, mieloma múltiple, mieloma múltiple/neoplasma de células plasmáticas, síndrome de mielodisplasia, leucemia mielógena, leucemia mieloide, trastornos mieloproliferativos, cáncer del seno paranasal y cavidad nasal, cáncer nasofaríngeo, neuroblastoma, linfoma no Hodgkin durante el embarazo, cáncer de piel que no es melanoma, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer de cuello escamoso con metástasis primarias ocultas, cáncer orofaríngeo, sarcoma fibroso osteo/cancerígeno, histiocitoma fibroso cancerígeno/osteosarcoma, osteosarcoma/histiocitoma fibroso cancerígeno de hueso, cáncer epitelial de ovarios, tumor de células reproductoras de ovario, tumor potencial cancerígeno inferior de ovario, cáncer pancreático, paraproteinemias, púrpura, cáncer paratiroides, cáncer peniano, feocromocitoma, tumor de la pituitaria, neoplasma de células plasmáticas/mieloma múltiple, linfoma del sistema nervioso central primario, cáncer de hígado primario, cáncer de próstata, cáncer rectal, cáncer de células renales, cáncer de pelvis renal y de uréter, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, cáncer de glándulas salivares, sarcoidosis, sarcomas, síndrome de Sézary, cáncer de piel, cáncer de pulmón de células pequeñas, cáncer de intestino de células pequeñas, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de cuello escamoso, cáncer de estómago, tumores pineales y neuroectodérmicos primitivos supratentoriales, linfoma de células T, cáncer de testículo, timoma, cáncer de tiroides, cáncer de células de transición de la pelvis renal y uréter, cáncer de uréter y pelvis renal de transición, tumores trofoblásticos, cáncer de células de pelvis renal y uréter, cáncer ureterial, cáncer uterino, sarcoma uterino, cáncer vaginal, glioma hipotalámico y de mecanismo visual, cáncer vulvar, macroglobulemia de Waldenstrom y cualquier otra enfermedad hiperproliferativa ubicada en el sistema de órganos listados con anterioridad.

En determinadas realizaciones, el compuesto divulgado en la presente memoria se puede usar para tratar o evitar trastornos hiperplásicos que incluyen, pero sin limitación, hiperplasia de ganglios linfáticos mediastinal angiofollicular, hiperplasia angiolinfoide con eosinofilia, hiperplasia melanocítica atípica, hiperplasia basocelular, hiperplasia de ganglios linfáticos grande benigna, hiperplasia de cemento, hiperplasia suprarrenal congénita, hiperplasia sebácea congénita, hiperplasia quística, hiperplasia quística de mama, hiperplasia de dentadura postiza, hiperplasia ductal, hiperplasia de endometrio, hiperplasia fibromuscular, hiperplasia epitelial focal, hiperplasia gingival, hiperplasia fibrosa inflamatoria, hiperplasia papilar inflamatoria, hiperplasia endotelial papilar intravascular, hiperplasia nodular de próstata, hiperplasia regenerativa nodular, hiperplasia pseudoepiteliomatosa, hiperplasia sebácea senil e hiperplasia verrugosa; leucemia (incluyendo leucemia aguda (por ejemplo, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda (incluyendo mieloblastos, promielocito, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia)) y leucemia crónica (por ejemplo, leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica)), policitemia verdadera, linfomas (por ejemplo, enfermedad de Hodgkin y enfermedad de no Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulemia de Waldenstrom, enfermedad de las cadenas pesadas y tumores sólidos que incluyen, pero sin limitación, sarcomas y carcinomas tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, fiposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfoangiosarcoma, linfoangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovarios, cáncer de próstata, cáncer espinocelular, carcinoma basocelular, adenocarcinoma, carcinoma de glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cisadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilm, cáncer de cuello uterino, tumor de testículo, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma

de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependinoma, pinealoma, emangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, menangioma, melanoma, neuroblastoma y retinoblastoma.

En una realización por separado, la divulgación se refiere a al menos un compuesto descrito en la presente memoria para su uso en el tratamiento, prevención, o gravedad reducida, de degeneración macular relacionada con la edad (ARMD) y otros estados patogénicos que implican células epiteliales de pigmento retiniano macular (RPE) en un sujeto que lo precisa.

CXCR4 juega un papel en las enfermedades oculares que afectan a la retina tales como degeneración macular relacionada con la edad (ARMD). El epitelio del pigmento retiniano tiene un papel principal en la renovación fisiológica de los segmentos externos de foto-receptor en cuanto a la provisión de un sistema de transporte y almacenamiento para nutrientes, que resulta esencial para la capa de foto-receptor. Las células epiteliales de pigmento retiniano (RPE) expresan de forma predominante los receptores CXCR4. (Crane et al., (2000), J. Immunol. 165: 4372-4278). La expresión del receptor CXCR4 en células epiteliales de pigmento retiniano humano a partir de la barrera de sangre-retina conduce a la secreción de quimiocina y la migración en la respuesta frente al factor 1a procedente de células estromales. J. Immunol. 200; 165: 4372-4278). El nivel de expresión de ARNm de CXCR4 aumenta tras la estimulación con IL-1 β o TNF α (Dwinell et al. (1999) Gastroenterology. 117: 359-367). Las células RPE también migran en respuesta a SDF-1a, lo que indica que las interacciones SDF-1a/CXCR4 pueden modular los efectos de la inflamación crónica y la neovascularización subretiniana en el sitio de RPE de la barrera sangre-retina (Crane U, Wallace CA, McKillop-Smith S, Forrester JV. La expresión del receptor de CXCR4 en células epiteliales de pigmento retiniano humano procedente de la barrera de sangre-retina conduce a la secreción de quimiocina y la migración en la respuesta al factor 1a derivados de células estromales. J. Immunol. 200; 165: 4372-4278).

La degeneración macular relacionada con la edad se caracteriza por daño primario y secundario de las células RPE maculares. Las etapas preliminares de ARMD se caracterizan por drusen macular, y la proliferación irregular y atrofia de RPE. Las etapas avanzadas de ARMD se presentan con atrofia de RPE geográfica, desligado de RPE y ruptura, neovascularización coroidal y cicatrización disciforme fibrovascular. Los primeros síntomas comunes incluyen metamorfopsia y/o pérdida de visión central general, lo cual tiene como resultado incapacidad de lectura y dificultad para detectar caras. Las etapas avanzadas de ARMD provocan escotoma central, con discapacidad extrema si es de tipo bilateral (Bressler y Bressler (1995) Ophthalmology. 1995; 102: 1206-1211).

En una realización por separado, se proporciona al menos un compuesto descrito en la presente memoria para su uso en el tratamiento, prevención o gravedad reducida, de estados de enfermedad inflamatorios, neovascularización, y cicatrización de heridas en un sujeto que lo precisa. Las células endoteliales vasculares expresan una multitud de receptores de quimiocina, siendo CXCR4 particularmente prominente (Gupta et al. (1998) J. Biol. Chem. 273: 4282; Volin, et al. (1998) Biochem Biophys Res Commun. 242: 46).

Una estrategia basada en RT-PCR que utilizó primers específicos de CXCR4 demostró que ARNm para el receptor de quimiocina se expresaba no solo en cultivos primarios y células epiteliales alveolares de tipo II (neumocitos) sino también en un número de estirpes celulares epiteliales procedentes de otros tejidos. (Murdoch, et al. (1998) Immunology. 98(1): 36-41). A diferencia de las células endoteliales, CXCR4 es el único receptor de quimiocina expresado en células epiteliales. El receptor puede tener un papel funcional en la patología epitelial. CXCR4 expresado sobre el epitelio puede facilitar el reclutamiento de células fagocíticas en los puntos de inflamación por medio de los efectos directos sobre las células epiteliales. CXCR4 también puede tener otros papeles funcionales dentro de la respuesta inmunológica o participar en la cicatrización de heridas o neovascularización. CXCR4 también puede estar implicado en la patofisiología de diversos estados de enfermedad inflamatorios agudos o crónicos asociados al epitelio.

Determinadas quimiocinas inflamatorias se pueden inducir durante una respuesta inmunológica para promover las células del sistema inmunológicos en un punto de infección. Las quimiocinas inflamatorias funcionan principalmente como quimioattractivos para los leucocitos, reclutando monocitos, neutrófilos y otras células de efector procedentes de la sangre en los puntos de infección o daño tisular. Determinadas quimiocinas inflamatorias activan las células para iniciar una respuesta inmunológica o promover la cicatrización de heridas. Las respuestas a las quimiocinas incluyen el aumento o la disminución de la expresión de las proteínas de membrana, la proliferación y la secreción de moléculas de efector.

En una realización particular, los compuestos de la divulgación se pueden administrar a un hospedador con riesgo de, o que padece, una afección inflamatoria. En una realización, los compuestos se administran para el tratamiento o profilaxis de un trastorno inflamatorio. En determinadas realizaciones, el trastorno o afección inflamatoria está mediada por quimiocinas.

Generalmente, los trastornos inflamatorios incluyen, pero sin limitación, trastornos respiratorios (incluyendo asma, EPOC, bronquitis crónica y fibrosis quística); trastornos cardiovasculares (incluyendo aterosclerosis, pos-angioplastica,estenosis, enfermedades arteriales coronarias y angina); enfermedades inflamatorias de las articulaciones (incluyendo reuma y osteoartritis); trastornos cutáneos (incluyendo dermatitis, dermatitis eczematosa y

soriasis); rechazo de órgano sólido crónico y avanzado pos-trasplante; esclerosis múltiple; afecciones autoinmunitarias (incluyendo lupus eritematoso sistémico, dermatomiositis, polimiositis, síndrome de Sjorgen, polimialgia reumática, arteritis temporal, enfermedad de Behcet, Guillain Barre, Wegener granulomatoso, poliarteritis nodular); neuropatías inflamatorias (incluyendo polineuropatías inflamatorias); vasculitis (incluyendo síndrome de Churg-Strauss, arteritis de Takayasu); trastornos inflamatorios del tejido adiposo; y trastornos proliferativos (incluyendo sarcoma de Kaposi y otros trastornos proliferativos de las células de músculo liso).

En una realización, se proporcionan los compuestos, composiciones y un compuesto como se describe en la presente memoria para su uso en el tratamiento de trastornos respiratorios en un sujeto que lo precisa. Los trastornos respiratorios que se puede prevenir o tratar incluyen una enfermedad o trastorno del sistema respiratorio que puede afectar a cualquier parte del tracto respiratorio. Los trastornos respiratorios incluyen, pero sin limitarse a, virus del resfriado, bronquitis, neumonía, tuberculosis, irritación del tejido pulmonar, fiebre del heno y otras alergias respiratorias, asma, bronquitis, bronquitis crónica simple y mucopurulenta, bronquitis crónica no especificada (incluyendo bronquitis crónica NOS, traqueitis crónica y traquobronquitis crónica), enfisema, otra enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma, estado asmático y broncoectasia. Otros trastornos respiratorios incluyen rinitis alérgica y no alérgica así como también enfermedad inflamatoria y/o proliferativa no cancerígena de las vías respiratorias y pulmones. Las enfermedades inflamatorias y/o proliferativas no cancerígenas de las vías respiratorias o pulmones hacen referencia a una o más de (1) alveolitis, tal como alveolitis alérgica intrínseca, y toxicidad de fármacos tal como la provocada, por ejemplo, por agentes alquilantes y/o citotóxicos; (2) vasculitis tales como granulomatosis de Wegener, granulomatosis alérgica, hemangiomatosis pulmonar y fibrosis pulmonar idiopática, neumonía eosinófila crónica, granuloma eosinófilo y sarcoidosis.

En una realización, los compuestos de la divulgación se administran a un paciente que padece un trastorno cardiovascular relacionado con inflamación. Los trastornos inflamatorios cardiovasculares incluyen aterosclerosis, pos-angioplastia, restenosis, enfermedades arteriales coronarias, angina y otras enfermedades cardiovasculares.

En determinadas realizaciones, el trastorno es un trastorno inflamatorio no cardiovascular tal como reuma y osteoartritis, dermatitis, soriasis, fibrosis quística, rechazo de órgano sólido crónico y avanzado pos-trasplante, dermatitis eczematosa, sarcoma de Kaposi o esclerosis múltiple. En otra realización, los compuestos divulgados en la presente memoria pueden estar seleccionados para tratar afecciones anti-inflamatorias que están mediadas por leucocitos mononucleares.

Además, la divulgación va destinada al tratamiento de sujetos animales, en particular, sujetos veterinarios y humanos, para mejorar o elevar el número de células de progenitor y/o hemocitoblastos. Las células de progenitor y/o hemocitoblastos se pueden recoger y usar en el trasplante de células. En una realización, se movilizan los hemocitoblastos y/o las células de progenitor de médula ósea para la reparación miocárdica. Además, la divulgación va destinada a métodos de tratamiento de sujetos animales, en particular pacientes veterinarios y humanos, que presentan defecto en leucocitos (cuenta WBQ 8, o que se beneficiarían del aumento de los niveles de WBC usando los compuestos divulgados en la presente memoria. Además, la divulgación va destinada a métodos para llevar a cabo la regeneración del tejido cardíaco en un sujeto que lo precisa usando los compuestos divulgados.

Los compuestos de la divulgación se pueden usar para el tratamiento de enfermedades que están asociadas con inmunosupresión tales como individuos que reciben quimioterapia, terapia de radiación, cicatrización de heridas mejorada y tratamiento falso, terapia para enfermedad autoinmunitaria u otra terapia de fármaco (por ejemplo, terapia de corticosteroides) o combinación de fármacos convencionales usados en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias y rechazo de trasplante/injerto, que provoca inmunosupresión; inmunosupresión debida a deficiencia congénita en la función de receptor u otras causas; y enfermedades infecciosas, tales como enfermedades parasitarias, incluyendo pero sin limitación infecciones helmínticas, tales como nemátodos (sobre la divulgación que se dirige de este modo a un amplio espectro de afecciones para las cuales el aumento de células de progenitor y/o hemocitoblastos en un sujeto resulta ventajoso o, cuando la recogida de células de progenitor y/o hemocitoblastos para el posterior trasplante de hemocitoblastos resulta ventajosa). Además, el método de divulgación se dirige a un amplio espectro de afecciones caracterizadas por una deficiencia en el número de leucocitos, o que se aprovecharían del aumento de dicho número de WBC.

Terapias de Combinación

En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden moduladores de CXCR4 divulgados en la presente memoria con otro principio activo.

En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a la administración de moduladores del receptor de CXCR4 de quimiocina divulgados en la presente memoria en combinación con ligandos naturales o CCR5 y CXCR4. Los ligandos naturales para los receptores de quimiocina CCR5 (RANTES, MIP-1 α y MIP-1 β y CXCR4 (SDF-1) pueden actuar como potentes inhibidores de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana de tipo 1 (VIH-1) en el nivel de la entrada vírica. A diferencia de la inhibición mediada por anticuerpos, la inhibición mediada por quimiocinas es ampliamente eficaz. Las diferentes cepas de VIH-1 pueden utilizar el(los) mismo(s) co-receptor(es) para la entrada vírica y, por tanto, pueden experimentar bloqueo por la(s) misma(s) quimiocina(s). Las cepas de VIH-

1 que son altamente resistentes a la neutralización por medio de anticuerpos específicos-V3 son sensibles a la inhibición por medio de quimiocinas. Por tanto, el uso de moduladores de quimiocina constituye un enfoque terapéutico para prevenir la infección por VIH-1. Alkhatib et al., Science. 1996, 272: 1995-1998 y Challita-Eid et al., AIDS Research and Human Retroviruses, 1998, 14(18): 1617-1624.

En algunas realizaciones, la divulgación se refiere al tratamiento de una infección vírica por medio de la administración de un modulador de CXCR4 en combinación con otro, segundo agente antivírico. En realizaciones específicas, los compuestos descritos en la presente memoria se administran en combinación o, de forma alternativa, con al menos un compuesto que inhibe la entrada de VIH en la célula a través de un mecanismo que no depende de CXCR4, y en realizaciones particulares, se administran en combinación, o de forma alternativa, con un compuesto que inhibe la actividad o unión de CCR5, gp120, gp41 o CD4. En algunas realizaciones, dicho compuesto es al menos uno de Maraviroc (Celsentri) o Enfuvirtide (Fuzeon). En realizaciones adicionales, dicho compuesto está seleccionado entre TNX-355, PRO 250, BMS-488083, una teaflavina, Vicriviroc, Grffithsin, DCM205, ESN196, TBR220, TMB355, Nifeviroc, BMS663068, CYT107, Sifurvirtide, AMD070, PF232798, SP01A.

En realizaciones adicionales, se co-administra al sujeto abacavir, aciclovir, adefovir, amantadina, amprenavir, ampigeno, arbidol, atazanavir, atipla, boceprevir, cidofovir, combivir, darunavir, delavirdina, didanosina, docosanol, edoxusina, efavirenz, emtricitabina, enfuvirtide, entecavir, famciclovir, fomivirsén, fosamprenavir, foscarnet, fosfonet, ganciclovir, ibacitabina, imunovir, idoxuridina, imiquimod, indinavir, inosina, interferón tipo III, interferón tipo II, interferón tipo I, lamivudina, lopinavir, loviroc, maraviroc, moroxidina, metisazona, nelfinavir, nevirapina, nexavir, oseltamivir (Tamiflu), peginterferón alfa-2a, penciclovir, peramivir, pleconarilo, podofilotoxina, raltegravir, ribavirina, rimantadina, ritonavir, piramidina, saquinavir, estavudina, tenofovir, tenofovir disoproxil, tipranavir, trifluridina, trizivir, tromantadina, truvada, valaciclovir (Valtrex), valganciclovir, vicriviroc, vidarabina, viramidina, zalcitabina, zanamivir (Relenza) y/o zidovudina.

VIH se trata normalmente con una combinación de agente antivírico, por ejemplo, inhibidores de transcripción inversa de análogo de dos nucleósidos y un inhibidor de transcripción inversa de análogo de un nucleósido o inhibidor de proteasa. La combinación de los tres fármacos se conoce comúnmente como cóctel triple. En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere al tratamiento de un sujeto al que se ha diagnosticado VIH por medio de administración de un modulador del receptor CXCR4 de quimiocina divulgado en la presente memoria en combinación con dos inhibidores de transcripción inversa de análogo de dos nucleósidos y/o un inhibidor de transcripción inversa de análogo de un nucleósido o inhibidor de proteasa.

En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere al tratamiento de un sujeto por medio de administración de un modulador de receptor CXCR4 de quimiocina divulgado en la presente memoria, emtricitabina, tenofovir y efavirenz. En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere al tratamiento de un sujeto por medio de administración de un modulador de receptor CXCR4 de quimiocina divulgado en la presente memoria, emtricitabina, tenofovir y raltegravir. En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere al tratamiento de un sujeto por medio de administración de un modulador de receptor CXCR4 de quimiocina divulgado en la presente memoria, emtricitabina, tenofovir, ritonavir y darunavir. En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere al tratamiento de un sujeto por medio de administración de un modulador de receptor CXCR4 de quimiocina divulgado en la presente memoria, emtricitabina, tenofovir, ritonavir y atazanavir.

En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere a la administración de un antagonista de CXCR4 divulgado en la presente memoria en combinación con un antagonista de CCR5 tal como maraviroc (selzentry) o vicriviroc.

La lectina de plátano (BanLec o BanLec-1) es una de las proteínas predominantes en la pulpa de los plátanos maduros y tiene especificidad de unión para la manosa y los oligosacáridos que contienen manosa. BanLec se une a la proteína de cubierta gp120 de VIH-1. En determinadas realizaciones, la divulgación se refiere al tratamiento de infecciones víricas, tales como VIH, por medio de la administración de un modulador del receptor CXCR4 de quimiocina divulgado en la presente memoria en combinación con lectina de plátano.

El tratamiento del cáncer se puede aplicar como terapia única o puede implicar, cirugía convencional o radioterapia o quimioterapia. Dicha quimioterapia puede incluir una o más de las categorías siguientes de agentes anti-tumorales:

- (i) fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y sus combinaciones, tal y como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo, cis-platino, carboplatino, ciclofosfámid, mostaza de nitrógeno, melfalano, clorambucilo, busulfano y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo antifolatos tales como fluoropirimidinas tales como 5-fluorouracilo y gemcitabina, tegafur, raltitrexed, metotrexato, citosina arabinosido e hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo, antraciclinas tales como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarubicina, mitomicina-C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo, alcaloides de vinca tales como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides tales como taxol y taxotere); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas tales como etoposido y teniposido, amsacrina, topotecano y camfotecina); e inhibidores de proteosomas (por ejemplo, bortezomib [Velcade®]); y el agente anegrilida [Agylin®]; y el agente interferón-alfa.
- (ii) agentes citostáticos tales como antioestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y

yodoxifeno), reguladores por disminución del receptor de estrógenos (por ejemplo, fulvestrant), antiandrógenos (por ejemplo, bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo, goserelina, leuprorelina y buserelina), progesteronas (por ejemplo, acetato de megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de 5 α -reductasa tales como finasterida;

(iii) agentes que inhiben la invasión de células cancerígenas (por ejemplo inhibidores de metaloproteinasas tales como marimastat e inhibidores de la función del receptor del activador de uroquinas plaminógeno);

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento, por ejemplo dichos inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento, anticuerpos de receptor del factor de crecimiento (por ejemplo, el anticuerpo anti-Her2 trastuzumab y el anticuerpo de receptor del factor de crecimiento anti-epidérmico (EGFR), cetuximab), inhibidores de farnesil transferasa, inhibidores de tirosina quinasa e inhibidores de serina/treonina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo, inhibidores de tirosina quinasa de la familia EGFR tales como: N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-metoxi-6-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (gefitinib), N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)quinazolin-4-amina (erlotinib) y 6-acrilamido-N-(3-cloro-4-fluorofenil)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolin-4-amina (CI 1033), por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de plaquetas y por ejemplo inhibidores de la familia de factor de crecimiento de hepatocitos, por ejemplo inhibidores de fosfotidilinositol 3 quinasa (PI3K) y por ejemplo inhibidores de proteína quinasa quinasa activada por mitogen (MEK1/2) y por ejemplo inhibidores de proteína quinasa B (PKB/Akt), por ejemplo inhibidores de la familia de Src tirosina quinasa y/o familia de Abelson tirosina quinasa (Abl) tal como desatinib (BMS-354825) y mesilato de imatinib (GleevecTM); y cualesquiera agentes que modifiquen la generación de señales de STAT;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo de factor de anti-crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab [AvatinTM]) y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de la función ocv β 3 de integrina y angiostatina);

(vi) agentes de daño vascular tales como Combretastaina A4;

(vii) terapia antisentido, por ejemplo las que van destinadas a las dianas comentadas anteriormente, tales como anti-ras y antisentido; y

(viii) enfoques de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo enfoques ex-vivo e in-vivo para aumentar el carácter inmunogénico de las células tumorales del paciente, tales como transfección con citoquinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor de estimulación de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para disminuir la energía de las células-T, enfoques que usan células inmunitarias sometidas a transfección tales como células dendríticas sometidas a transfección con citoquinas, enfoques que usan estirpes celulares tumorales sometidas a transfección con citoquinas y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos, y enfoques que usan fármacos inmunomoduladores de talidomida y lenalidomida [Revlimid[®]].

Formulaciones

Las composiciones farmacéuticas divulgadas en la presente memoria pueden estar en forma de sales farmacéuticamente aceptables, como se describe generalmente a continuación. Algunos ejemplos preferidos, pero no limitantes, de ácidos orgánicos y/o inorgánicos farmacéuticamente aceptables apropiados son ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, acético y cítrico, así como también otros ácidos farmacéuticamente aceptables de por sí (a los cuales se hace referencia a continuación).

Cuando los compuestos de la divulgación contienen un grupo ácido así como también un grupo básico, los compuestos de la divulgación también pueden formar sales internas, y dichos compuestos se encuentran dentro del alcance de la divulgación. Cuando un compuesto contiene un heteroátomo que dona hidrógeno (por ejemplo, NH), se contemplan las sales que abarcan los isómeros formados por medio de transferencia de dicho átomo de hidrógeno a un grupo básico o átomo dentro de la molécula.

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos incluyen sus sales de adición de ácido y sales de base. Las sales de adición de ácido apropiadas se forman a partir de ácidos que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de acetato, adipato, aspartato, benzoato, besilato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, borato, camsilato, citrato, ciclamato, edisilato, esilato, formiato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hexafluorofosfato, hibenzato, hidrocioruro/cloruro, hidrobromuro/bromuro, hidroyoduro/yoduro, isetionato, lactato, malato, maleato, malonato, mesilato, metilsulfato, naftilato, 2-napsilato, nicotinato, nitrato, orotato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/hidrógeno fosfato/dihidrógeno fosfato, piroglutamato, sacarato, estearato, succinato, tanato, tartrato, tosílato, trifluoroacetato y xinofoato. Las sales de base apropiadas se forman a partir de bases que forman sales no tóxicas. Los ejemplos incluyen sales de aluminio, arginina, benzatina, calcio, colina, dietilamina, diolamina, glicina, lisina, magnesio, meglumina, olamina, potasio, sodio, trometamina y cinc. También se pueden formar hemisales de ácidos y bases, por ejemplo, sales de hemisulfato y hemicalcio. Para una revisión de las sales apropiadas, consúltese Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, 2002).

Las composiciones farmacéuticas para su uso en la presente divulgación comprenden normalmente una cantidad eficaz de un compuesto y un vehículo farmacéutico aceptable y apropiado. Las preparaciones se pueden generar de

manera conocida de por sí, lo cual implica normalmente la mezcla de al menos un compuesto de acuerdo con la divulgación con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticos activos, cuando resulte necesario en condiciones asépticas. Se hace de nuevo referencia a la patente de Estados Unidos N.º 6.372.778, patente de Estados Unidos N.º 6.369.086, patente de Estados Unidos N.º 6.369.087 y la patente de Estados Unidos N.º 6.372.733 y las referencias adicionales mencionadas anteriormente, así como también los libros de texto convencionales, tales como la última edición de Remington Pharmaceutical Sciences.

Generalmente, para uso farmacéutico, los compuestos se pueden formular como preparación farmacéutica que comprende al menos un compuesto y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, diluyente o excipiente y/o adyuvante y opcionalmente uno o más compuestos farmacéuticamente activos adicionales.

Las preparaciones farmacéuticas de la divulgación están preferentemente en una forma de dosificación unitaria, y pueden envasarse de manera apropiada, por ejemplo, en una caja, blíster, vial, botella, sobrecito, ampollas o en cualquier otro recipiente apropiado de dosis individual o múltiple (que se pueda etiquetar de manera apropiada); opcionalmente con uno o más laminillas que contienen información sobre el producto y/o instrucciones de uso. Generalmente, dichas dosificaciones unitarias contienen entre 1 y 1000 mg, y normalmente entre 5 y 500 mg, de al menos un compuesto de la divulgación, por ejemplo, aproximadamente 10, 25, 50, 100, 200, 300 o 400 mg por dosificación unitaria.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por medio de una diversidad de rutas que incluyen oral, ocular, rectar, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular o intranasal, dependiendo principalmente de la preparación específica usada. El compuesto generalmente se administra en una "cantidad eficaz", entendiéndose cualquier cantidad de un compuesto que, tras la administración apropiada, sea suficiente para lograr el efecto profiláctico o terapéutico deseado en el sujeto al cual se administra. Normalmente, dependiendo de la afección a prevenir o tratar y de la ruta de administración, dicha cantidad eficaz normalmente está entre 0,01 a 1000 mg por kilogramo de peso corporal del paciente y día, con más frecuencia entre 0,1 y 500 mg, tal como entre 1 y 250 mg, por ejemplo aproximadamente 5, 10, 20, 50, 100, 150, 200 o 250 mg, por kilogramo de peso corporal del paciente y día, que se puede administrar en forma de dosis diaria individual, dividida en una o más dosis diarias. La(s) cantidad(es) a administrar, la ruta de administración y el régimen de tratamiento posterior pueden venir determinados por el facultativo que lleva a cabo el tratamiento, dependiendo de factores tales como edad, sexo y condición general del paciente y la naturaleza y gravedad de la enfermedad/síntomas a tratar. Se hace de nuevo referencia a la patente de Estados Unidos N.º 6.372.778; patente de Estados Unidos N.º 6.369.086; patente de Estados Unidos N.º 6.369.087; y patente de Estados Unidos N.º 6.372.733 y las referencias adicionales mencionadas anteriormente, así como también los libros de texto convencionales, tales como la última edición de Remington Pharmaceutical Sciences.

Dependiendo de la manera de introducción, los compuestos descritos en la presente memoria se pueden formular en una diversidad de formas. Las formulaciones que contienen uno o más compuestos se pueden preparar en diversas formas farmacéuticas, tales como gránulos, comprimidos, cápsulas, supositorios, polvos, formulaciones de liberación controlada, suspensiones, emulsiones, cremas, geles, ungüentos, pomadas, lociones o aerosoles y similares. Preferentemente, estas formulaciones se emplean en formas de dosificación sólidas apropiadas para la administración simple, y preferentemente oral, de dosificaciones precisas. Las formas de dosificación sólidas para administración oral incluyen, pero sin limitarse a, comprimidos, cápsulas duras de gelatina o que no son de gelatina y comprimidos oblongos. No obstante, también se pueden usar formas de dosificación líquida, tales como soluciones, jarabes, suspensiones, mezclas agitadas, etc. En otra realización, la formulación se administra por vía tópica. Las formulaciones tópicas apropiadas incluyen, pero sin limitación, lociones, ungüentos, cremas y geles. En una realización preferida, la formulación tópica es un gel. En otra realización, la formulación se administra por vía intranasal.

Las formulaciones que contienen uno o más compuestos descritos en la presente memoria se pueden preparar usando un vehículo farmacéuticamente aceptable formado por materiales que son considerados seguros y eficaces y que se pueden administrar a un individuo sin provocar efectos secundarios biológicos no deseados o interacciones no deseadas. El vehículo es todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica diferentes del principio o principios activos. Tal y como se usa generalmente en la presente memoria, "vehículo" incluyen, pero sin limitación, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, cargas, agentes de modificación de pH, conservantes, antioxidantes, mejoradores de solubilidad y composiciones de revestimiento.

El vehículo también incluye todos los componentes de la composición de revestimiento que pueden incluir plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizadores y sustancias de deslizamiento. Las formulaciones de dosificación retardada por pulsos y/o de liberación prolongada y liberación retardada se pueden preparar como se describe en las referencias convencionales tales como "Pharmaceutical dosage form tablets", eds, Liberman et. al (Nueva York, Marcel Dekker, Inc. 1989), "Remington - The science and practice of pharmacy", 20ª edición, Lippincot Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, y "Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems", 6ª edición, Ansel et al. (Media, PA: Williams and Wilkins, 1995). Estas referencias proporcionan información sobre vehículos, materiales, equipo y proceso para la preparación de comprimidos y cápsulas y formas de liberación retardada de

comprimidos, cápsulas y gránulos.

Los ejemplos de materiales de revestimiento apropiados incluyen, pero sin limitación, polímeros de celulosa tales como ftalato y acetato de celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y succinato y acetato de hidroxipropil metilcelulosa; poli(ftalato y acetato de vinilo), polímeros de ácido acrílico y copolímeros, y resinas metacrílicas que se encuentran comercialmente disponibles con el nombre comercial EUDRAGIT® (Roth Pharma, Westerstadt, Alemania), zein, shelac y polisacáridos.

Adicionalmente, el material de revestimiento puede contener vehículos convencionales tales como plastificantes, pigmentos, colorantes, sustancias de deslizamiento, agentes de estabilización, agentes de formación de poros y tensioactivos.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables opcionales presentes en los comprimidos que contienen fármaco, perlas, gránulos o partículas incluyen, pero sin limitación, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, colorantes, estabilizadores y tensioactivos. Los diluyentes, también denominados "cargas", normalmente son necesarios para aumentar el volumen de una forma de dosificación sólida de manera que se proporcione un tamaño práctico para la compresión de los comprimidos o la formación de las perlas y los gránulos. Los diluyentes apropiados incluyen, pero sin limitación, fosfato de dicalcio dihidratado, sulfato de calcio, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, cloruro sódico, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de sílica, óxido de titanio, silicato de aluminio y magnesio y azúcar en polvo.

Los aglutinantes se usan para conferir calidades cohesivas a una formulación de dosificación sólida, y de este modo garantizar que el comprimido o la perla o gránulo permanecen intactos tras la formación de las formas de dosificación. Los materiales de aglutinante apropiados incluyen, pero sin limitación, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilén glicol, ceras, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, alginato de sodio, celulosa, incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y veegum, y polímeros sintéticos tales como ácido acrílico y copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico)/poli(ácido metacrílico) y polivinilpirrolidona.

Se usan lubricantes para facilitar la fabricación del comprimido. Los ejemplos de lubricantes apropiados incluyen, pero sin limitación, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, behenato de glicerol, polietilén glicol, talco y aceite mineral.

Los desintegrantes se usan para facilitar la desintegración de la forma de dosificación o la "ruptura" tras la administración, y generalmente incluyen, pero sin limitación, almidón, glicolato de almidón de sodio, carboximetil almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropil celulosa, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, alginina, gomas o polímeros reticulados, tales como PVP reticulado (Polyplasdone XL de GAF Chemical Corp.).

Los estabilizadores se usan para inhibir o retardar las reacciones de descomposición de fármaco que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas.

Los tensioactivos pueden ser aniónicos, catiónicos, anfóteros o agentes tensioactivos no iónicos. Los tensioactivos aniónicos apropiados incluyen, pero sin limitación, los que contienen iones de carboxilato, sulfonato y sulfato. Los ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen alquil sulfonatos de sodio, potasio y amonio de cadena larga y alquil aril sulfonatos tales como dodecilbenceno sulfonato de sodio; dialquil sulfosuccinatos de sodio, tales como dodecilbenceno sulfonato de sodio; dialquil sulfosuccinato de sodio, tales como bis-(2-etiltioxi)-sulfosuccinato de sodio; y sulfatos de alquilo tales como lauril sulfato de sodio. Los tensioactivos catiónicos incluyen, pero sin limitación, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de dimetilbencil estearil amonio, polioxietileno y amina de coco. Los ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilén glicol, miristato de propilén glicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, poligliceril-4-oleato, acilato de sorbitán, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400, poli(monolaurato de oxietileno), polisorbato, poli(octilfeniléter de oxietileno), cetil éter de PEG-1000, poli(tridecil éter de oxietileno), poli(butil éter de propilén glicol), Poloxamer® 401, estearoil monoisopropanolamida y poli(sebo amida hidrogenada de oxietileno). Los ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil-beta-alanina, N-lauril-beta-iminodipropionato de sodio, miristoanfoacetato, lauril betaína y lauril sulfobetaina.

Si se desea, los comprimidos, perlas, gránulos o partículas también pueden contener una cantidad menor de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes emulsionantes o humectantes, colorantes, agentes tamponadores de pH o conservantes.

La concentración del(de los) compuesto(s) con respecto a vehículo y/o otras sustancias puede variar de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 100 % en peso (porcentaje en peso). Para uso oral, la formulación farmacéutica generalmente contiene de aproximadamente un 5 a aproximadamente un 100 % en peso del material activo. Para otros usos, la formulación farmacéutica generalmente tiene de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 50 % en peso del material activo.

Las composiciones descritas en la presente memoria pueden ser una formulación de liberación controlada o modificada. Los ejemplos de formas de dosificación de liberación controlada incluyen formas de dosificación de liberación prolongada, formas de dosificación de liberación retardada, formas de dosificación de liberación por pulsos y sus combinaciones.

Las formulaciones de liberación prolongada generalmente se preparan como sistemas osmolíticos o de difusión, por ejemplo, como se describe en "Remington - The science and practice of pharmacy" (20ª edición, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000). Un sistema de difusión normalmente consiste en dos tipos de dispositivos, un recipiente y una matriz, y se conoce bien y se describen en la técnica. Los dispositivos de matriz generalmente se preparan por medio de compresión del fármaco con un vehículo polimérico de disolución lenta para dar lugar a una forma de comprimido. Los tres tipos principales de materiales usados en la preparación de dispositivos de matriz son plásticos insolubles, polímeros hidrófilos y compuestos grasos. Las matrices plásticas incluyen, pero sin limitación, acrilato de metilo-metacrilato de metilo, poli(cloruro de vinilo) y polietileno. Los polímeros hidrófilos incluyen, pero sin limitación, polímeros celulósicos tales como metil y etil celulosa, hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y Carbopol® 934, poli(óxidos de etileno) y sus mezclas. Los compuestos grasos incluyen, pero sin limitación, diversas ceras tales como cera de carnaúba y triestearato de glicerilo y sustancias de tipo céreo que incluyen aceite de ricino hidrogenado o aceite vegetal hidrogenado, o sus mezclas.

En determinadas realizaciones preferidas, el material plástico es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, pero sin limitación, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, poli(ácido acrílico), poli(ácido metacrílico), copolímero de alquilamina de ácido metacrílico, poli(metacrilato de metilo), poli(ácido metacrílico)(anhídrido), polimetacrilato, poliacrilamida, poli(anhídrido de ácido metacrílico) y copolímeros de metacrilato de glicidilo.

En determinadas realizaciones preferidas, el polímero acrílico está formado por uno o más de copolímeros de metacrilato de amonio. Los copolímeros de metacrilato de amonio se conocen bien en la técnica, y se describen en NF XVII como copolímeros completamente polimerizados de ésteres de ácido acrílico y metacrílico con un bajo contenido de grupos amonio cuaternario.

En una realización preferida, el polímero acrílico es una laca de resina acrílica tal como la que se encuentra comercialmente disponible en Rohm Pharma con el nombre comercial Eudragit®. En realización preferidas adicionales, el polímero acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica comercialmente disponibles en Rohm Pharma con los nombres comerciales de Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D, respectivamente. Eudragit® RL30D y Eudragit® RS30D son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con bajo contenido en grupos amonio cuaternario, siendo la relación molar de grupos amonio con respecto a los ésteres (met)acrílicos neutros restantes de 1:20 en Eudragit® RL30D y de 1:40 en Eudragit® RS30D. El peso molecular medio es de aproximadamente 150.000. También se prefieren Eudragit® S-100 y Eudragit® L-100. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) hacen referencia a propiedades de permeabilidad de estos agentes. Las mezclas de Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en los fluidos digestivos. No obstante, los sistemas de nanopartículas formados para incluir los mismos son aptos para hinchamiento y permeables en soluciones acuosas y los fluidos digestivos.

Los polímeros descritos anteriormente tales como Eudragit® RL/RS puede mezclarse juntos en cualquier proporción deseada con el fin de obtener finalmente una formulación de liberación retardada que tenga un perfil de disolución deseable. Los sistemas deseables de multipartículas de liberación retardada se pueden obtener, por ejemplo, a partir de 100 % de Eudragit® RL, 50 % de Eudragit® RL y 50 % de Eudragit® RS y 10 % de Eudragit® RL y 90 % de Eudragit® RS. El experto en la técnica reconocerá que también se pueden usar otros polímeros acrílicos, tales como, por ejemplo, Eudragit® L.

Alternativamente, las formulaciones de liberación retardada se pueden preparar usando sistemas osmóticos o mediante la aplicación de un revestimiento semipermeable a la forma de dosificación. En el último caso, el perfil de liberación de fármaco deseado se puede lograr mediante combinación de materiales de revestimiento de baja permeabilidad y de alta permeabilidad en la proporción apropiada.

Los dispositivos con diferentes mecanismos de liberación de fármaco descritos anteriormente se pueden combinar en una forma de dosificación final que comprende unidades individuales o múltiples. Los ejemplos de unidades múltiples incluyen, pero sin limitación, comprimidos de multicapa y cápsulas que contiene comprimidos, perlas o gránulos. Se puede añadir una parte de liberación inmediata al sistema de liberación prolongada por medio de la aplicación de una capa de liberación inmediata en la parte superior del núcleo de liberación prolongada usando un revestimiento o un proceso de compresión o en un sistema unitario múltiple tal como una cápsula que contiene perlas de liberación inmediata y prolongada.

Los comprimidos de liberación prolongada que contienen polímeros hidrófilos se preparan por medio de técnicas que se conocen comúnmente en la técnica tal como compresión directa, granulación en húmedo o granulación en seco.

Sus formulaciones normalmente incorporan polímeros, diluyentes, aglutinantes y lubricantes así como también un principio activo farmacéutico. Los diluyentes normales incluyen sustancias inertes en forma de polvo tales como almidones, celulosa en forma de polvo, especialmente celulosa cristalina y microcristalina, azúcares tales como fructosa, manitol y sacarosa, harinas de grano y polvos comestibles similares. Los diluyentes normales incluyen, por ejemplo, diversos tipos de almidón, lactosa, manitol, caolín, fosfato de calcio o sulfato, sales inorgánicas tales como cloruro sódico y azúcar en forma de polvo. Los derivados de celulosa en forma de polvo también resultan útiles. Los aglutinantes de comprimido normales incluyen sustancias tales como almidón, gelatina y azúcares tales como lactosa, fructosa y glucosa. Las gomas naturales y sintéticas, incluyendo goma arábica, alginatos, metilcelulosa y polivinilpirrolidona también se pueden usar. Polietilenglicol, polímeros hidrófilos, etilcelulosa y ceras también sirven como aglutinantes. Un lubricante es necesario en una formulación de comprimido para evitar que el comprimido y los mecanismos de perforación se peguen al troquel. El lubricante se escoge entre sólidos resbaladizos tales como talco, magnesio y estearato de calcio, ácido esteárico y aceites vegetales hidrogenados.

Los comprimidos de liberación prolongada que contienen materiales céreos se preparan generalmente usando métodos conocidos en la técnica tales como un método de mezcla directa, un método de congelación gel y un método de dispersión acuosa. En el método de congelación, el fármaco se mezcla con un material céreo y bien se congela por pulverización o bien se congela y se tamiza y se procesa.

Las formulaciones de liberación retardada se crean por medio de revestimiento de una forma de dosificación sólida con una película polimérica, que es insoluble en el entorno ácido del estómago, y soluble en el entorno neutro del intestino delgado.

Las unidades de dosificación de liberación retardada se pueden preparar, por ejemplo, por medio de revestimiento de un fármaco o una composición que contiene fármaco con un material de revestimiento seleccionado. La composición que contiene fármaco puede ser, por ejemplo, un comprimido para la incorporación en una cápsula, un comprimido para su uso como núcleo interno en una forma de dosificación de "núcleo revestido", o una pluralidad de perlas que contienen fármaco, partículas o gránulos, para la incorporación en cualquier comprimido o cápsula. Los materiales de revestimiento preferidos incluyen polímeros degradables por vía enzimática y/o gradualmente solubles en agua, gradualmente hidrolizables y bioerosionables, y pueden ser polímeros "entéricos" convencionales. Los polímeros entéricos, como se aprecia por parte de los expertos en la técnica, se vuelven solubles en un entorno de pH elevado del tracto gastrointestinal o se erosionan lentamente a medida que las formas de dosificación pasan a través del tracto gastrointestinal, al tiempo que los polímeros degradables por vía enzimática se degradan por parte de las enzimas bacterianas presentes en el tracto gastrointestinal inferior, en particular en el colon. Los materiales de revestimiento apropiados para llevar a cabo la liberación retardada incluyen, pero sin limitación, polímeros celulósicos, polímeros tales como hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, acetato de celulosa, ftalato de celulosa, trimelitato y acetato de celulosa y carboximetilcelulosa de sodio; polímeros de ácido acrílico y copolímeros, preferentemente formados por ácido acrílico, ácido metacrílico, acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo, y otras resinas metacrílicas que se encuentran comercialmente disponibles con el nombre comercial de Eudragit® (Rohm Pharma; Westerstadt, Alemania), incluyendo Eudragit® L30D-55 y L100-55 (soluble pH 5,5 y superior), Eudragit® L-100 (soluble a pH 6,0 y superior), Eudragit® S (soluble a pH 7,0 y superior, como resultado de un grado de esterificación elevado) y Eudragits® NE, RL y RS (polímeros insolubles en agua que tienen diferentes grados de permeabilidad y capacidad de expansión); polímeros vinílicos y copolímeros tales como polivinil pirrolidona, acetato de vinilo, ftalato de vinilacetato, copolímero de ácido crotonico de vinilacetato, y copolímero de acetato de vinilo-etileno; polímeros degradables por vía enzimática tales como polímeros azo, pectina, quitosano, amilosa y goma guar; zein y shelac. También se pueden usar las combinaciones de materiales de revestimiento diferentes. También se pueden aplicar revestimientos de multi-capa que usan polímeros diferentes.

Los pesos de revestimientos preferidos para materiales de revestimiento particulares se pueden determinar fácilmente por parte de los expertos en la técnica mediante evaluación de los perfiles individuales de liberación para comprimidos, perlas y gránulos preparados con diferentes cantidades de diversos materiales de revestimiento. Es la combinación de materiales, métodos y forma de aplicación los que producen las características deseadas de liberación, que se pueden determinar únicamente a partir de estudios clínicos.

La composición de revestimiento puede incluir aditivos convencionales, tales como plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizadores, sustancias de deslizamiento, etc. Un plastificante normalmente está presente para reducir la fragilidad del revestimiento, y generalmente representa de aproximadamente un 10 % en peso a un 50 % en peso, con respecto al peso del polímero. Los ejemplos de plastificantes normales incluyen polietilén glicol, propilén glicol, triacetina, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetilo y trietilo, aceite de ricino y monoglicéridos acetilados. Un agente estabilizador se usa preferentemente para estabilizar las partículas de la dispersión. Los agentes estabilizadores normales son emulsionantes no iónicos tales como ésteres de sorbitán, polisorbato y polivinilpirrolidona. Las sustancias de deslizamiento se recomiendan para reducir los efectos de adhesión durante la formación de película y el secado, y generalmente representan de aproximadamente un 25 % en peso a un 100 % en peso, del peso del polímero en la solución de revestimiento. Una sustancia de deslizamiento eficaz es talco. Otras sustancias de

deslizamiento tales como estearato de magnesio y monoestearatos de glicerol también se pueden usar. También se pueden usar pigmentos tales como dióxido de titanio. También se pueden añadir pequeñas cantidades de un agente anti-formación de espuma, tal como una silicona (por ejemplo, dimeticona).

La formulación puede proporcionar una administración por pulsos de uno o más compuestos. Por "pulsos" se entiende que se liberan una pluralidad de dosis de fármaco en intervalos de tiempo separados. Generalmente, tras la ingestión de la forma de dosificación, la liberación de la dosis inicial es sustancialmente inmediata, es decir, el primer "pulso" de liberación de fármaco tiene lugar en aproximadamente una hora a partir de la ingestión. El pulso inicial viene seguido de un primer intervalo de tiempo (tiempo de retardo) durante el cual se libera poco o nada de fármaco a partir de la forma de dosificación, después de lo cual se libera una segunda dosis. Similarmente, se puede diseñar un segundo intervalo de liberación prácticamente libre de fármaco entre el segundo y tercer pulso de liberación de fármaco. La duración del intervalo de tiempo de liberación prácticamente libre de fármaco varía dependiendo del diseño de la forma de dosificación, por ejemplo, un perfil de dosificación de dos veces al día, un perfil de dosificación de tres veces al día, etc. Para las formas de dosificación que proporcionan un perfil de dosificación de dos veces al día, el intervalo de liberación prácticamente libre de fármaco tiene una duración de aproximadamente 3 horas a 14 horas entre la primera y la segunda dosis. Para las formas de dosificación que proporcionan un perfil diario de tres veces, el intervalo de liberación prácticamente libre de fármaco tiene una duración de aproximadamente 2 horas a 8 horas entre cada una de las tres dosis.

En una realización, el perfil de liberación por pulsos se logra con formas de dosificación que son cápsulas cerradas y preferentemente selladas que albergan al menos dos "unidades de dosificación" que contienen fármaco, en las que cada unidad de dosificación dentro de la cápsula proporciona un perfil de liberación de fármaco diferente. El control de la(s) unidad(es) de liberación retardada se logra por medio de un revestimiento polimérico de liberación controlada en la unidad de dosificación, o mediante la incorporación del principio activo en una matriz polimérica de liberación controlada. Cada unidad de dosificación puede comprender un comprimido moldeado o sometido a compresión, en el que cada comprimido dentro de la cápsula proporciona un perfil diferente de liberación de fármaco. Para las formas de dosificación que imitan un perfil de dosificación de dos veces al día, un primer comprimido libera fármaco de forma sustancialmente inmediata tras la ingestión de la forma de dosificación, mientras que un segundo comprimido libera fármaco aproximadamente de 3 horas a menos de 14 horas tras la ingestión de la forma de dosificación. Para las formas de dosificación que imitan un perfil de dosificación de tres veces al día, un primer comprimido libera fármaco de forma sustancialmente inmediata tras la ingestión de la forma de dosificación, un segundo comprimido libera fármaco aproximadamente de 3 horas a menos de 10 horas tras la ingestión de la forma de dosificación, y el tercer comprimido libera fármaco al menos de 5 horas a aproximadamente 18 horas tras la ingestión de la forma de dosificación. Es posible que la forma de dosificación incluya más de tres comprimidos. Aunque la forma de dosificación generalmente no incluye más de un tercer comprimido, se pueden utilizar las formas de dosificación que albergan más de tres comprimidos.

Alternativamente, cada unidad de dosificación de la cápsula puede comprender una pluralidad de perlas que contienen fármaco, gránulos o partículas. Como se sabe en la técnica, las "perlas" que contienen fármaco hacen referencia a perlas formadas con fármaco y uno o más excipientes o polímeros. Las perlas que contienen fármaco se pueden producir por medio de la aplicación de fármaco a un soporte inerte, por ejemplo, perlas de azúcar inerte revestidas con fármaco o mediante la creación de un "núcleo" que comprende tanto fármaco como uno o más excipientes. También como es sabido, los "gránulos" y las "partículas" que contienen fármaco comprenden partículas de fármaco que pueden o no incluir uno o más excipientes adicionales o polímeros. Al contrario que las perlas que contienen fármaco, los gránulos y las partículas no contienen un soporte inerte. Los gránulos generalmente comprenden partículas de fármaco y requieren un procesamiento adicional. Generalmente, las partículas son más pequeñas que los gránulos, y no se procesan de forma adicional. Aunque las perlas, los gránulos y las partículas se pueden formular para proporcionar una liberación inmediata, generalmente se emplean las perlas y los gránulos para proporcionar una liberación retardada.

En una realización, el compuesto se formula para administración tópica. Las formas de dosificación tópica apropiadas incluyen lociones, cremas, ungüentos y geles. Un "gel" es un sistema semisólido que contiene una dispersión del principio activo, es decir, un inhibidor de Nox, en un vehículo líquido que se vuelve semisólido por medio de la acción de un agente de espesado o material polimérico disuelto o suspendido en el vehículo líquido. El líquido puede incluir un componente lipófilo, un componente acuoso o ambos. Algunas emulsiones pueden ser geles o, por el contrario, pueden incluir un componente de gel. Algunos geles, no obstante, no son emulsiones ya que no contienen una mezcla homogeneizada de componentes inmiscibles. Los métodos de preparación de lociones, cremas, ungüentos y geles se conocen bien en la técnica.

Los compuestos descritos en la presente memoria se pueden administrar de forma adyuvante con otros compuestos activos. Estos compuestos incluyen, pero sin limitación, analgésicos, fármacos anti-inflamatorios, antipiréticos, antidepresivos, antiepilépticos, antihistaminas, fármacos antimigraña, antimuscarínicos, ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, antisicóticos, broncodilatadores, fármacos anti-asma, fármacos cardiovasculares, corticoesteroides, dopaminérgicos, electrolitos, fármacos gastro-intestinales, relajantes musculares, agentes nutricionales, vitaminas, parasimpatomiméticos, estimulantes, anorexígenos y anti-narcolépticos. "Administración de forma adyuvante", tal y como se usa en la presente memoria, significa que los compuestos se pueden administrar en la misma forma de

dosificación o en formas de dosificación por separado con uno o más de otros principios activos.

El(los) principio(s) activo(s) se puede formular para liberación inmediata, liberación controlada o sus combinaciones.

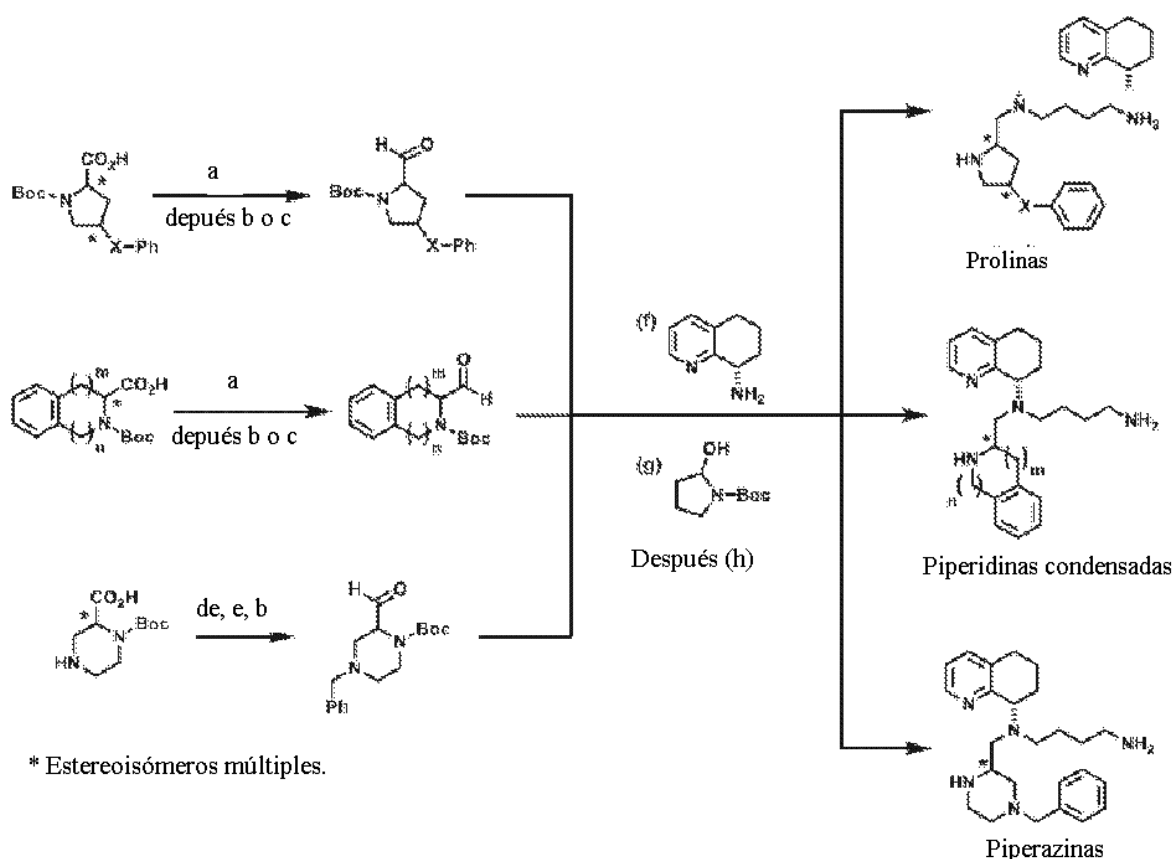
5 Sección experimental

Métodos:

10 Generalmente, los compuestos se pueden sintetizar de acuerdo con el Esquema I siguiente. Se pueden sintetizar tres series, las serie de prolina, la serie de piperazina y la serie de tetrahydroquinolina usando este esquema. Una serie de bloque de formación de amino ácidos está sujeta a una serie de aminaciones reductivas para conectar las cadenas laterales, con S-tetrahydroquinolina y precursores de butil amina sintetizados de acuerdo con los métodos existentes.

15 Los ejemplos que no quedan abarcados por el alcance de las reivindicaciones no forman parte de la invención.

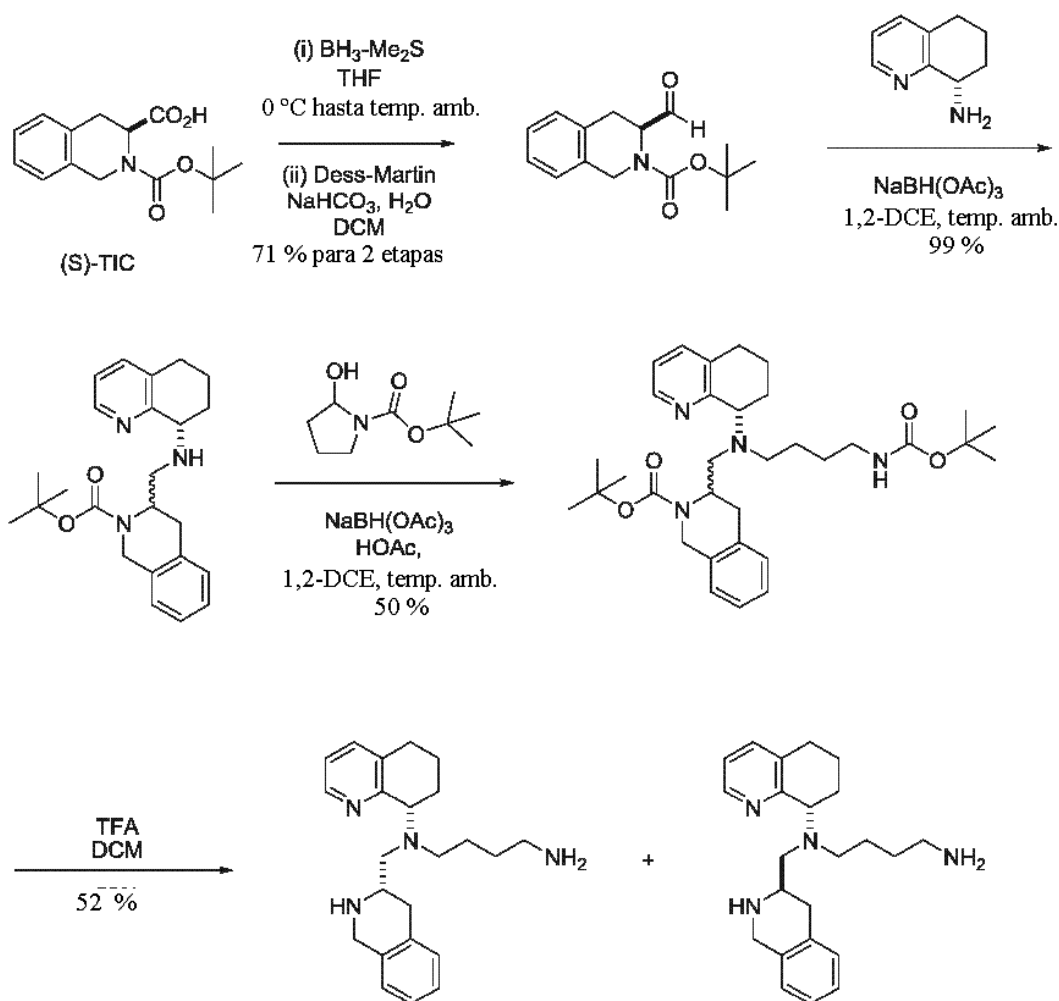
Esquema 1. Esquema general para la Síntesis de Agonistas de CXCR4



20 Reactivos: (a) $\text{BH}_3\text{-Me}_2\text{S}$, THF; (b) Dess-Martin Periodinano, DCM; (c) $(\text{COCl})_2$, DMSO, DCM, NEt_3 ; (d) PhCH_2Br , K_2CO_3 , DMF, (e) NaBH_4 , CaCl_2 , EtOH/THF; (f) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, 1,2-DCE; (b) $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, AcOH, DCM; (h) TFA, DCM.

25 Ejemplo 1 $[\text{N}^1-(((\text{S})\text{-}1,2,3,4\text{-tetrahydroisoquinolin-}3\text{-il)metil})\text{-N}^1-(((\text{S})\text{-}5,6,7,8\text{-tetrahydroquinolin-}8\text{-il)butan-}1,4\text{-diamina}]$ y ejemplo 2 $[\text{N}^1-(((\text{R})\text{-}1,2,3,4\text{-tetrahydroisoquinolin-}3\text{-il)metil})\text{-N}^1-(((\text{S})\text{-}5,6,7,8\text{-tetrahydroquinolin-}8\text{-il)butan-}1,4\text{-diamina}]$

La síntesis de estos ejemplos se llevó a cabo de acuerdo con el esquema (Esquema A) que se proporciona en la presente memoria.



Esquema A

Ejemplo 1

Ejemplo 2

Datos físicos: Ejemplo 2: tiempo de retención de HPLC = 5,7 minutos; MS: 365 ($\text{M}+\text{H}^+$). Ejemplo 1. Tiempo de retención de HPLC = 6,0 minutos; MS: 365 ($\text{M}+\text{H}^+$).

5

Procedimientos para los compuestos preparados en el Esquema A.

10

Etapla (i). Preparación de 3-(hidroximetil)-3,4-dihidroisoquinol-2(1H)-carboxilato de (S)-terc-butilo. A 505 mg de ácido (S)-2-(terc-butoxicarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-carboxílico (1,82 mmoles) disueltos en 10 ml de tetrahidrofurano a 0 °C se añadieron 3,5 ml de una solución de $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ en tetrahidrofurano (2 M, 7 mmoles) durante un período de 10 minutos. Se agitó la reacción durante la noche con calentamiento gradual hasta temperatura ambiente. Se inactivó la mezcla con metanol, y después se añadió una solución de NaOH (ac.) 1 N. Se extrajo la reacción con éter etílico y se lavó con soluciones de NaOH (ac.) 1 N y NaCl (ac.). Se extrajeron las fases acuosas una segunda vez, y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre sulfato de magnesio. La filtración y retirada de disolvente proporcionó 475 mg de un aceite amarillo claro.

15

20

Etapla (ii). Preparación de 3-formil-3,4-dihidroisoquinol-2(1H)-carboxilato de (S)-terc-butilo. El material bruto de la etapa (i) se disolvió en 20 ml de diclorometano. A continuación, se añadieron 1,5 g de periodinano de Dess-Martin y 1 g de NaHCO_3 (s), junto con 10 gotas de H_2O . Se agitó la reacción durante la noche a temperatura ambiente. Se filtró la reacción sobre celite con diclorometano adicional. Se retiró el disolvente y se diluyó el residuo con éter etílico. Se lavó la fase orgánica con soluciones de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (ac.) y Na_2CO_3 (ac.). Se extrajeron las fases acuosas una segunda vez y se combinaron las fases orgánicas y se secaron sobre Na_2SO_4 (s). La filtración y la retirada de disolvente seguidas de cromatografía en columna (3:1 hexanos:acetato de etilo) proporcionaron 408 mg de un aceite amarillo claro tras la retirada de disolvente.

25

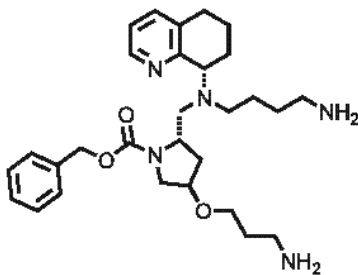
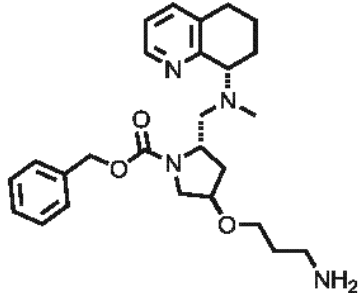
Etapla (iii). Preparación de 3-((5,6,7,8-tetrahidroquinolin-8-ilamino)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (S)-terc-butilo. A una solución de 348 mg de (S)-terc-butyl-3-formil-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato

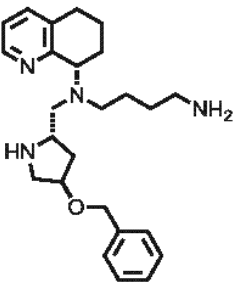
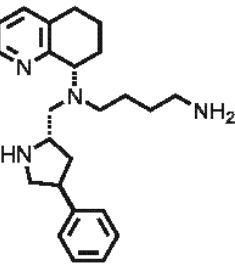
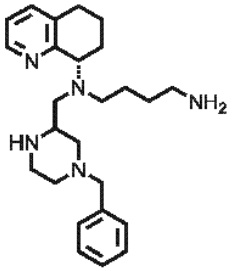
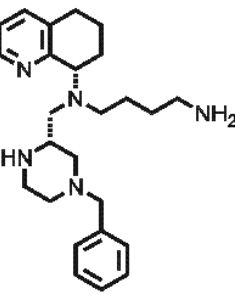
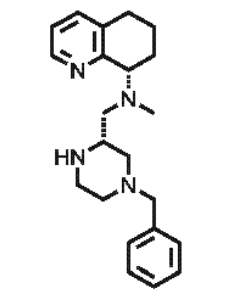
(1,47 mmoles) y 435 mg de (S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-amina en 10 ml de 1,2-dicloroetano se añadieron 410 mg de NaBH(OAc)₃. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante la noche. Se extrajo la reacción con diclorometano y se lavó con Na₂CO₃ (ac.). Se separaron los orgánicos y se secó sobre Na₂SO₄ (s). La filtración, retirada de disolvente y cromatografía en columna (diclorometano:metanol - 90:10) proporcionaron

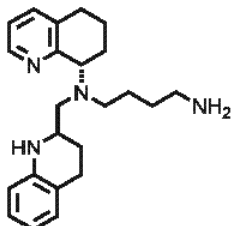
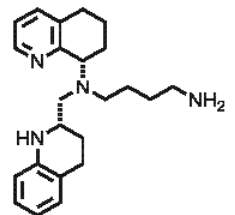
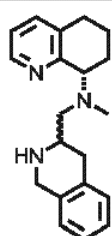
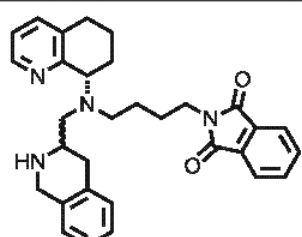
5 578 mg de un aceite viscoso marrón.
Etapa (iv). Preparación de 3-(((4-terc-butoxicarbonilamino)butil)(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (S)-terc-butilo. A una solución de 578 mg de 3-((5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-ilamino)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (S)-terc-butilo y 394 mg de 2-hidroxipirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo en 10 ml de 1,2-dicloroetano se añadieron 1,0 ml de ácido acético glacial y 640 mg de NaBH(OAc)₃. Se agitó la reacción a temperatura ambiente durante 20 horas. Se extrajo la reacción con diclorometano y se lavó con Na₂CO₃ (ac.). Se secaron las fases orgánicas sobre Na₂SO₄ (s). La filtración, retirada de disolvente y cromatografía en columna (gradiente de hexanos/acetato de etilo) proporcionaron

10 419 mg de un aceite viscoso marrón.
Etapa (v). Preparación de Ejemplo 1 [N¹-(((S)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina] y ejemplo 2 [N¹-(((R)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-3-il)metil)-N¹-((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina]. A una solución de 419 mg de 3-(((4-terc-butoxicarbonilamino)butil)(5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino)metil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carboxilato de (S)-terc-butilo disuelto en 5 ml de diclorometano se añadieron 2 ml de ácido trifluoroacético. La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Se inactivó la reacción con una solución de NaOH (ac.) y se extrajo con diclorometano. Las capas orgánicas se separaron y se secaron sobre Na₂SO₄ (s). La filtración y la retirada de disolvente seguidas de cromatografía en columna (diclorometano:metanol: NH₄OH - 80:20:2) proporcionaron

20 52 mg del Ejemplo 2 (tiempo de retención de HPLC = 5,7 minutos; MS: 365 (M+H⁺)), y 88 mg del Ejemplo 1 (tiempo de retención de HPLC = 6,0 minutos; MS: 365 (M+H⁺)).
25 Siguiendo procedimientos similares sustituyendo en el correspondiente aldehído, se sintetizaron los siguientes compuestos:

Compuesto	Datos de Espectroscopia de Masas
	510 (M+H ⁺)
	453 (M+H ⁺)

Compuesto	Datos de Espectroscopia de Masas
	409 (M+H ⁺)
	379 (M+H ⁺)
	408 (M+H ⁺)
	408 (M+H ⁺)
	351 (M+H ⁺)

Compuesto	Datos de Espectroscopia de Masas
	365 (M+H ⁺)
	365 (M+H ⁺)
	308 (M+H ⁺)
	495 (M+H ⁺)

Ejemplo 2. Procedimiento de Ensayo MAGI-CXCR4 VIH-1 IIIB

- 5 Preparación Celular. Se hicieron pasar células MAGI-CXCR4 (obtenidas a partir de NIH AIDS Research and Reference Reagent Program) a matraces T-75 antes de su uso en el ensayo antivírico. Las células MAGI-CXCR4 procedían de células HeLa-CD4-LTR-β-gal. Se células se sometieron a estudio técnico para expresar niveles elevados de CD4 y CCR5 y contenían una copia del promotor VIH-1 LTR que conducía la expresión del gen β-galactosidasa tras la transactivación de VIH-1 Tat. Un día antes del ensayo, se colocaron las células en placas a 1,0 x 10⁴ por pocillo y se incubó a 37 °C durante la noche. Se llevó a cabo la cuantificación de células totales y la viabilidad usando un hemacitómetro y exclusión de azul de tripano. La viabilidad celular es mayor que un 95 % para las células a usar en el ensayo.

- 15 Preparación de Virus. El virus usado para estos ensayos es la cepa vírica CCR5-tropical VIH-1_{IIIB} (cepa CXCR4-tropical VIH-1_{NL4-3} también se encuentra disponible para su uso). Este virus se obtuvo a partir de NIH AIDS Research and Reference Reagent Program y se cultivó en co-cultivos Ghost Hi5/MAGI-CXC4 para la producción de agrupaciones de virus de reserva. Para cada ensayo, se retira una alícuota del virus sometida a pre-valoración a partir de un congelador (-80 °C) y se permite la descongelación lenta hasta temperatura ambiente en una cabina de seguridad biológica. Se re-suspende el virus y se diluye en un medio de cultivo tisular de manera que la cantidad de virus añadida en cada pocillo en un volumen de 50 μl sea de aproximadamente diez TCID₅₀/pocillo (≈ 0,1 TCID₅₀/pocillo).

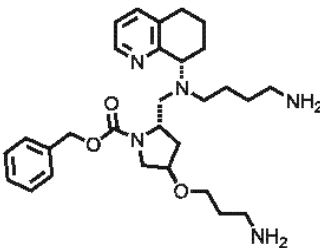
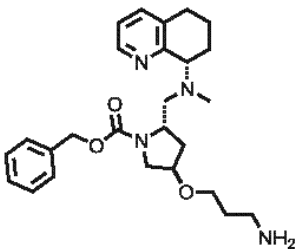
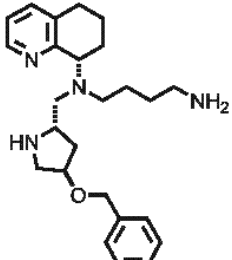
- 25 Configuración de Ensayo. Se evaluaron los compuestos a una o dos concentraciones (por ejemplo, para detección inicial) o en respuesta de dosis a seis concentraciones (pocillos por triplicado/concentración). En el día de la configuración del ensayo, se prepararon diluciones del compuesto a dos veces (2X) las concentraciones finales requeridas. El medio usado para la colocación de las células en placas el día antes de la configuración de ensayo ese aspira a partir de las placas y se sustituye por 50 μl de 2X compuestos, seguido de la adición de 50 μl de virus,

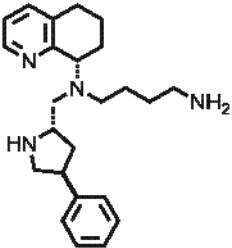
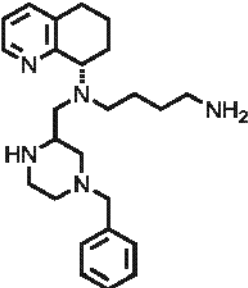
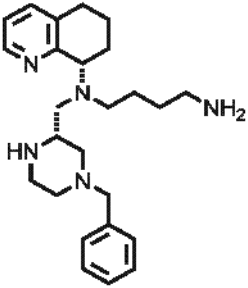
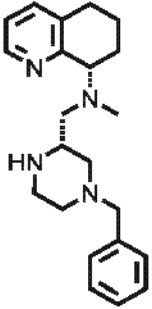
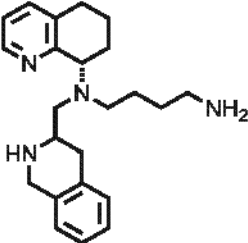
que diluye los compuestos hasta las concentraciones finales 1X. Se incluyen pocillos de control de células (únicamente células) y pocillos de control de virus (células más virus) en cada placa de ensayo. Se preparan placas de ensayo no infectadas idénticas (virus sustituido por medio) para el ensayo de citotoxicidad paralelo. Los cultivos se someten a incubación durante 48 horas o 6 días (dependiendo del compuesto o los requisitos del cliente), después de lo cual se mide la eficacia antivírica como la inhibición de la expresión del indicador de β -galactosidasa y se controla la citotoxicidad por medio de tinción de MTS.

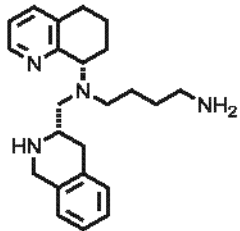
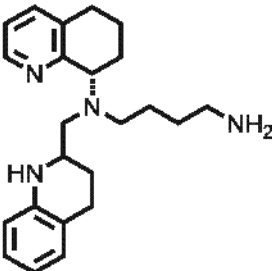
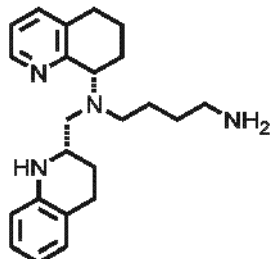
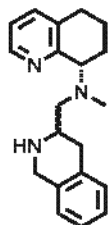
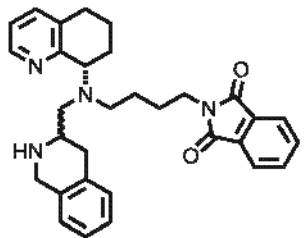
Se usa un punto final quimioluminiscente para determinar el alcance de la expresión de β -galactosidasa como una medida de la infección por VIH-1 de las células. Una vez que se ha logrado VIH-1 y que ha penetrado en las células MAGI-CXCR4, VIH-1 Tat produce la transactivación de la enzima β -galactosidasa que depende de LTR para expresar niveles de β -galactosidasa más elevados de lo normal. De este modo, existe una relación directa entre el nivel de infección de VIH-1 y el nivel de β -galactosidasa detectado en las células. Transcurridas 48 horas desde la infección, se aspiran las placas y se añade PBS a cada pocillo. Después se añade reactivo Gal-screen (Tropix, Bedford, MA) según las instrucciones del fabricante para la detección quimioluminiscente de la actividad de β -galactosidasa y se incubó a temperatura ambiente durante 90 minutos. La señal quimioluminiscente resultante se leyó usando un lector de luminiscencia Microbeta Trilux (PerkinElmer/Wallac).

A la conclusión del ensayo, se tiñeron las placas de ensayo de citotoxicidad con el colorante MTS basado en tetrazolio soluble (CellTiter Reagent, Promega) para determinar la viabilidad celular y cuantifica la toxicidad del compuesto. MTS se metaboliza por medio de las enzimas mitocondriales de células metabólicamente activas para dar lugar a un producto de formazano soluble, permitiendo el análisis cuantitativo rápido de la viabilidad celular y la citotoxicidad del compuesto. La MTS es una solución estable que no requiere preparación antes de uso. A la conclusión del ensayo, se añaden 15 μ l de reactivo de MTS por pocillo. Después, se incuban las placas de microvaloración 1,5-2 horas a 37 °C; se eligió el nivel de incubación en base a los tiempos determinados empíricamente para la reducción óptima de colorante. Las placas se leen espectrofotométricamente a 490/650 nm con un lector de placas Molecular Devices Vmax. Se calculan el porcentaje de inhibición de la replicación de virus y el porcentaje de viabilidad celular a cada concentración usando un programa de ordenador doméstico.

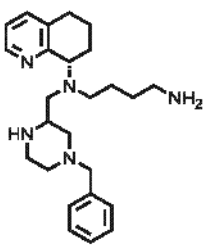
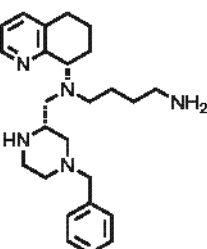
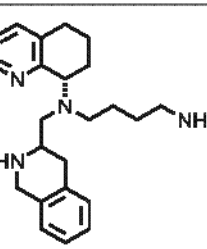
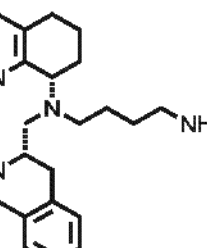
Los resultados obtenidos en el ensayo para los compuestos de la presente divulgación se listan a continuación.

Compuesto	% de inhibición MAGI VIH IIIB a 1 μ M o IC_{50}
	0 % a 1 cM
	0 % a 1 cM
	0 % a 1 cM

Compuesto	% de inhibición MAGI VIH IIIB a 1 uM o IC ₅₀
	20 % a 1 uM
	30 nM 92 % a 1 uM
	150 nM 95 % a 1 uM
	41 % a 1 uM
	5 nM 94 % a 1 uM (isómero-S)

Compuesto	% de inhibición MAGI VIH IIIB a 1 uM o IC ₅₀
	60 nM 96 % a 1 uM (isómero-R)
	42 % a 1 uM
	31 % a 1 uM
	30 % a 1 uM
	25 % a 1 uM

El ensayo posterior para determinar las concentraciones de inhibidor y la toxicidad se llevó a cabo con compuestos 4, 5, 8 y 9 y los resultados se presentan a continuación. Se presentan los valores de IC₅₀ e IC₉₀, así como también los valores de TC₅₀ y el índice terapéutico. Se conocen ADM3100 y el inhibidor CCR5 TAK779 como controles.

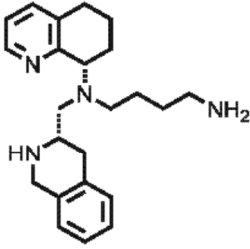
	Compuesto	VIH IC ₅₀ (uM)	VIH' IC ₉₀ (uM)	TC ₅₀ (uM)	T.I. (TC ₅₀ /IC ₅₀)
9		0,03	0,44	> 10	> 333
8		0,15	0,72	> 10	> 67
5		0,06	0,56	> 10	> 5000
4		0,005	0,05	> 10	> 170
	AMD3100	0,002	0,007	>10	>5000
	TAK779	>10	>10	>10	N/A

5

Ejemplo 3. Ensayos sdf-1 y de Células Mononucleares de Sangre Periférica

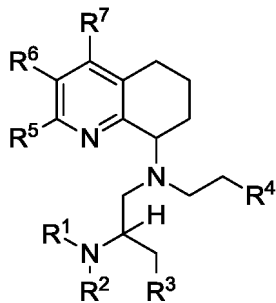
Para someter a ensayo la eficacia de los compuestos seleccionados, se llevan a cabo ensayos de células mononucleares periféricas. Se infectan las células durante 6 días con virus VIH IIIB vivo y células PBM y se opera en paralelo para someter a ensayo la citotoxicidad, con y sin los agentes seleccionados. Se determinó la eficacia de los compuestos como antagonistas del ligando sdf-1 frente a los receptores CXCR4 en ensayos de desplazamiento de sdf-1 marcado con I¹²⁵ a partir de células CEM que expresan CXCR4. Se opera AMD3100, Maraviroc (un antagonista de CCR5) y AZT (un inhibidor de transcriptasa inversa) como control convencional. Los resultados del compuesto 4 se presentan a continuación.

15

	Compuesto	PBMC-VIH IC ₅₀ (uM)	PBMC-VIH IC ₉₀ (uM)	PBMC-TC ₅₀ (uM)	T.I. (TC ₅₀ /IC ₅₀)	¹²⁵ Sdsf-1 Unión IC ₅₀ (uM)
4		0,035	0,244	>10 (47)	>1000	0,3
	AMD3100	0,032	0,134	>5	>150	0,454
	Maraviroc	>2	>2	>2	NA	NA
	AZT	0,004	0,07	>1	>240	NA

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que comprende la fórmula IB,



fórmula IB,

o una de sus sales, en la que

R^1 es hidrógeno,

R^2 y R^3 junto con los átomos a los cuales se unen para formar un carbociclilo o heterociclilo, en el que el carbociclilo o heterociclilo están opcionalmente sustituidos con uno o más, iguales o diferentes, de R^{10} ;

R^4 es hidrógeno, alquilo, halógeno, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, aminoalquilo, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en la que R^4 está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R^{10} ;

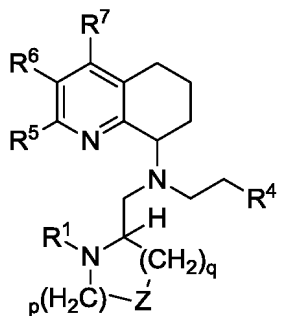
R^5 , R^6 y R^7 son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo;

R^{10} es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en la que R^{10} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R^{11} ;

R^{11} es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfinilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en la que R^{11} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R^{12} ; y

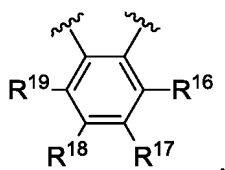
R^{12} es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que la fórmula IB es la fórmula IC,



fórmula IC,

en la que, Z es el grupo de unión $-(CH_2)_m-NR^{13}$, $-(CH_2)_m-CHR^{13}$, o



m es 0, 1 o 2;

p es 0, 1 o 2;

q es 0, 1 o 2;

5 R^{13} es hidrógeno alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino, (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en el que R^{13} está opcionalmente sustituido con uno o más, iguales o diferentes, de R^{14} ;

R^{14} es alquilo, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, amino, mercapto, formilo, carboxi, carbamoilo, alcoxi, alquiltio, alquilamino (alquil)₂amino, alquilsulfinilo, alquilsulfonilo, arilsulfonilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo, en la que R^{14} está opcionalmente sustituido por uno o más, iguales o diferentes, de R^{15} ; y

10 R^{15} es halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo; y

15 R^{16} , R^{17} , R^{18} y R^{19} son cada uno de forma individual e independiente hidrógeno, halógeno, nitro, ciano, hidroxilo, trifluorometoxi, trifluorometilo, amino, formilo, carboxi, carbamoilo, mercapto, sulfamoilo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, acetilo, acetoxi, metilamino, etilamino, dimetilamino, dietilamino, N-metil-N-etilamino, acetilamino, N-metilcarbamoilo, N-etilcarbamoilo, N,N-dimetilcarbamoilo, N,N-dietilcarbamoilo, N-metil-N-etilcarbamoilo, metiltio, etiltio, metilsulfinilo, etilsulfinilo, mesilo, etilsulfonilo, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, N-metilsulfamoilo, N-etilsulfamoilo, N,N-dimetilsulfamoilo, N,N-dietilsulfamoilo, N-metil-N-etilsulfamoilo, carbociclilo, arilo o heterociclilo.

25 3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^4 es $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$ opcionalmente sustituido por uno o más, iguales o diferentes, de R^{10} .

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^5 , R^6 , y R^7 son hidrógeno, halógeno, alquilo o alcoxi.

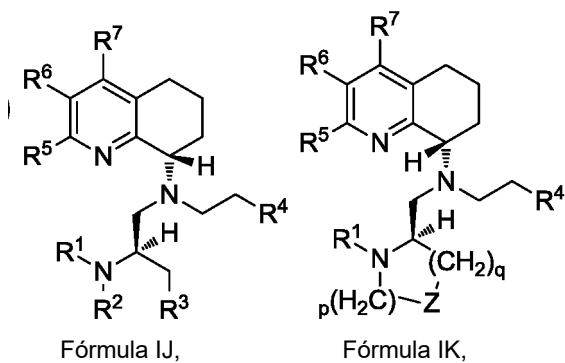
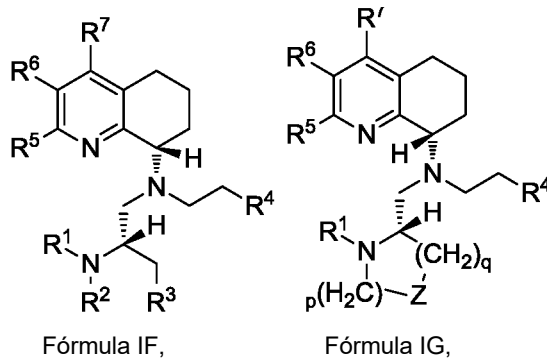
30 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que R^{13} es alquilo, alcoxi, fenilo, bencilo, benciloxi, benzoilo, opcionalmente sustituido por uno o más, iguales o diferentes, de R^{14} .

6. El compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre:

35 N^1 -(((S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -(((R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-3-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -(((S)-4-bencilpiperazin-2-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -(((R)-4-bencilpiperazin-2-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 ((R)-3-(((4-aminobutil)((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino)metil)piperazin-1-il)(fenil)metanona;
 ((S)-3-(((4-aminobutil)((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)amino)metil)piperazin-1-il)(fenil)metanona;
 40 N^1 -(((R)-4-fenilpiperazin-2-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -(((S)-4-fenilpiperazin-2-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -(((2S)-4-fenilpiperidin-2-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -(((2R)-4-fenilpiperidin-2-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -(((2S)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 45 N^1 -(((2S)-4-(benciloxi)pirrolidin-2-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -(((2S)-4-fenilpirrolidin-2-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -(((2R)-4-fenilpirrolidin-2-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -((S)-isoindolin-1-ilmetil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -((R)-isoindolin-1-ilmetil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 50 N^1 -(((S)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -(((R)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 N^1 -(((S)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina;
 y
 N^1 -(((R)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-2-il)metil)- N^1 -((S)-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-8-il)butan-1,4-diamina.

55 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se describe en cualquiera de las reivindicaciones 1-6 o una de sus sales y un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente aceptable.

60 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7 en la que el compuesto está en más que un 60 % de exceso diastereomérico, en la que la fórmula I es la fórmula IF, IG, IJ o IK,



los sustituyentes son como se han definido en las reivindicaciones 1 y 4.

9. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que además comprende otro principio activo.

10. Uso de un compuesto como se describe en las reivindicaciones 1-9, en la producción de un medicamento para el tratamiento de una infección vírica o cáncer.

11. El uso de la reivindicación 10, para tratar el cáncer en combinación con otro agente quimioterapéutico.

12. El uso de la reivindicación 10, para tratar una infección vírica en combinación con otro agente antivírico.