

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 843**

51 Int. Cl.:

A61K 31/66 (2006.01)
C07D 333/40 (2006.01)
C07D 239/06 (2006.01)
C07D 257/04 (2006.01)
C07D 285/06 (2006.01)
C07D 233/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2012 PCT/US2012/058900**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2013 WO13052765**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2012 E 12838578 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.08.2017 EP 2763681**

54 Título: **Tratamiento de enfermedad maligna y no maligna con antagonistas de Ras**

30 Prioridad:

07.10.2011 US 201161544471 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.11.2017

73 Titular/es:

PISCES THERAPEUTICS LLC (100.0%)
6515 Old Farm Lane
Rockville, MD 20852, US

72 Inventor/es:

WIKEL, JAMES, H., JR. y
BROWNSTEIN, MICHAEL, J.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 642 843 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

Tratamiento de enfermedad maligna y no maligna con antagonistas de Ras

Referencia cruzada a solicitud relacionada

5 Esta solicitud reivindica prioridad a partir de la Solicitud de Patente Provisional de Estados Unidos con el No. de serie 61/544,471, presentada el 7 de octubre de 2011.

Campo de la divulgación

La presente divulgación se relaciona con el tratamiento de enfermedades malignas y no malignas (es decir, benignas), trastornos o estados patológicos con antagonistas de Ras.

Antecedentes de la divulgación

10 Ras es una proteína de enlace de nucleótido-guanina asociada a la membrana que desempeña un papel clave en muchos procesos celulares, incluyendo proliferación celular, apoptosis, diferenciación, senescencia y supervivencia. Ras es un interruptor de encendido-apagado para tales procesos celulares. Mientras que normalmente está en reposo (apagado) y enlazada al nucleótido de guanosina difosfato (GDP), Ras puede ser activada (encendido) cuando está enlazada al nucleótido de guanosina trifosfato (GTP) por moléculas de señalización extracelular que actúan sobre una variedad de objetivos.

15 Las proteínas Ras desempeñan un papel clave en la señalización del receptor del factor de crecimiento de tirosina quinasa (Egan, S. E. y Weinberg, R. A. *Nature* 365, 781-782 (1993), McCormick, F., *Nature*, 363, 15-16 (1993)). Cuando se activan en la forma enlazada a GTP, las proteínas Ras propagan la señal de los factores de crecimiento a la cascada de quinasa MAP. Las proteínas Ras están asociadas con la membrana plasmática donde la activación de la quinasa Raf ocurre a través de una interacción directa Ras/Raf (Zheng, X.F. et al., *Nature*, 364, 308-313 (1993), Warne, P.H., *Nature*, 364, 352-353 (1993)).

20 La finalización de la señalización del factor de crecimiento involucra la hidrólisis de la forma activa, enlazada a GTP de Ras a la forma inactiva, enlazada a la forma GDP de Ras. Sin embargo, las proteínas Ras mutadas u oncogénicas no hidrolizan GTP y por lo tanto están en estado permanentemente activo (encendidas). La inhabilidad de hidrolizar GTP puede contribuir a varias funciones celulares no controladas.

25 El Ras activado puede iniciar y conducir el crecimiento de células malignas de células tumorales, incluyendo células tumorales que expresan proteínas Ras activadas. Las proteínas Ras mutadas se encuentran a altas frecuencias en cánceres humanos (Bos, J.L. *Cancer Res.*, 49, 682-689 (1989), Barbacid, M., *An. Rev. Biochem.* 56, 779-829 (1987)). En algunos tipos de tumores, como los carcinomas de colon y pancreático, la incidencia de Ras activado es superior al 50%. Además de los tumores que resultan de las acciones desenfrenadas de Ras mutada u oncogénica, también hay tumores que son causados por receptores del factor de crecimiento activos constitutivamente (por ejemplo, el receptor del factor de crecimiento epidérmico, el receptor del factor de crecimiento de fibroblastos y el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas) que mantienen a Ras en la posición activa (encendido). Por lo tanto, los métodos farmacológicos para afectar la actividad de Ras pueden ser útiles para el tratamiento de ciertos tipos de cánceres humanos.

30 Además del cáncer maligno, el Ras activado puede iniciar y conducir proliferación celular no maligna (es decir, benigna). Un ejemplo de la proliferación celular no maligna inducida por Ras es las lesiones de psoriasis. Se ha encontrado un aumento del nivel de Ras activado en la lesión de psoriasis de los pacientes. (Lin F., Baldassare, J.J., Voorhees, J.J., Fisher, G.J. *Increased activation of Ras in psoriatic lesions. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 1999 Jan-Apr;12(1-2):90-7). Además, se ha identificado que la señalización del receptor a través de la cascada Ras/MAPK desempeña un papel clave en las lesiones de psoriasis (Mark, E.B., Jonsson, M., Asp, J., Wennberg, A.M., Molne, L., Lindahl, A. *Expression of genes involved in the regulation of p16 in psoriatic involved skin. Arch Dermatol Res* 2006 Apr; 297(10):459-67. Epub 2006 Mar 22).

35 Otros ejemplos de proliferación celular no maligna inducida por Ras se encuentran en una variedad de enfermedades hereditarias (por ejemplo, neurofibromatosis tipo 1 (NF-1) y enfermedad renal poliquística (PKD)) y diversos problemas esporádicos tales como hepático, renal y fibrosis cardíaca. Por ejemplo, la neurofibromina es una proteína que apagará a Ras y por lo tanto es un supresor de tumores. Una mutación genética que conduce a la ausencia o pérdida de neurofibromina conduce a NF-1, una condición donde los tumores crecen en el tejido nervioso. Estos tumores pueden ser no malignos (es decir, benignos), pero dependiendo de su localización, pueden causar daño grave a los tejidos circundantes. Además, estos tumores pueden transformarse en estados malignos tales como neurofibrosarcoma o leucemia. Como otro ejemplo, la PKD autosómica dominante es una proliferación de células epiteliales renales y posterior formación de quistes. La inhibición de Ras detiene el crecimiento aberrante de estas células. (Parker, E., Newby, L.J., Shaprpe, C.C., Rossetti, S., Streets, A.J., Harris, P.C., O'Hare, M.J., Ong, A.C. *Hyperproliferation of PKD-1 cystic cells is induced by insulin-like growth factor-1 activation of the Ras/Raf signaling system. Kidney Int* 2007 Jul;72(2): 157-65. Epub 2007 Mar 28).

Todavía otro ejemplo de proliferación celular no maligna inducida por Ras se encuentra en el estado patológico de la reestenosis postangioplástica tras la colocación de estents en las arterias, que resulta de la proliferación de células endoteliales vasculares. Dicha proliferación celular puede iniciarse por lesión o daño en el tejido (por ejemplo, daño causado por inserción del estent) o por inflamación vascular local, por ejemplo.

5 Además de dirigir la proliferación celular y la tumorigénesis, la activación de Ras media una serie de fenómenos inmunes y anomalías en la función inmune, como las observadas en las enfermedades autoinmunes. Estas enfermedades autoinmunes pueden ser dependientes de Ras. Las enfermedades autoinmunes se caracterizan por daño autoinfligido de los tejidos. Cualquier órgano puede verse afectado por tales procesos a través de la precipitación de complejos inmunes, inmunidad celular o generación o acción inapropiada de inmunohormonas proinflamatorias tales como citoquinas. Las enfermedades autoinmunes son un problema de salud pública importante debido al número de pacientes que afectan y a la morbilidad y mortalidad que estos causan. Las enfermedades sistémicas crónicas comunes en este grupo incluyen la diabetes mellitus tipo 1, la tiroiditis de Hashimoto, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico (SLE), el síndrome antifosfolípido primario (APS) y una variedad de enfermedades que afectan los sistemas nervioso central y periférico, incluyendo miastenia gravis, el síndrome miasténico de Lambert Eaton, el síndrome de Guillain-Barre, la polimiositis y la esclerosis múltiple. Además, existen complicaciones neurológicas de las enfermedades autoinmunes sistémicas. La neuropatía sensorial asociada con la diabetes tipo 1 es un ejemplo. Los factores que contribuyen a las enfermedades autoinmunes incluyen predisposición genética y agentes medioambientales (por ejemplo, ciertas infecciones y productos farmacéuticos). El rechazo de células y tejidos después del trasplante de órganos es otro fenómeno mediado por el sistema inmune en el que Ras ha sido implicado (Trujillo, J.I., Expert Opin Ther Pat. 21, 1045-1069 (2011)), como es la enfermedad crónica de injerto contra huésped (Svegliati S, Olivieri A, Campelli N, Luchetti M, Poloni A, Trappolini S, Moroncini G, Bacigalupo A, Leoni P, Avvedimento EV y Gabrielli A. Blood 110, 237-241 (2007)).

25 Así como las anomalías en la señalización de Ras conduce las respuestas inmunes patológicas, la Ras activada puede contribuir también a la desregulación de otros sistemas del cuerpo, así como el sistema endocrino y el sistema vascular. Un ejemplo es el control defectuoso de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y, en última instancia, el fallo del páncreas en la diabetes tipo 2. Los antagonistas de Ras pueden revertir la resistencia a la insulina en modelos animales de esta enfermedad. (Mor, A., Aizman, E., George, J., Kloog, Y. Ras Inhibition induces insulin sensitivity and glucose uptake. PLoS One 2011 6(6):e21712. Epub 2011 Jun 29). Otro ejemplo es la inflamación vascular que es impulsada por adipocinas proinflamatorias en animales y humanos obesos y que contribuye a la patología de la diabetes y la aterosclerosis. (George, J., Afek, A., Keren, P., Herz, I., Goldberg, I., Haklai, R., Kloog, Y., Keren, G. Functional inhibition of Ras by a Ras antagonist attenuates atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice. Circulation 2002, 105(20): 2416-2422).

Resumen

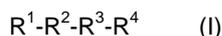
35 La presente divulgación describe nuevos inhibidores o antagonistas de Ras útiles para el tratamiento de estados resultantes de procesos celulares inducidos o mediados por Ras, incluyendo proliferación, diferenciación, apoptosis, senescencia y supervivencia celular. Estos procesos celulares pueden estar asociados con una enfermedad no maligna o maligna, un trastorno o un estado patológico.

40 La presente divulgación también describe un método para inhibir tales procesos celulares inducidos o mediados por Ras. El método implica administrar un antagonista de Ras en una cantidad eficaz para inhibir tales procesos celulares.

La familia Ras de oncogenes es un componente importante en muchas redes de señalización celular. Los inhibidores de dicha señalización celular darían como resultado tanto la señalización corriente arriba como las vías efectoras corriente abajo que proporcionan control funcional de tales procesos celulares.

45 Además de los cánceres malignos, tales como el cáncer de páncreas, la leucemia, el carcinoma de células de Merkel y el glioblastoma, la presente divulgación es particularmente aplicable a diversas enfermedades no malignas caracterizadas por proliferación de células, incluyendo cirrosis del hígado, restenosis de vasos después de la colocación de estents, PKD y psoriasis. Debido a que la activación Ras conduce la disfunción del sistema inmune, los antagonistas de la presente divulgación también pueden usarse para tratar enfermedades autoinmunes, tales como diabetes tipo 1, lupus, artritis reumatoide y esclerosis múltiple, y estados patológicos tales como rechazo de injerto inducido por la presentación de un antígeno extraño (por ejemplo, un injerto) en respuesta a una condición de enfermedad (por ejemplo, insuficiencia renal). De manera similar, los antagonistas de la presente divulgación se pueden emplear para tratar anomalías mediadas por Ras en órganos endocrinos (por ejemplo, diabetes tipo 2) y vasos sanguíneos (por ejemplo, arteriosclerosis).

55 De acuerdo con una realización ejemplar de la presente divulgación, se proporciona un antagonista de Ras de acuerdo con la Fórmula (I):



en la que R³ representa S, O, N, SO, SO₂ o Se, R⁴ representa farnesilo o geranilo-geranilo, R² representa un anillo heterocíclico de 5 miembros con uno o dos heteroátomos, R¹ representa CN, C(=O)R⁵, S(=O)(=O)R⁵, CO₂M SO₃M o un tetrazol sustituido con N(R⁸), R⁵ representa hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi C1-C4, alqueniloxi C2-C4, hidroxialquiloxi C1-C4, aminoalquiloxi C1-C4 o NR⁶R⁷; R⁶ representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1-C4, alquenilo C2-C4, aminoalquilo C1-C4, hidroxialquilo C1-C4, alquiloxi C1-C4 o alquilamino C1-C4 y R⁷ representa hidrógeno, alquilo C1-C4, C2-C4 alquenilo, aminoalquilo C1-C4, hidroxialquilo C1-C4, alquiloxi C1-C4 o alquilamino C1-C4, o R⁶ y R⁷ juntos forman un anillo que incluye morfolina, piperazina o piperidina; M es un contraión orgánico o inorgánico que forma sal; y R⁸ representa hidrógeno o alquilo C1-C4. Un antagonista Ras ejemplar incluye el compuesto (3) a continuación, y análogos del mismo.

10 En otra realización, se proporciona un antagonista de Ras de fórmula (I-bis)



en la que R¹ representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con al menos un heteroátomo, R² representa un anillo de fenilo, R³ representa S, O, NH, SO, SO₂ o Se y R⁴ representa farnesilo o geranilo-geranilo;

En otra realización, se proporcionan compuestos de fórmula (I-ter) a continuación,

15 R¹-R²-R³-R⁴ (I-ter)

en la que R¹ representa imidazolina, imidazol, pirazol, pirrol, oxazol, tiazol, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, triazol o tetrazol sustituido con N(R⁹), en la que R⁹ representa hidrógeno o alquilo C1-C4; R² representa un anillo fenilo sustituido con Cl, Br, F, I, alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4, amino, amino mono o disustituido; y el sustituyente de nitrógeno en el anillo fenilo es alquilo C1-C4; R³ representa S, O, NH, SO, SO₂, o Se y R⁴ representa farnesilo o geranilo-geranilo. Ejemplos de antagonistas Ras incluyen los compuestos (1), (5) y (9) a continuación, y análogos de los mismos.

20 En otra realización, se proporciona un antagonista de Ras de fórmula (I-cuarto) a continuación



25 en la que R² representa un anillo heterocíclico de 5 miembros con al menos tres heteroátomos, R¹ representa C(=O)R¹⁰, en el que R¹⁰ representa hidrógeno, hidroxilo o alquiloxi C1-C4. R³ representa S, O, NH, SO, SO₂ o Se y R⁴ representa farnesilo o geranilo-geranilo. R² puede representar un grupo tiadiazol o un grupo oxadiazol, por ejemplo. Un ejemplo de antagonista de Ras incluye el compuesto (4) a continuación, y sus análogos.

30 De acuerdo con otra realización ejemplar de la presente descripción, se proporciona un método para inhibir la proliferación inducida por Ras de células asociadas con una enfermedad maligna o no maligna o estado patológico. El método incluye administrar a un paciente el antagonista de Ras de la invención en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación. La etapa de administración se puede realizar por vía parenteral, oral, tópica, intranasal, nasal, bucal o transdérmica. En una realización, el paciente padece una desregulación del sistema inmune que resulta en al menos uno de lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), síndrome antifosfolípido (APS), artritis reumatoide, diabetes tipo 1, rechazo de órganos y enfermedad crónica del injerto contra el huésped. En otra

35 realización, el paciente está afectado por la desregulación de al menos uno del sistema endocrino y objetivos de hormonas endocrinas que dan lugar a diabetes tipo 2. En otra realización, el paciente está afligido con al menos una de lesión tisular, daño tisular e inflamación vascular local que da lugar a aterosclerosis.

40 De acuerdo con otra realización de ejemplo de la presente divulgación, se proporciona un método para inhibir la proliferación inducida por Ras de células asociadas con una enfermedad maligna o estado patológico. El método incluye poner en contacto las células con el antagonista Ras de la invención en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación. La enfermedad maligna puede incluir glioblastoma, adenocarcinoma, sarcoma de tejido blando y/o leucemia.

45 De acuerdo con otra realización de ejemplo de la presente divulgación, se proporciona un método para inhibir la proliferación inducida por Ras de células asociadas con una enfermedad o estado patológico no maligno. El método incluye poner en contacto las células con el antagonista de Ras de la invención en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación. La enfermedad no maligna puede incluir psoriasis, neurofibromatosis tipo 1 (NF-1), tumores malignos asociados con NF-1, enfermedad renal poliquística (PKD), reestenosis postangioplástica, fibrosis tisular y/o distrofia muscular.

50 De acuerdo con todavía otra realización de ejemplo de la presente divulgación, se proporciona un método para inhibir la proliferación de células inducida por Ras. El método incluye poner en contacto las células con el antagonista de Ras de la invención en una cantidad eficaz para inhibir la proliferación, en donde la proliferación se inicia por lesión tisular o daño tisular.

Breve descripción de los dibujos

Las características y ventajas anteriormente mencionadas y otras de esta descripción, así como la manera de conseguirlas, se harán más evidentes y la invención en sí será mejor entendida haciendo referencia a la siguiente descripción de las realizaciones de la invención tomadas conjuntamente con los dibujos adjuntos, en la que:

- 5 La figura 1 es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación de células U87MG con relación a una muestra de control cuando se expone a ciertos compuestos de la invención de la presente descripción en diversas dosis;
- La figura 2 es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación de células U87MG con respecto a una muestra de control cuando se expone a ciertos compuestos de la invención en diversas dosis menores que las de la figura 1;
- La figura 3 es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación de células PANC-1 con relación a una muestra de control cuando se expone a ciertos compuestos de la invención de la presente divulgación en diversas dosis;
- 10 La figura 4A es una inmunoprecipitación Western que ilustra la inhibición de RAS activada en mastocitos con relación a una muestra de control cuando se expone a un compuesto de la presente divulgación en varias dosis;
- La figura 4B es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación de mastocitos con respecto a una muestra de control cuando se expone a un compuesto de la presente divulgación en diversas dosis;
- 15 La figura 5A es una inmunoprecipitación Western que ilustra la inhibición de RAS activado en células de Schwann en relación con una muestra de control cuando se expone a un compuesto de la presente divulgación en diversas dosis; y
- La figura 5B es un gráfico que ilustra la inhibición de la proliferación de células de Schwann en relación con una muestra de control cuando se expone a un compuesto inventivo de la presente divulgación en diversas dosis.
- 20 Los caracteres de referencia correspondientes indican partes correspondientes a través de las diversas vistas. Las ejemplificaciones aquí expuestas ilustran realizaciones de ejemplo de la invención y tales ejemplificaciones no deben interpretarse como limitativas del alcance de la invención de ninguna manera.

Descripción detallada

- 25 Los términos químicos generales usados en la fórmula descrita tienen su significado usual. Por ejemplo, el término "alquilo C1-C4" incluye metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo. El término "alquilo C1-C4" significa un grupo alquilo C1-C4 unido a la molécula madre a través de un átomo de oxígeno e incluye los grupos metoxi, etoxi, isopropoxi y similares. El término "alqueno C2-C4" incluye vinilo, alilo y crotilo. El término "aminoalquilo C1-C4" se refiere a un grupo alquilo C1-C4 unido a la molécula madre a través de un átomo de carbono con un átomo de nitrógeno unido a un átomo de carbono distal e incluye los grupos aminometileno, aminoetileno, aminopropileno, alfa-aminoetileno, beta-aminoetileno y similares. El término "hidroxialquilo C1-C4" se refiere a un grupo alquilo C1-C4 unido a la molécula madre a través de un átomo de carbono con un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono distal e incluye los grupos hidroximetileno, hidroxietileno, hidroxipropileno, alfa-hidroxietileno, beta-hidroxietileno, y similares. El término amino se refiere a un átomo de nitrógeno unido a la estructura principal y opcionalmente sustituido con uno (designado por el término "mono") o dos (designado por el término "di") fracción o fracciones químicas adicionales que, cuando se toman juntas, pueden formar un anillo tal como morfolina o piperidina, o piperazina. El término "alquilamino C1-C4" se refiere a un grupo alquilo C1-C4 enlazado a la molécula madre a través de un átomo de nitrógeno e incluye los grupos metilamina, etilamina, isopropilamina, butilamina, isobutilamina, sec-butilamina y terc-butilamina. El término "alqueno C2-C4" se refiere a un grupo alqueno C2-C4 enlazado a la molécula madre a través de un átomo de oxígeno e incluye los grupos viniloxi, aliloxi y crotiloxi. El término "hidroxialquilo C1-C4" se refiere a un grupo alquilo C1-C4 unido a la molécula madre a través de un átomo de oxígeno con un átomo de oxígeno unido a un átomo de carbono distal e incluye los grupos hidroximetoxi, hidroxietoxi, hidroxipropoxi, beta-hidroxietoxi, y similares. El término "aminoalquilo C1-C4" significa un grupo alquilo C1-C4 unido a la molécula madre a través de un átomo de oxígeno con un átomo de nitrógeno unido a un átomo de carbono distal e incluye los grupos alfa-hidroximetilamina, beta-hidroxietilamina, gamma-hidroxipropilamina, beta-hidroxietilamina, y similares.

- 45 La persona experimentada en la técnica apreciará que ciertos compuestos de la invención pueden existir como isómeros geométricos cis y trans. La presente divulgación contempla todos los isómeros individuales así como mezclas de los isómeros geométricos de dichos compuestos. Se prefiere que los compuestos de la invención existan como isómeros geométricos individuales. La persona experimentada en la técnica reconocerá que los isómeros individuales pueden prepararse selectivamente por métodos conocidos o las mezclas de isómeros pueden separarse por técnicas cromatográficas o de cristalización estándar, por ejemplo.

- 50 La persona experimentada en la técnica apreciará que pueden existir ciertos compuestos de la invención que contienen al menos un centro quiral. La presente invención contempla todos los enantiómeros o diastereómeros individuales, así como mezclas de los enantiómeros y diastereoisómeros de dichos compuestos, incluyendo racematos. Se prefiere que los compuestos de la invención que contienen al menos un centro quiral existan como enantiómeros o diastereómeros individuales. Los enantiómeros o diastereoisómeros individuales se pueden preparar comenzando con reactivos quirales o mediante técnicas sintéticas estereoselectivas o estereoespecíficas.

Alternativamente, los enantiómeros o diastereómeros individuales pueden aislarse a partir de mezclas mediante técnicas convencionales cromatográficas o de cristalización.

La persona experimentada en la técnica apreciará que ciertos compuestos de la invención pueden existir como tautómeros. La presente divulgación contempla todas las formas tautoméricas.

5 El lector experimentado entenderá que ciertos compuestos de la invención pueden ser capaces de formar sales. En todos los casos, se contemplan las sales farmacéuticamente aceptables de todos los compuestos. Cuando los compuestos de la presente divulgación incluyen aminas, por ejemplo, los compuestos pueden reaccionar con cualquier número de ácidos inorgánicos u orgánicos para formar sales de adición farmacéuticamente aceptables.

10 El lector experimentado entenderá que los solvatos farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la invención se contemplan como parte de esta divulgación y pueden prepararse mediante métodos convencionales tales como disolver el compuesto de la invención en un disolvente adecuado (por ejemplo, agua, metanol, etanol, etc.) y recristalizar el soluto usando diferentes técnicas de cristalización. Alternativamente, el exceso de disolvente puede eliminarse por evaporación para proporcionar los solvatos.

15 El término "Ras" se refiere a los tres productos génicos en la superfamilia Ras de proteínas designadas como hRas, kRas y nRas.

20 El término "antagonista de Ras" significa un compuesto o agente que tiene como objetivo a uno o más procesos celulares, incluyendo proliferación celular, diferenciación, apoptosis, senescencia y supervivencia, para reducir, suprimir o inhibir tales procesos celulares (Satoh T and Kaziro Y. (1992). *Cancer Biol.*, 3, 169 ±177; Khosravi-Far R and Der CJ. (1994). *Cancer Metastasis Rev.* 13,67-89). Las proteínas Ras son el interruptor de encendido/apagado entre los receptores del factor hormonal/crecimiento y las cascadas reguladoras que estimulan la división celular. Para que Ras se active (encendido), debe estar unida al interior de la membrana celular. Por lo tanto, en una realización, el antagonista de Ras de la presente divulgación interrumpe la asociación de Ras con la membrana celular, bloqueando de este modo la activación de Ras o inhibiendo el Ras activado (Kloog et al., *Exp. Opin. Invest. Drugs* 8(12):2121-2140 (1999)).

25 La presente divulgación está dirigida al tratamiento de enfermedades, trastornos o estados patológicos malignos que presentan o de otro modo incluyen funciones celulares inducidas por Ras. Se han identificado mutaciones en los genes Ras en aproximadamente el 30% de todos los tumores humanos. Ejemplos de estas condiciones malignas incluyen, por ejemplo: adenocarcinomas incluyendo páncreas, cérvix, colon, próstata y estómago; carcinomas incluyendo vejiga, mama, hígado, pulmón, piel (por ejemplo, carcinoma de células de Merkel) y tiroides; leucemias que incluyen leucemia mieloide aguda (AML), leucemia mieloide crónica (CML), leucemia mielomonocítica crónica (CMML) y leucemia mielomonocítica juvenil (JMML); sarcomas de tejidos blandos incluyendo angiosarcoma, leiomioma, liposarcoma, radbomiosarcoma y mixoma; y blastomas incluyendo riñón, hígado y cerebro (por ejemplo, glioblastoma).

35 Adicionalmente, la presente divulgación está dirigida al tratamiento de enfermedades, trastornos o estados patológicos no malignos que presentan o de otro modo incluyen funciones celulares inducidas por Ras. La Ras activada puede iniciar y conducir la proliferación celular no maligna como se ve en la psoriasis, por ejemplo. La Ras activada se ve en una variedad de enfermedades hereditarias, tales como NF-1 y PKD. Los inhibidores de Ras también pueden ser útiles en el tratamiento de diversos síndromes de desarrollo familiar donde las mutaciones se han producido en las vías de señalización Ras. Ejemplos adicionales de estos trastornos incluyen, por ejemplo, el síndrome de Leopard, el síndrome de Noonan, el síndrome de Legius, el síndrome de Costello, el síndrome Cardiofaciocutáneo, la fibromatosis gingival hereditaria de tipo 1, el síndrome linfoproliferativo autoinmune y la malformación capilar-malformación arteriovenosa. En la reestenosis postangioplástica, la inserción de un estent intraarterial causa daño, liberación de factores de crecimiento y proliferación de células normales del músculo liso. Un ejemplo adicional incluye la cirrosis hepática, que implica la proliferación de hepatocitos normales, células en estrella y células de tejido conectivo. Ejemplos adicionales de proliferación de células activadas por Ras incluyen diversos problemas esporádicos tales como fibrosis tisular, incluyendo fibrosis hepática, renal y cardíaca (por ejemplo, fibrosis miocárdica), que pueden verse en la enfermedad renal terminal, cirrosis hepática y distrofia muscular, por ejemplo.

40 Además, la presente divulgación está dirigida al tratamiento de los fenómenos inmunes activados o mediados por Ras o de anomalías en la función inmune, tales como los observados en las enfermedades autoinmunes. Las enfermedades sistémicas crónicas comunes en este grupo incluyen la diabetes mellitus tipo 1, la tiroiditis de Hashimoto, la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico (SLE), el síndrome antifosfolípido primario (APS) y una variedad de enfermedades que afectan los sistemas nerviosos centrales y periféricos, incluyendo miastenia gravis, síndrome miasténico de Lambert Eaton, síndrome de Guillain-Barre, polimiositis, y esclerosis múltiple (MS).

55 Además, existen complicaciones neurológicas de las enfermedades autoinmunes sistémicas. La neuropatía sensorial asociada con la diabetes tipo 1 es un ejemplo. Los factores que contribuyen a las enfermedades autoinmunes incluyen predisposición genética y agentes medioambientales (por ejemplo, ciertas infecciones y productos farmacéuticos). El rechazo crónico de células y tejidos después del trasplante de órganos es otro fenómeno mediado por el sistema inmune. El rechazo de injerto es un trastorno que implica el reconocimiento de

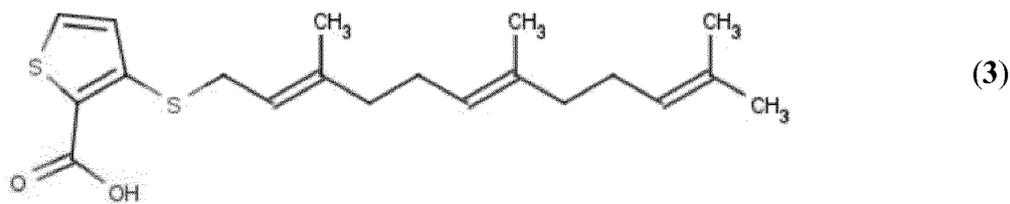
células extrañas por el sistema inmunológico del receptor ("el huésped") y también se conoce como enfermedad de injerto contra huésped. Atacar estas células es una respuesta inmune adecuada, pero tras el trasplante de órganos, esto es en realidad perjudicial para el huésped.

5 Adicionalmente, la presente divulgación está dirigida al tratamiento de fenómenos activados o mediados por Ras, y la desregulación de la función endocrina, tales como los observados en la diabetes tipo 2. En la diabetes tipo 2, existe un control defectuoso de la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos y, en última instancia, el fallo del páncreas.

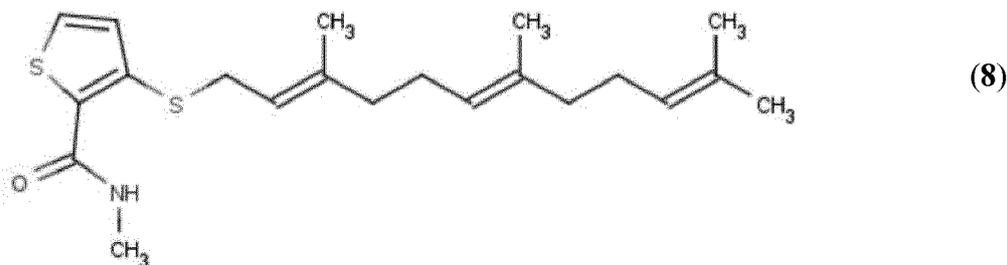
10 Además, la presente divulgación está dirigida al tratamiento de la categoría de enfermedades iniciadas por la inflamación y daño del tejido mediado por Ras, tal como inflamación y daño vascular local. La inflamación vascular, que es impulsada por adipocinas proinflamatorias en animales obesos y humanos, contribuye a la patología de la diabetes y la aterosclerosis.

15 El antagonista Ras de la presente divulgación se puede describir como un derivado prenil de ácidos carboxílicos y estructuras moleculares que se asemejan a la farnesilcisteína carboxilo terminal común a las proteínas Ras oncogénicas. Tales agentes bloquean competitivamente la señalización intracelular a través de la cascada de Ras y son por lo tanto útiles para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer. Se sabe que estos tipos de agentes bloquean competitivamente la señalización intracelular a través de la cascada de Ras y son por lo tanto útiles para el tratamiento de, por ejemplo, cáncer.

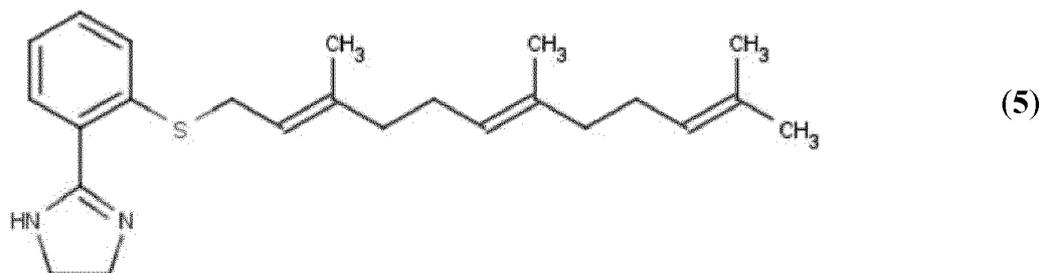
20 La fórmula (I) puede incluir, por ejemplo, 3-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]tiofeno-2-ácido carboxílico (3) (mostrado a continuación) y sus análogos, en los que R¹ es un ácido carboxílico, R² es un anillo de tiofeno, R³ es S y R⁴ es farnesilo.



Un análogo preferido en esta clase está representado por N-metil-3-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]tiofeno-2-carboxamida (8) (mostrado a continuación), que es similar a (3) arriba excepto que R¹ es una N-metil-amida del ácido carboxílico.

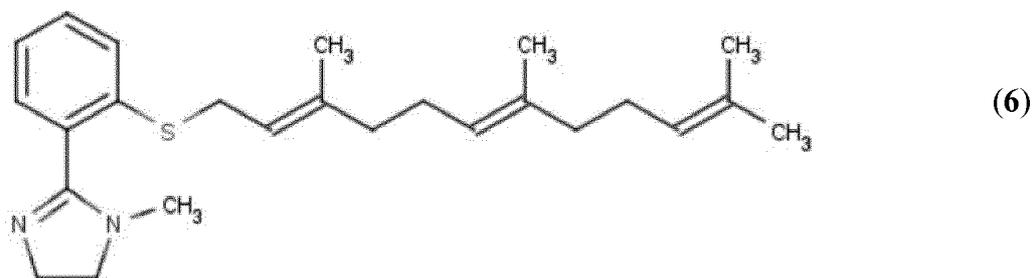


25 Fórmula (I-bis) puede incluir, por ejemplo, 2-(2-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol (5) (mostrado a continuación) y sus análogos, en los que R¹ es un grupo 4,5-dihidro-1H-imidazol, R² es un anillo fenilo, R³ es S y R⁴ es farnesilo.

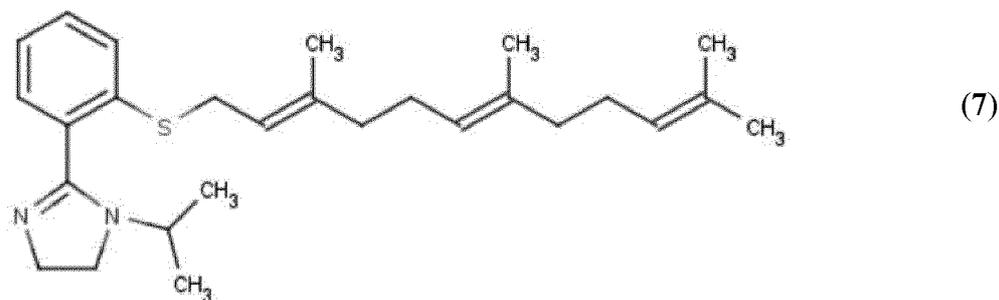


30 Las estructuras de dos análogos preferidos en esta clase se describen como sigue:

(i) 1-metil-2-(2-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol (6) (mostrado a continuación), que es similar a (5) arriba excepto que el grupo R¹, 4,5-dihidro-1H-imidazol está sustituido con un grupo metilo.

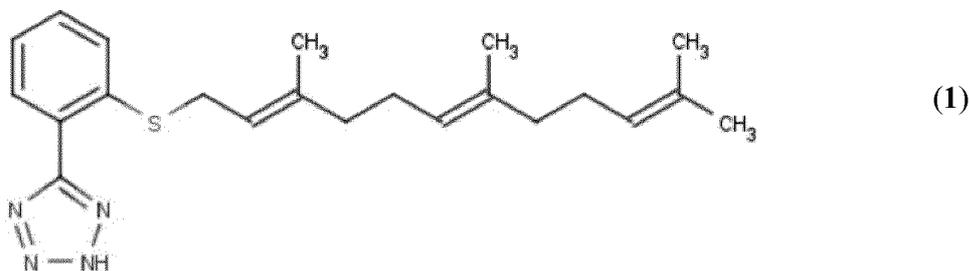


(ii) 1-(propan-2-il)-2-(2-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]fenil]-4,5-dihidro-1H-imidazol (7) (mostrado a continuación), que es similar a (5) arriba, excepto que el grupo R¹, 4,5-dihidro-1H-imidazol está sustituido con un grupo isopropilo.

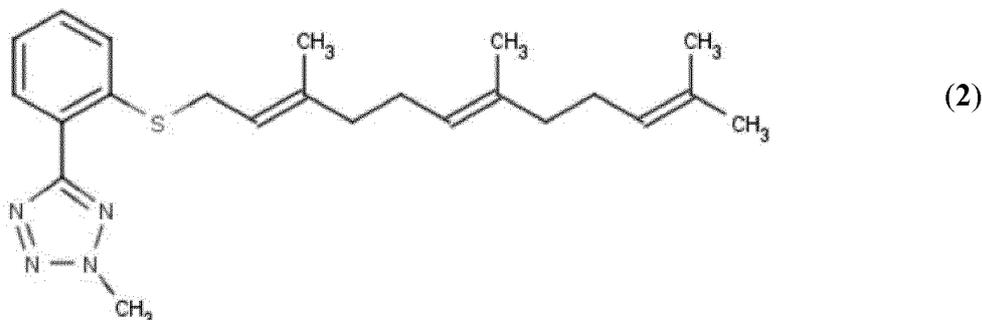


5

La fórmula (I-bis) también puede incluir, por ejemplo, 5-(2-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il] sulfanil]fenil]-2H-1,2,3,4-tetrazol (1) (mostrado a continuación) y sus análogos, en los que R¹ es un grupo tetrazol, R² es un anillo de fenilo, R³ es S y R⁴ es farnesilo.

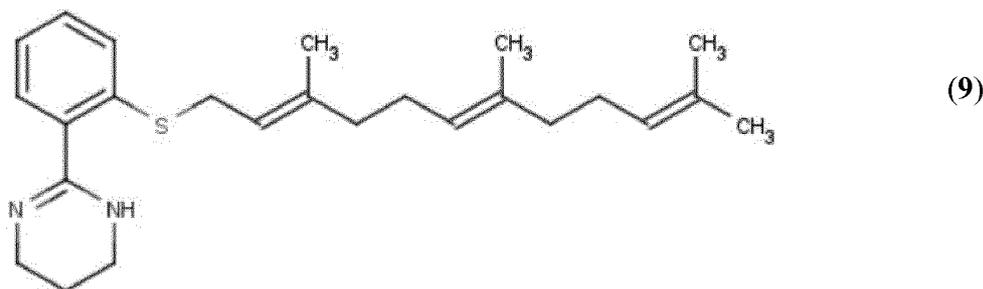


10 Un análogo preferido en esta clase está representado por 2-metil-5-(2-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]fenil]-2H-1,2,3,4-tetrazol y 1-metil-5-(2-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]fenil]-1H-1,2,3,4-tetrazol (2) (mostrado a continuación), que es similar a (1) arriba excepto que R¹ es un grupo tetrazol sustituido con metilo.

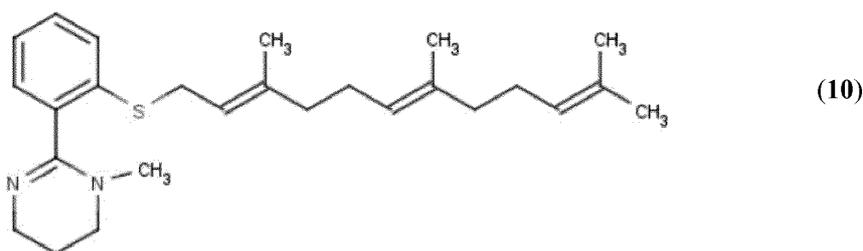


15

La fórmula (I-bis) también puede incluir, por ejemplo, 2-(2-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]fenil]-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (9) (mostrado a continuación) y sus análogos, en los que R¹ es 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, R² es un anillo fenilo, R³ es S y R⁴ es farnesilo.

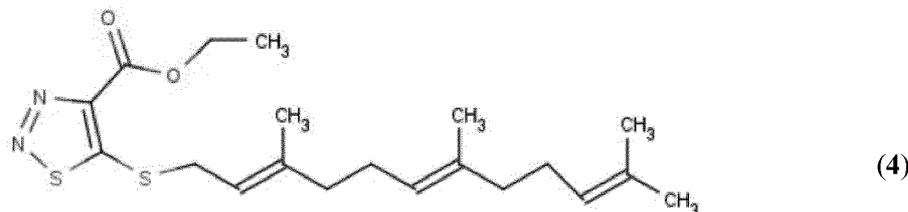


Un análogo preferido en esta clase está representado por 1-metil-2-(2-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanyl]fenil]-1,4,5,6-tetrahidropirimidina (10) (mostrado a continuación), que es similar a (9) arriba excepto que la R¹ 1,4,5,6-tetrahidropirimidina está sustituida con un grupo metilo.



5

Fórmula (I-cuarto) puede incluir, por ejemplo, 5-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il] sulfanyl]-1,2,3-tiadiazol-4-carboxilato de etilo (4) (mostrado a continuación) y sus análogos, en los que R¹ es un grupo carboxilato sustituido con etilo, R² es 1,2,3-tiadiazol, R³ es S y R⁴ es farnesilo.



10 R¹ de Fórmula (I-cuarto) puede incluir ácido carboxílico y R² de Fórmula (I-cuarto) puede incluir 1,2,3-oxadiazol o 1,2,5-oxadiazol, por ejemplo.

El experto en la técnica apreciará que ciertos compuestos de la presente divulgación no sólo son útiles como inhibidores de Ras, sino que también son intermedios útiles para la preparación de compuestos adicionales de la presente divulgación. Los métodos para convertir una fracción química en otra serán reconocidos por las personas experimentadas en la técnica. La persona experimentada en la técnica apreciará que no todos los sustituyentes en los compuestos de la invención tolerarán ciertas condiciones de reacción empleadas para sintetizar los compuestos. Estas fracciones pueden introducirse en un punto conveniente en la síntesis, o pueden protegerse y después desprotegerse según sea necesario o deseado. La persona experimentada en la técnica apreciará que los grupos protectores pueden ser eliminados en cualquier punto conveniente en la síntesis de los compuestos en la presente divulgación. Tales métodos para introducir y eliminar estas fracciones son bien conocidos en la técnica. La persona experimentada en la técnica apreciará que en muchas circunstancias, el orden en el que se introducen las fracciones puede no ser crítico. El orden particular de los pasos requeridos para producir el compuesto de la invención depende del compuesto particular que se esté sintetizando, del compuesto de partida y de la labilidad o estabilidad relativa de la fracción sustituida.

25 Se contempla la administración oral de los compuestos de la presente divulgación. Sin embargo, la administración oral no es la única vía o incluso la ruta preferida. Por ejemplo, la administración transdérmica, tal como a través de un parche transdérmico, puede ser deseable para pacientes que sufren de una enfermedad como psoriasis. La vía transdérmica también puede ser una vía de administración preferida en los casos en que el paciente puede olvidarse o no puede tomar una formulación oral. La vía intravenosa puede ser preferida como una cuestión de conveniencia en un entorno hospitalario o para evitar complicaciones potenciales relacionadas con una forma de dosificación oral. Los compuestos descritos en la presente divulgación pueden administrarse por vía percutánea, intramuscular, intranasal, nasal, bucal o intrarrectal en circunstancias particulares. La vía de administración puede variarse de cualquier manera, limitada por las propiedades físicas de los compuestos, la conveniencia del paciente y el cuidador, y otras circunstancias relevantes (Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, Mack Publishing Co., (1990)).

30

Las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica. El portador o excipiente puede ser un material sólido, semisólido o líquido que puede servir como vehículo o medio para el ingrediente activo. Los portadores o excipientes adecuados son bien conocidos en la técnica. La composición farmacéutica puede adaptarse para uso oral, por inhalación, parenteral o tópica y puede administrarse al paciente en forma de comprimidos, cápsulas, aerosoles, inhalantes, supositorios, soluciones, suspensiones o similares.

Los compuestos de la presente divulgación se pueden administrar oralmente, por ejemplo, con un diluyente o cápsulas inertes o comprimirse en comprimidos. Con el propósito de la administración oral, el compuesto puede incorporarse con excipientes y utilizarse en forma de tabletas, pastillas, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, gomas de mascar y similares. Las preparaciones contendrán una cantidad variada de ingrediente activo dependiendo de la forma particular y pueden estar convenientemente entre 4% a aproximadamente 70% del peso de la unidad. La cantidad de ingrediente activo presente en las composiciones es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas de la presente invención pueden determinarse por métodos bien conocidos por las personas experimentadas en la técnica.

Los comprimidos, pastillas, cápsulas, tabletas y similares pueden contener también uno o más de los siguientes adyuvantes: aglomerantes tales como povidona, hidroxipropilcelulosa, celulosa microcristalina o gelatina; excipientes o diluyentes tales como: almidón, lactosa, celulosa microcristalina o fosfato dicálcico, agentes desintegrantes tales como: croscarmelosa, crospovidona, glicolato de almidón de sodio, almidón de maíz y similares; lubricantes tales como: estearato de magnesio, ácido esteárico, talco o aceite vegetal hidrogenado; deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal; agentes humectantes tales como: laurilsulfato sódico y polisorbato 80; y se pueden añadir agentes edulcorantes tales como: sacarosa, aspartamo o sacarina o un agente aromatizante tal como: menta, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido tal como polietilenglicol o un aceite graso. Otras formas unitarias de dosificación pueden contener otros diversos materiales que modifican la forma física de la unidad de dosificación, por ejemplo, como recubrimientos. De este modo, las tabletas o aceites pueden recubrirse con azúcar, hidroxipropilmetilcelulosa, polimetacrilato u otros agentes de recubrimiento. Los jarabes pueden contener además de los presentes compuestos, sacarosa como agente edulcorante y ciertos conservantes, pigmentos, colorantes y sabores. Los materiales utilizados en la preparación de estas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente puros y no tóxicos en la cantidad utilizada.

Los compuestos de la presente divulgación son generalmente eficaces en un amplio rango de dosificación. Por ejemplo, las dosificaciones por día normalmente caen dentro del intervalo de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 30 mg/kg de peso corporal. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo antes mencionado pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos se pueden emplear dosis aún mayores sin causar ningún efecto secundario perjudicial, y por lo tanto el intervalo de dosificación anterior no pretende limitar el alcance de la invención en cualquier forma. Se entenderá que la cantidad del compuesto realmente administrado será determinada por un médico, a la luz de la circunstancia relevante, incluyendo la condición a tratar, la vía de administración elegida, el compuesto o compuestos reales administrados, la edad, peso y respuesta del paciente individual, y la gravedad de los síntomas del paciente.

Se apreciará por los conocedores en el área que existen numerosas opciones de tratamiento para tratar las enfermedades abarcadas en esta divulgación. Por ejemplo, la terapia contra el cáncer incluye quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia o terapia génica, y combinaciones de los mismos. La quimioterapia se refiere a la medicación existente administrada a pacientes con una enfermedad particular. La persona experimentada en la técnica reconocerá el valor de añadir los compuestos descritos en la descripción actual a las opciones de tratamiento existentes. La combinación de las opciones de tratamiento existentes y los compuestos descritos en la presente descripción tendrá un valor particular en las enfermedades conducidas por Ras descritas aquí. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel (Taxol®), docetaxel (Taxotere®), cisplatino, carboplatino (Paraplatin®), clorhidrato de gemcitabina (Gemzar®), clorhidrato de doxorubicina, etopósido (Etopophos®, Vepesid®), pemetrexed (Alimta®), topotecán (Hycamtin®), vinblastina (Velbe®), Vindesina (Eldisine®), vinorelbina (Navelbine®), ifosfamida (Mitoxana®) y mitomicina. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos para enfermedades no malignas descritas aquí incluyen, pero no se limitan a, acetato de glatirámico (Copaxona), metformina (Glucofage), cloroquina, 2-desoxiglucosa, valproato de sodio, colesterol, estatinas y clopidogrel (Plavix®).

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran métodos para producir y usar los antagonistas de Ras de la presente divulgación.

1. Ejemplo 1: Preparación de 5-(2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)sulfanil)ifenil)-2H-1,2, 3,4-tetrazol (1).

A. Etapa 1(A): Preparación de 2-(benciltio)benzonitrilo.

Se enfrió una mezcla constituida por 2-nitrobenzonitrilo (5,0 g, 33,75 mmol) en 30 ml de dimetilformamida anhidra (DMF) en un baño de agua con hielo (0 °C) y se colocó bajo atmósfera de N₂. Se añadió bencilmercaptano (4,0 ml, 33,75 mmol) seguido por la adición gota a gota de una solución acuosa de hidróxido de potasio (3,40 g, 60,75 mmoles en 10 ml de agua). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante treinta minutos y después se dejó calentar a temperatura ambiente. Después de cuatro horas, la reacción parecía completa por cromatografía en capa fina (TLC). A la mezcla de reacción se añadió agua con hielo (100 ml). La solución se extrajo con diclorometano (200 ml) y se lavó con salmuera (100 ml). La capa orgánica se secó sobre sulfato sódico (Na₂SO₄) y después se concentró a presión reducida para proporcionar un aceite rojo. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica instantánea. La elución a través de un cartucho de sílica instantánea Silicycle® de 80 g con acetato de etilo al 5% en heptanos proporcionó el compuesto del título como un sólido amarillo brillante (6,08 g, 80%) R_f de 0,24" con heptanos:acetato de etilo 95:5 v/v; ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (dd, 1H), 7,47-7,42 (dt, 1H), 7,38 (dd, 1H), 7,32-7,25 (m, 6H); MS (ESI -) m/z 224,1 (Mz-1).

B. Etapa 1(B): Preparación de 2-mercaptobenzonitrilo.

En un matraz de fondo redondo de 3 cuellos que contenía un embudo de adición se añadió benceno (40 ml). El matraz se colocó bajo atmósfera de N₂ y se enfrió en un baño de agua con hielo (0 °C). Se añadió cloruro de aluminio (4,88 g, 36,61 mmol) a la solución de benceno. Se añadió una solución de 2-(benciltio)benzonitrilo (5,0 g, 22,19 mmol) de la Etapa 1(A) en benceno (40 ml) al embudo de adición. La solución se añadió gota a gota durante cuarenta minutos y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante una hora y después se agitó a temperatura ambiente durante 48 horas. La reacción se procesó vertiendo la mezcla en bruto en agua helada (200 ml) y agitando durante 30 minutos. Se añadió solución de NaOH al 10% (100 ml) y la mezcla se agitó durante 10 minutos. La solución se acidificó (pH=2) mediante la adición de ácido clorhídrico 6N (HCl). La solución se colocó en un embudo de separación y se extrajo con diclorometano (3x100 ml). Los orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite marrón. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica instantánea. La elución a través de un cartucho de silicio instantánea Silicycle® de 80 g con acetato de etilo al 5% en heptanos produjo el compuesto del título en forma de un aceite marrón (2,55 g, 85%); R_f de 0,56" con heptanos:acetato de etilo 70:30 v/v; ¹HRMN (400 MHz; CDCl₃) δ 7,52(d, 1H), 7,39-7,32 (m, 2H), 7,19-7,14 (m, 1H), 4,01 (s, 1H); MS (ESI -) m/z 134,05 (Mz-1).

C. Etapa 1(C): Preparación de 2-(2H-tetrazol-5-il)bencenotiol.

En un matraz de fondo redondo de 250 ml se añadió 2-mercaptobenzonitrilo (2,0 g, 14,8 mmol) de la Etapa 1(B) seguido de DMF anhidra (30 ml). Se añadieron cloruro de amonio (1,42 g, 26,64 mmol) y azida sódica (1,73 g, 26,64 mmol) al matraz de reacción seguido por 10 ml adicionales de DMF. La mezcla de reacción se calentó a 105 °C bajo un flujo de N₂ y se agitó durante la noche. La reacción se trató enfriando primero a temperatura ambiente. A continuación, la solución se acidificó mediante la adición de 50 ml de HCl 1N. La solución se extrajo con acetato de etilo (2x100 ml) y después se lavó con salmuera (100 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄ y después se concentraron a presión reducida para producir un sólido blanco. El sólido se recogió por filtración de un tratamiento de heptano/acetato de etilo (7:3, 10 ml) que proporcionó el compuesto del título en forma de un sólido blanco (1,21 g, 46%); R_f de 0,05" con diclorometano:metanol 95:5 v/v; ¹H-RMN (400 MHz; DMSO-d₆) δ 7,91(d, 1H), 7,78 (d, 1H), 7,64-7,50 (m, 2H), 2,90 (s, 1H), 2,78 (s, 1H); MS (ESI -) m/z 177,1 (Mz-1).

D. Etapa 1(D) Preparación final de 5-(2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)sulfanil)fenil)-2H-1,2,3,4-tetrazol (1).

En un vial de centelleo, se pesó 2-(2H-tetrazol-5-il)bencenotiol (0,150 g, 0,842 mmol) de la Etapa 1(C). El sólido se disolvió en 10 ml de acetona y 1 ml de DMF anhidra. Se añadieron carbonato de guanidina (0,379 g, 2,105 mmol) y bromuro de trans-transfarnesilo (0,24 ml, 0,884 mmol) al matraz de reacción. La mezcla de reacción se calentó a 40 °C bajo un flujo de N₂ y se agitó durante la noche. La reacción se trató enfriando primero a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con diclorometano (100 ml) y después se lavó con HCl 1N (50 ml). Los orgánicos se lavaron entonces con salmuera (100 ml) y después se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron a presión reducida para proporcionar un aceite crudo. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica instantánea. La elución a través de un cartucho de sílica instantánea de Silicycle® de 12 g con acetato de etilo al (5-15%) en heptanos proporcionó el compuesto del título como un aceite (32,5 mg, 10%); R_f de 0,64" con heptanos:acetato de etilo 50:50 v/v; C₂₂H₃₀N₄S₁ mol. peso. 382,57 g/mol, ¹H-RMN (400 MHz; CDCl₃) δ 7,72(d, 1H), 7,55 (t, 1H), 7,40 (t, 1H), 7,30 (d, 1H), 5,20 (t, 1H), 5,10 (t, 1H), 5,05 (t, 1H), 4,81(d, 2H), 2,10-1,95 (m, 8H), 1,71 (s, 3H), 1,62-1,55 (m, 6H), 1,43 (s, 3H); MS (APCI +) m/z 383,2, 765,4 (Mz+1, 2Mz+1).

2. Ejemplo 2: Preparación de 2-metil-5-(2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il)sulfanil)fenil)-2H-1,2,3,4-tetrazol y 1-metil-5-(2-((2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-il)sulfanil)fenil)-1H-1,2,3,4-tetrazol (2)

En un vial de centelleo, se pesó hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 5,0 mg). Se añadió DMF anhidra (1 ml) seguido por yodometano (0,01 ml). La mezcla de reacción se agitó durante cinco minutos y después se añadió gota a gota el compuesto (1) (0,040 g, 0,105 mmol) de la Etapa 1(D) como una solución en DMF (2 ml). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora, donde se determinó por TLC que estaba completa. La reacción se trató por adición de agua (6 ml). La solución se extrajo con acetato de etilo (50 ml) y después se secó

sobre sulfato de magnesio (MgSO_4), se filtró y se concentró para proporcionar un aceite en bruto. El producto se purificó por cromatografía en columna de sílica instantánea. La elución a través de un cartucho de sílica instantánea Silicycle® de 12 g con gradiente (2-20%) de acetato de etilo en heptanos produjo el compuesto del título en forma de un aceite incoloro (15,6 mg, 38%). $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_4\text{S}_1$ peso molar 397,60 g/mol, R_f de 0.68" con heptanos:acetato de etilo 50:50 v/v; MS (APCI +) m/z 397,1 (Mz). ^1H RMN se tomó de una fracción mixta que mostraba formación del producto (N- CH_3). ^1H -RMN (400 MHz, CDCl_3) δ 3,85 (s, 3H).

3. Ejemplo 3: Preparación de 3-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]tiofeno-2-ácido carboxílico (3).

Se disolvió ácido 3-sulfenil-2-tiofeno carboxílico (50 mg, 0,31 mmol) en acetona (5 ml). Se añadió carbonato de guanidina (66 mg, 0,38 mmol) seguido de adición gota a gota de bromuro de trans-transfarnesilo (88,5 mg, 0,31 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se suspendió en cloroformo (20 ml) y se acidificó con HCl 2N. La mezcla de reacción se lavó con agua (10 ml) seguido de salmuera. La mezcla de reacción se secó sobre 5 g de Na_2SO_4 saturado, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó en columna de gel de sílica normal (2 cm x 31 cm) usando 30:70 de acetato de etilo:hexano. La primera fracción de 100 ml se recolectó en un matraz Erlenmeyer y posteriormente se recogieron fracciones de 7 ml. Todas las fracciones fueron verificadas por TLC. Las fracciones con producto puro se combinaron y se evaporaron. Rendimiento 58 mg (50,9%), R_f de 0,47" en acetato de etilo:hexano 40:60, $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{S}_2$, peso molar 364,6 g/mol, ES/M-H+ 363, UV λ_{max} 268, 314 nm.

4. Ejemplo 4: Preparación de Etil 5-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]-1,2,3-tiadiazol-4-carboxilato (4).

Se disolvió etil-5-mercapto-1,2,3-tiazdazol-4-carboxilato (50 mg, 0,26 mmol) en acetona (5 ml). Se añadió carbonato de guanidina (56 mg, 0,31 mmol) seguido de adición gota a gota de bromuro de trans-transfarnesilo (71 mg, 0,31 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se suspendió en cloroformo (20 ml) y se acidificó con HCl 2N. La mezcla de reacción se lavó con agua (10 ml) seguido de salmuera (20 ml). La mezcla de reacción se secó sobre 5 g de Na_2SO_4 saturado, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó sobre columna de gel de sílica normal (2 cm x 35 cm) usando acetato:hexano 5:95. La primera fracción de 100 ml se recolectó en un matraz Erlenmeyer y posteriormente se recogieron fracciones de 7 ml. Todas las fracciones fueron verificadas por TLC. Las fracciones con producto puro se combinaron y se evaporaron. Rendimiento 41 mg (39,4%), R_f de 0,51" en 10:90 acetato de etilo:hexano, $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2\text{S}_2$ peso molecular 394,6 g/mol, APC/MH+ 394,9, UV λ_{max} 303 nm.

5. Ejemplo 5: Preparación de 2-(2-[[[(2E,6E)-3,7,11-trimetildodeca-2,6,10-trien-1-il]sulfanil]fenil]-4,5-dihidro-1Himidazol (5).

Se disolvió 2-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)benzenotiol (50 mg, 0,28 mmol) en acetona (6 ml). Se añadió carbonato de guanidina (58,6 mg, 0,32 mmol) seguido de adición gota a gota de bromuro de trans-transfarnesilo (75,6 mg, 0,28 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se evaporó y se suspendió en cloroformo (20 ml) y se acidificó con HCl 2N. La mezcla de reacción se lavó con agua (10 ml) seguido de salmuera (20 ml). La mezcla de reacción se secó sobre 5 g de Na_2SO_4 saturado, se filtró y el filtrado se evaporó a presión reducida. La mezcla de reacción en bruto se purificó sobre columna de gel de sílica normal (2 cm x 31 cm) usando 10:90 etanol:acetato de etilo. La primera fracción de 100 ml se recolectó en un matraz Erlenmeyer y posteriormente se recogieron fracciones de 7 ml. El gradiente de disolvente se aumentó lentamente a etanol:acetato de etilo 50:50. Todas las fracciones fueron verificadas por TLC. Las fracciones con producto puro se combinaron y se evaporaron. Rendimiento 40 mg (37,2%), R_f de 0,4" en 85:15:2 cloroformo:metanol:agua.

6. Ejemplo 6: Inhibición de la proliferación de células U87MG y PANC-1

La capacidad de los compuestos de la presente invención para inhibir el crecimiento celular se demuestra mediante ensayos estándar conocidos por la persona experimentada en la técnica, y se describen brevemente en los párrafos siguientes.

A. Etapa 6(A): Cultivo celular

La línea celular de glioblastoma adulto U87MG se obtuvo de una fuente comercial (ATCC). La línea celular de cáncer de páncreas PANC-1 se obtuvo de un laboratorio local (Universidad de Indiana). Ambas líneas se cultivaron en Medio de Dulbecco Modificado de Iscove con suero bovino fetal al 10% (FBS) a 37 °C y CO_2 al 5%.

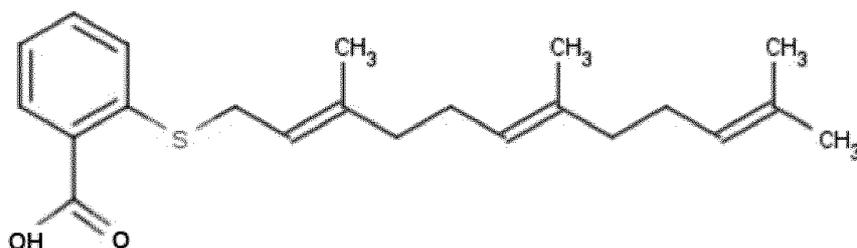
B. Etapa 6(B) Preparación de la muestra

Los compuestos (1), (2), (3), (4) y (5), que se muestran y describen anteriormente, se disolvieron cada uno en etanol a 10 mg/ml. Se pipeteó una porción medida de la solución en un tubo de microcentrífuga. A continuación, el etanol se evaporó de cada tubo usando un SpeedVac®, dejando sólo el compuesto en el tubo. Se añadió la cantidad apropiada de cloroformo al tubo para producir una concentración de 0,1 M. Las soluciones se colocaron sobre hielo

y en la oscuridad para que pudieran pipetearse en alícuotas de 10 y 20 μl en tubos de microcentrífuga de 1,5 ml. Las soluciones se congelaron a $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ con tapas cerradas herméticamente y los tubos cubiertos con papel de aluminio.

Antes de tratar las células, se retiró un tubo del compuesto de prueba del congelador y se colocó bajo una campana de bioseguridad para evaporar el cloroformo en los tubos. A continuación, se añadió dimetilsulfóxido (DMSO) a los tubos para hacer la concentración correcta para usar en el experimento (provisión 0,1 M). Los tubos se agitaron con vórtice y se añadieron lentamente medios calientes con FBS al 10% para hacer las concentraciones de trabajo correctas que se utilizarían en el experimento. Los compuestos se añadieron directamente a cada pozo para tratamiento.

Como referencia, se prepararon muestras similares de ácido farnesil-tiosalicílico (FTS) (mostrado a continuación). FTS es el tema de la Patente de Estados Unidos No. 5,705,528 y la Patente de Estados Unidos No. 6,462,086 para Kloog, ambas de las cuales describen derivados de farnesilo tales como FTS y el análogo de 2-piridina FTN como antagonistas de RAS



C. Etapa 6(C): Ensayo de proliferación de células para células U87MG

Se sembraron células U87MG en una placa de 24 pozos, 5.000 células por pozo, y se incubaron durante la noche a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ en medio libre de suero. Al día siguiente se trataron por triplicado con 50 y 100 μM de cada compuesto de prueba (1), (2), (3), (4) y (5) y el compuesto de referencia FTS. Después de cinco días, las células se tripsinizaron (0,5%), se tiñeron con azul de tripano y se contaron para determinar el número de células por pozo. Los valores de IC_{50} se calcularon utilizando el software Multiplex Reader-Fit fabricado por MiraiBio Group, Hitachi Solutions America, Ltd. En un experimento típico, los pozos de control promediaron 138.000 células. Los resultados se presentan gráficamente en la figura 1. Los compuestos de prueba a 50 μM permitieron la siguiente proliferación de células U87MG en comparación con control: compuesto (1)-37%, compuesto(2)-18%, compuesto(3)-10%, compuesto (4)-40% y el compuesto (5)-0%. El compuesto de referencia FTS a 50 μM permitió 7% de proliferación celular en comparación con el control.

Para evaluar adicionalmente los compuestos (3) y (5), que inhibieron la mayor parte del crecimiento celular en la figura 1, se sembraron más células U87MG en placas de 24 pozos, 5.000 células por pozo, y se incubaron durante la noche a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ en medio libre de suero. Las células se trataron la mañana siguiente en medio con suero al 5% por triplicado con concentraciones estándar de 6,25, 12,5, 25 y 50 μM de cada compuesto de prueba (3) y (5) y el compuesto de referencia FTS. Después de cinco días de tratamiento, las células se tripsinizaron (0,5%) y luego se tiñeron con azul de tripano. Se contaron las células para determinar el número de células por pozo. Nuevamente, los valores de IC_{50} se calcularon usando el software Multiplex Reader-Fit fabricado por MiraiBio Group, Hitachi Solutions America, Ltd. En un experimento típico, los pozos de control promediaron 56.000 células. Los resultados se presentan gráficamente en la figura 2. Los compuestos de prueba a 25 μM permitieron la siguiente proliferación de células U87MG en comparación con el control: compuesto (3)-69% y compuesto (5)-0%. El compuesto de referencia FTS a 25 μM permitió una proliferación celular superior al 50% en comparación con el control.

Dado que las dosis del compuesto (5) usado anteriormente mataron todas las células, se volvió a configurar la curva de dosis utilizando dosis aún más bajas del compuesto (5). Se sembraron células U87MG en placas de 24 pozos, 5.000 células por pozo, y se incubaron durante la noche a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ en medio libre de suero. Las células se trataron por triplicado con 6,5, 12,5, 25 y 50 μM del compuesto de referencia FTS y 0,3125, 0,625, 1,25, 2,5 y 5,0 μM del compuesto de prueba (5) en medio con suero al 5% durante cinco días. A continuación, las células se tripsinizaron (0,5%) y se tiñeron con azul de tripano, y se determinó el número de células por cada pozo. De nuevo, los valores de IC_{50} se calcularon utilizando el software Multiplex Reader-Fit fabricado por MiraiBio Group, de Hitachi Solutions America, Ltd. En un experimento típico, los pozos de control promediaron 58.000 células. Los resultados se presentan gráficamente en la figura 2. El compuesto de prueba (5) a 2,5 μM permitió 56% de proliferación de células U87MG en comparación con el control. Incluso a una dosis mayor de 6,25 μM , el compuesto de referencia FTS permitió más del 80% de proliferación celular en comparación con el control.

D. Etapa 6(D): Ensayo de proliferación celular para células PANC-1

Los valores de IC_{50} para las células PANC-1 se determinaron sembrando las células en placas de 24 pozos, 7.500 células por pozo, e incubándolas durante la noche a $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ en medio libre de suero. Las células se trataron por

5 triplicado con concentraciones estándar de 6,25, 12,5, 25, 50 y 100 μM de cada compuesto de prueba (3) y (5) y el compuesto de referencia FTS y, cuando era necesario, concentraciones de 0,625, 1,25, 2,5 y 5,0 μM en medio con suero al 5% durante cinco días. A continuación, las células se tiñeron con azul de tripano, y se determinó el número de células por cada pozo. De nuevo, los valores de IC_{50} se calcularon utilizando el software Multiplex Reader-Fit
 10 fabricado por MiraiBio Group, Hitachi Solutions America, Ltd. En un experimento típico, los pozos de control promediaron 32.500 células. Los resultados se presentan gráficamente en la figura 3. El compuesto de prueba (3) a 12,5 μM permitió la proliferación de células PANC-1 al 41% en comparación con el control, y el compuesto de prueba (5) a 1,25 μM permitió la proliferación de células PANC-1 al 56% en comparación con el control. Incluso a 12,5 μM , el compuesto de referencia FTS permitió más del 80% de proliferación celular en comparación con el control.

7. Ejemplo 7: Toxicidad de células progenitoras hematopoyéticas humanas

15 Se sembraron células de baja densidad de sangre de cordón a 1×10^5 células por placa en 1 ml de metilcelulosa completa en presencia de cada compuesto de prueba (3) y (5) y se incubaron durante 12 días en un incubador de CO_2 . La unidad formadora de colonias de granulocito (CFU-GM), la unidad formadora de ráfagas de eritroide (BFU-E) y las colonias mixtas se contaron bajo un microscopio invertido. Los compuestos de prueba se usaron a los valores IC_{50} e $\text{IC}_{0,5}$, 25 y 2,5 μM para el compuesto (3), y 2,5 y 0,25 μM para el compuesto (5) como se determinó previamente en las células U87MG. Los compuestos de prueba no eran tóxicos para las células progenitoras hematopoyéticas.

8. Ejemplo 8: Activación de Ras y proliferación celular en mastocitos

20 Las poblaciones purificadas de NF-1 +/- mastocitos se estimularon con una concentración estimulante máxima de factor de células madre (SCF) en presencia de un control o compuesto (5) a concentraciones de 10-15 μM . La forma de Ras activada enlazada a GTP (Ras-GTP), se midió 3 minutos después usando análisis de inmunoprecipitación Western. Los resultados se presentan en la figura 4A, que muestra que el compuesto (5) redujo significativamente el nivel de Ras-GTP en relación con el control. En experimentos paralelos, se midió la proliferación de los mastocitos
 25 usando incorporación de 3H-timidina 24 horas después de la estimulación de SCF en presencia de un control o compuesto (5) a concentraciones de 0-12,5 μM . Los resultados se presentan en la figura 4B, que muestra que el compuesto (5) redujo la proliferación de los mastocitos en relación con el control. Cada asterisco de la figura 4B representa una diferencia estadística con respecto al control utilizando el análisis de varianza. (Yang, Feng-Chun et al., J. Clin Invest 2003, 112 (12), 1851-1861. Yang, Feng-Chun, et. al. Hum Mol Genet 2006, 15(11), 1921-1930).

30 9. Ejemplo 9: Activación de Ras y proliferación celular en células de Schwann

Una población purificada de células Schwann NF-1 -/- S100+ aisladas de un neurofibroma plexiforme en un ratón modificado genéticamente (Zhu, Y. et al., Science, May 2002, 3;296(5569):920-922) fueron estimuladas con una concentración estimulante máxima del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en presencia de un control o compuesto (3) a concentraciones de 2,5-5 μM . El Ras-GTP se midió 3 minutos posteriormente usando
 35 análisis de inmunoprecipitación Western. Los resultados se presentan en la figura 5A, que muestra que el compuesto (3) redujo significativamente el nivel de Ras-GTP en relación con el control. En experimentos paralelos, la proliferación de células de Schwann se midió usando espectroscopía visible 24 horas después de la estimulación de PDGF en presencia de un control o compuesto (3) a concentraciones de 25-50 μM . Los resultados se presentan en la figura 5B, que muestra que el compuesto (3) redujo la proliferación de células de Schwann en relación con el control. Cada asterisco de la figura 5B representa una diferencia estadística con respecto al control utilizando el análisis de varianza. (Yang, Feng-Chun et al., J. Clin Invest 2003, 112(12), 1851-1861. Yang, Feng-Chun, et al., Hum Mol Genet 2006, 15(11), 1921-1930).

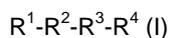
45 Se ha demostrado que los compuestos divulgados aquí limitan la activación de Ras y la proliferación de células tumorigénicas, que es fundamental para la patogénesis de múltiples secuelas de NF-1. Al limitar la proliferación de células tumorigénicas, los compuestos descritos aquí pueden limitar tales secuelas de NF-1.

Los antagonistas de Ras preferidos de la presente divulgación incluyen compuestos (3) y (5). Un antagonista de Ras particularmente preferido es el compuesto (5). Otros antagonistas de Ras útiles en la presente divulgación pueden identificarse utilizando los ensayos de membranas libres de células y ensayos celulares descritos en el documento WO 98/38509, cuya divulgación se incorpora expresamente aquí en su totalidad como referencia. Esta publicación
 50 de patente describe varios sistemas de ensayo diseñados para determinar la capacidad de un agente candidato para desalojar Ras activado de su membrana. En general, el material de ensayo que contiene membranas específicas que tienen una cantidad conocida y detectable de Ras anclada al mismo se expone al agente candidato. El material de ensayo se separa a continuación en una fracción de membrana que contiene las membranas y una fracción citosólica de un equilibrio del material que queda después de que se eliminan las membranas específicas. Una fracción de la cantidad conocida de Ras marcada contenida en la membrana y la fracción citosólica se determina
 55 como una medida de la capacidad del agente candidato para interrumpir la asociación de la membrana de Ras. Una fuente particularmente conveniente de membranas ancladas de Ras activadas son membranas aisladas de células cancerosas transformadas por Ras tales como células PANC-1.

Aunque se ha descrito que esta invención tiene diseños de ejemplo, la presente invención puede modificarse adicionalmente dentro de los límites de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista de Ras representado por la fórmula (I):



en el que:

5 R^1 representa CN, C(=O)R⁵, S(=O)(=O)R⁵, CO₂M, SO₃M, o un tetrazol sustituido en N(R⁸);

R^2 representa un anillo heterocíclico de 5 miembros con uno o dos heteroátomos,

R^3 representa S, O, NH, SO, SO₂, o Se;

R^4 representa farnesilo o geranilo-geranilo;

10 R^5 representa hidrógeno, hidroxilo, alquiloxi C1-C4, alqueniloxi C2-C4, hidroxialquiloxi C1-C4, aminoalquiloxi C1-C4 o NR⁶R⁷;

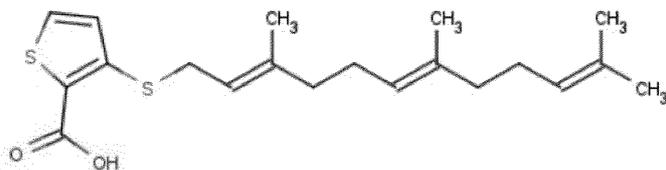
R^6 representa hidrógeno, hidroxilo, alquilo C1-C4, alqueno C2-C4, aminoalquilo C1-C4, hidroxialquilo C1-C4, alquiloxi C1-C4 o alquilamino C1-C4 y R^7 representa hidrógeno, alquilo C1-C4, alqueno C2-C4, aminoalquilo C1-C4, hidroxialquilo C1-C4, alquiloxi C1-C4 o alquilamino C1-C4, o en el que R^6 y R^7 juntos forman un anillo que incluye morfolina, piperazina o piperidina;

15 M es un contraión orgánico o inorgánico que forma sal;

R^8 representa hidrógeno o alquilo C1-C4;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

2. El antagonista de Ras de la reivindicación 1 que tiene la fórmula (3):



(3)

20

3. Un antagonista de Ras representado por la fórmula (I-bis):



en el que:

R^1 representa un anillo heterocíclico de 5 o 6 miembros con al menos un heteroátomo,

25 R^2 representa un anillo de fenilo

R^3 representa S, O, NH, SO, SO₂ o Se;

R^4 representa farnesilo o geranilo-geranilo;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

4. Un antagonista de Ras representado por la fórmula (I-ter):

30 $R^1-R^2-R^3-R^4 \text{ (I-ter)}$

en el que: R^1 representa imidazolina, imidazol, pirazol, pirrol, oxazol, tiazol, 1,4,5,6-tetrahidropirimidina, triazol o tetrazol sustituido con N(R⁹);

y en donde:

R^9 representa hidrógeno o alquilo C1-C4;

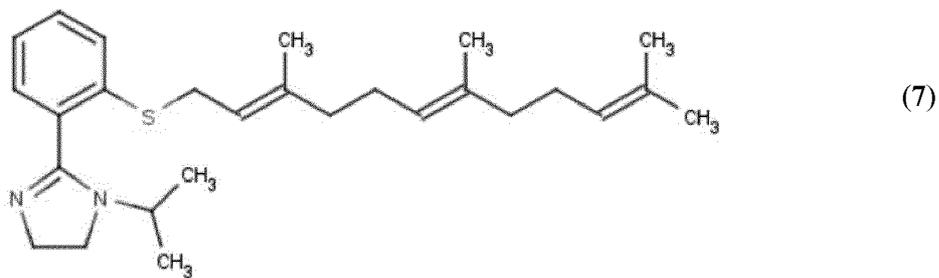
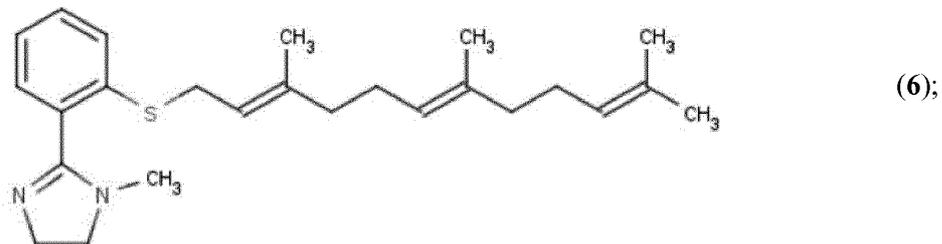
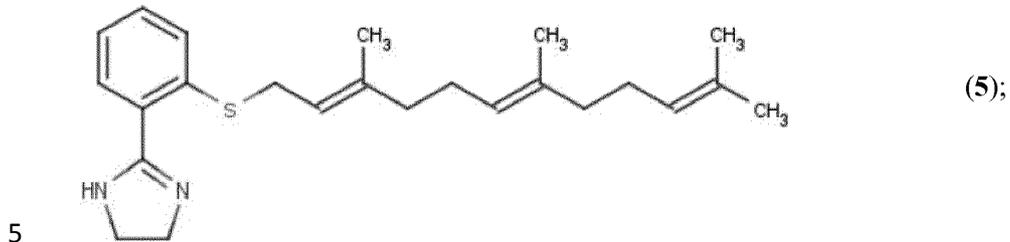
35 R^2 representa un anillo fenilo sustituido con Cl, Br, F, I, alquilo C1-C4 o alcoxi C1-C4, amino, amino mono o disustituido; y el sustituyente de nitrógeno en el anillo fenilo es alquilo C1-C4;

R³ representa S, O, NH, SO, SO₂, o Se;

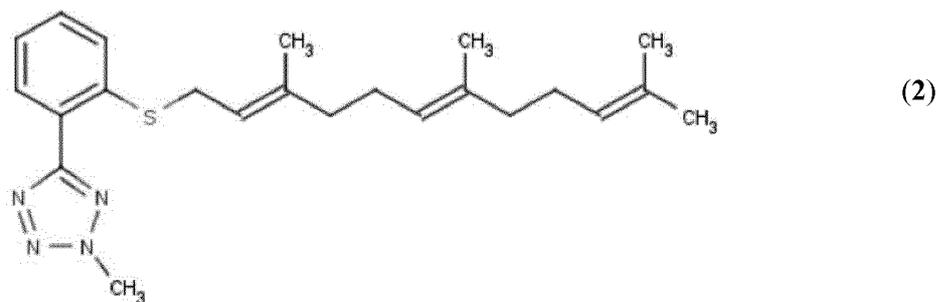
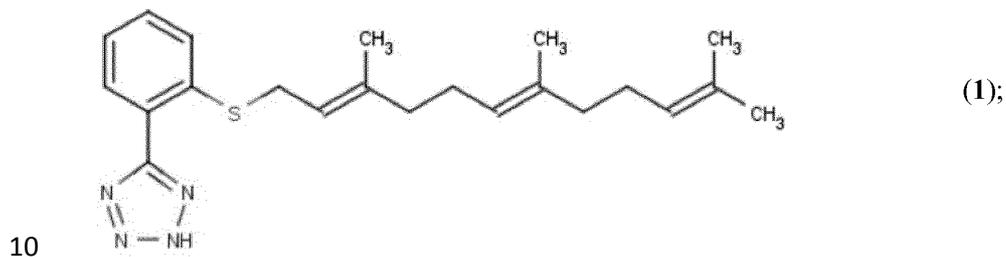
R⁴ representa farnesilo o geranilo-geranilo.

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo.

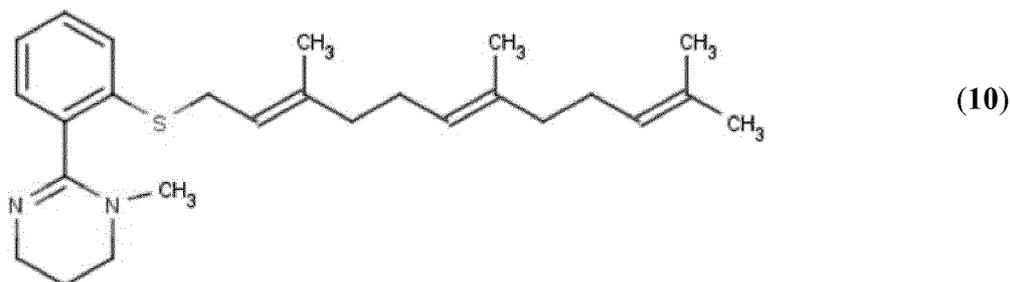
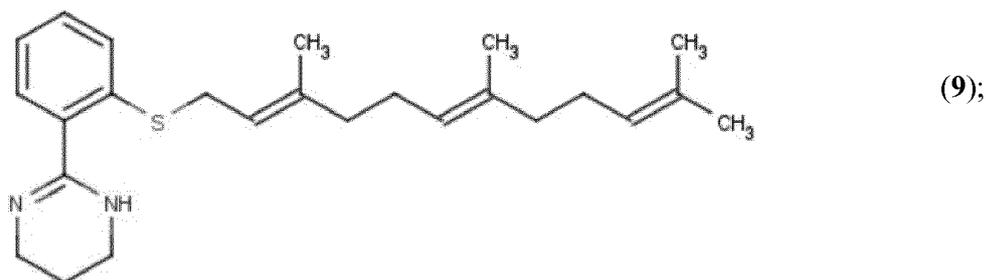
5. Un antagonista de Ras seleccionado de la lista de



6. Un antagonista de Ras seleccionado de la lista de



7. Un antagonista de Ras seleccionado de la lista de



8. Un antagonista de Ras representado por la fórmula (I-cuarto):

$R^1-R^2-R^3-R^4$ (I-cuarto)

5 en la que:

R^1 representa $C(=O)R^{10}$, y en el que R^{10} representa hidrógeno, hidroxilo o alquiloxi C1-C4.

R^2 representa un anillo heterocíclico de 5 miembros con al menos tres heteroátomos,

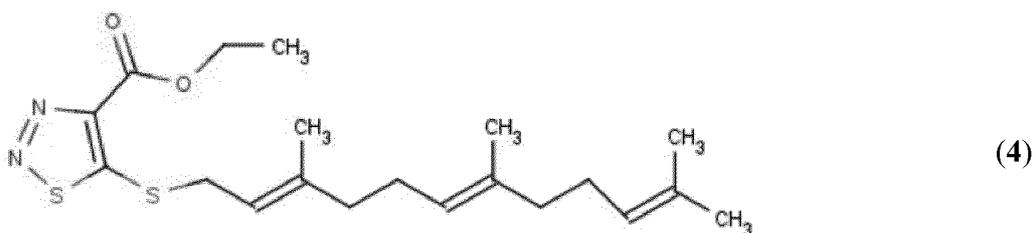
R^3 representa S, O, NH, SO, SO_2 o Se;

R^4 representa farnesilo o geranilo-geranilo;

10 y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo

9. El antagonista de Ras de la reivindicación 8, en el que R^2 representa un grupo tiadiazol o un grupo oxadiazol

10. El antagonista de Ras de la reivindicación 8 que tiene la fórmula (4):



15 11. Los antagonistas de Ras de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 para su uso como medicamentos

12. Los antagonistas de Ras de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 para su uso como medicamentos para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de la lista de lupus eritematoso sistémico (SLE), esclerosis múltiple (MS), síndrome antifosfolípido (APS), artritis reumatoide, diabetes tipo 1, rechazo de órganos, enfermedad crónica del injerto contra huésped, diabetes tipo 2, inflamación vascular, glioblastoma, adenocarcinoma, sarcoma de tejidos blandos, leucemia, psoriasis, neurofibromatosis tipo 1 (NF-1), tumores malignos asociados con NF-1, enfermedad renal poliquística (PKD), reestenosis postangioplástica, fibrosis tisular, distrofia muscular.

20 13. Los antagonistas de Ras de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 para uso como medicamentos para el tratamiento de una enfermedad seleccionada de la lista de tiroiditis de Hashimoto, miastenia gravis, síndrome miasténico de Lambert Eaton, síndrome de Guillain-Barre, polimiositis, esclerosis múltiple (MS).

25 14. Los antagonistas de Ras de acuerdo con las reivindicaciones 1-10 para su uso como medicamentos para el tratamiento de cáncer.

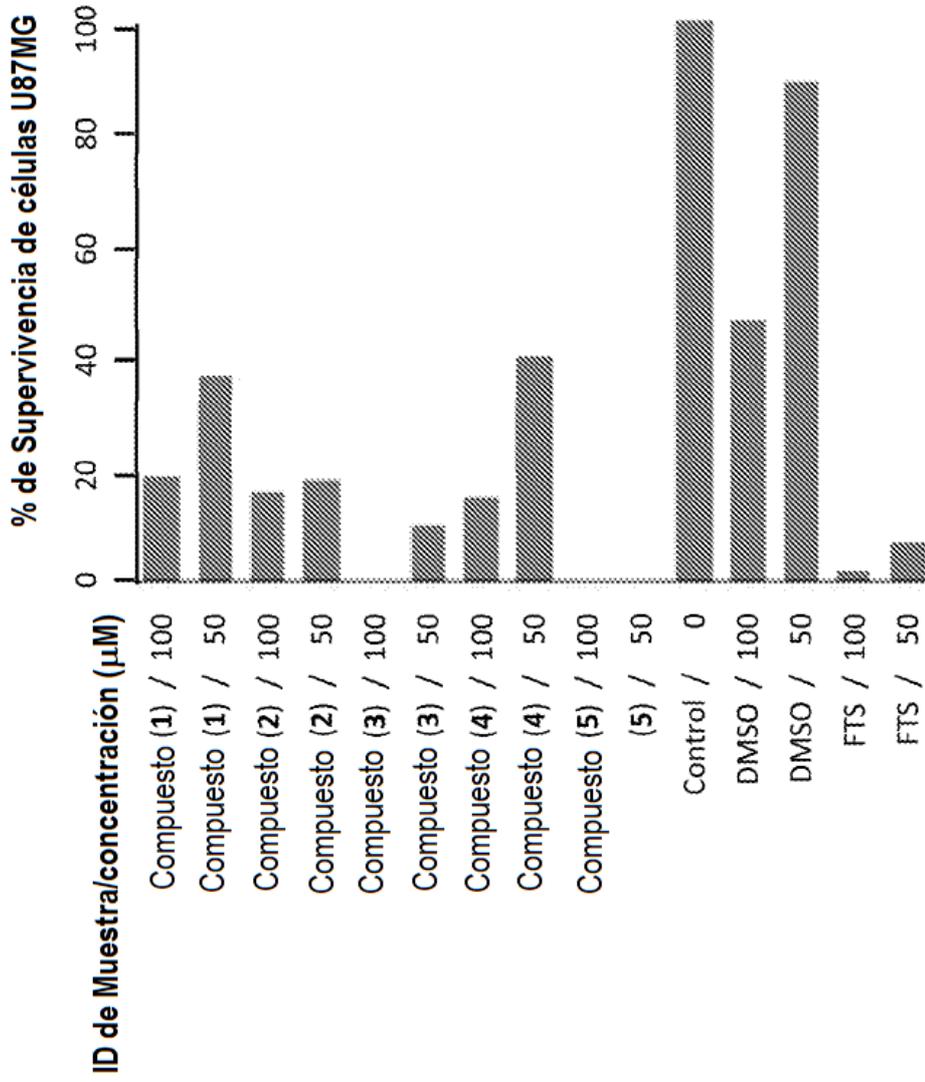


FIG. 1

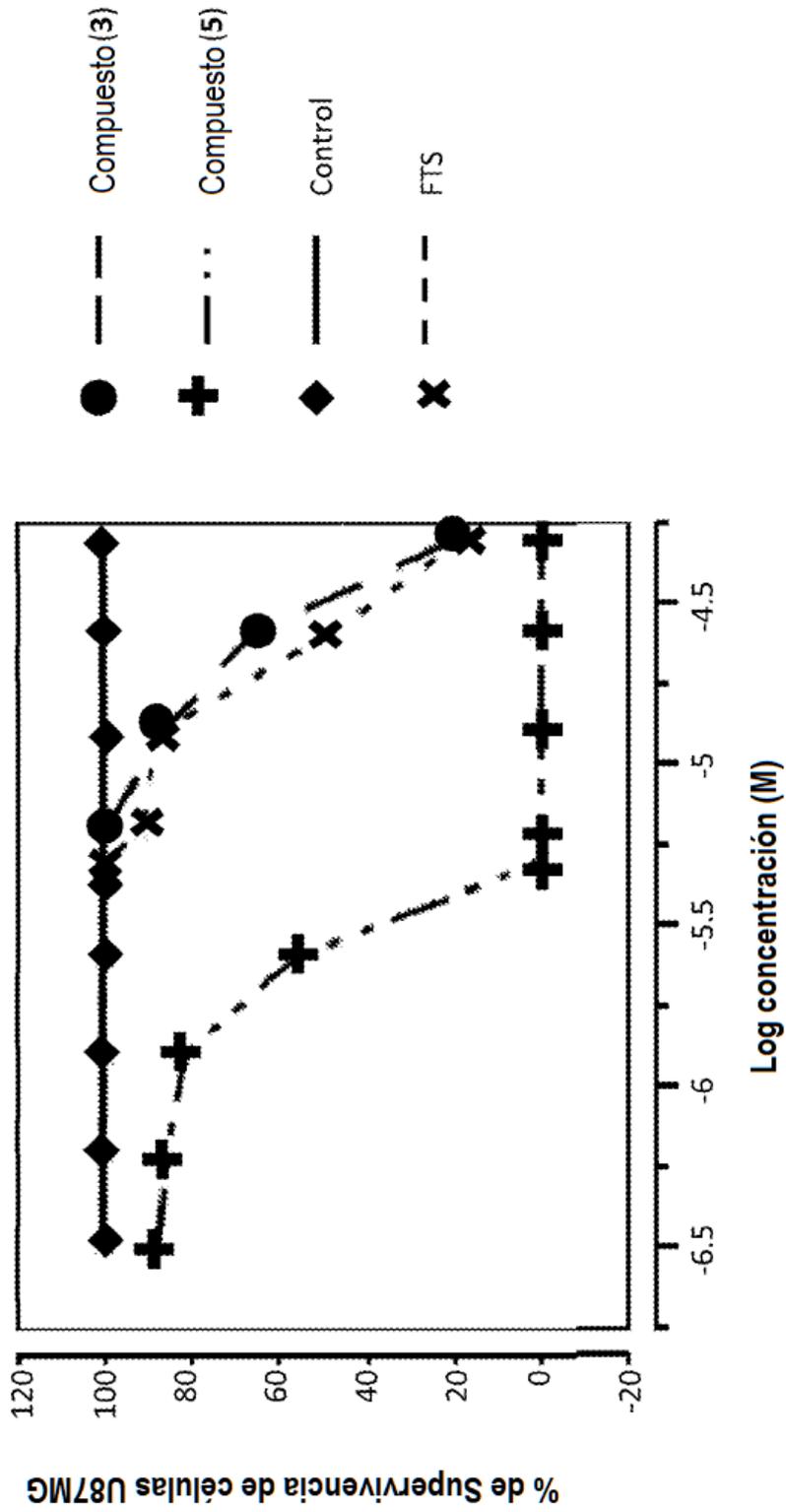


FIG. 2

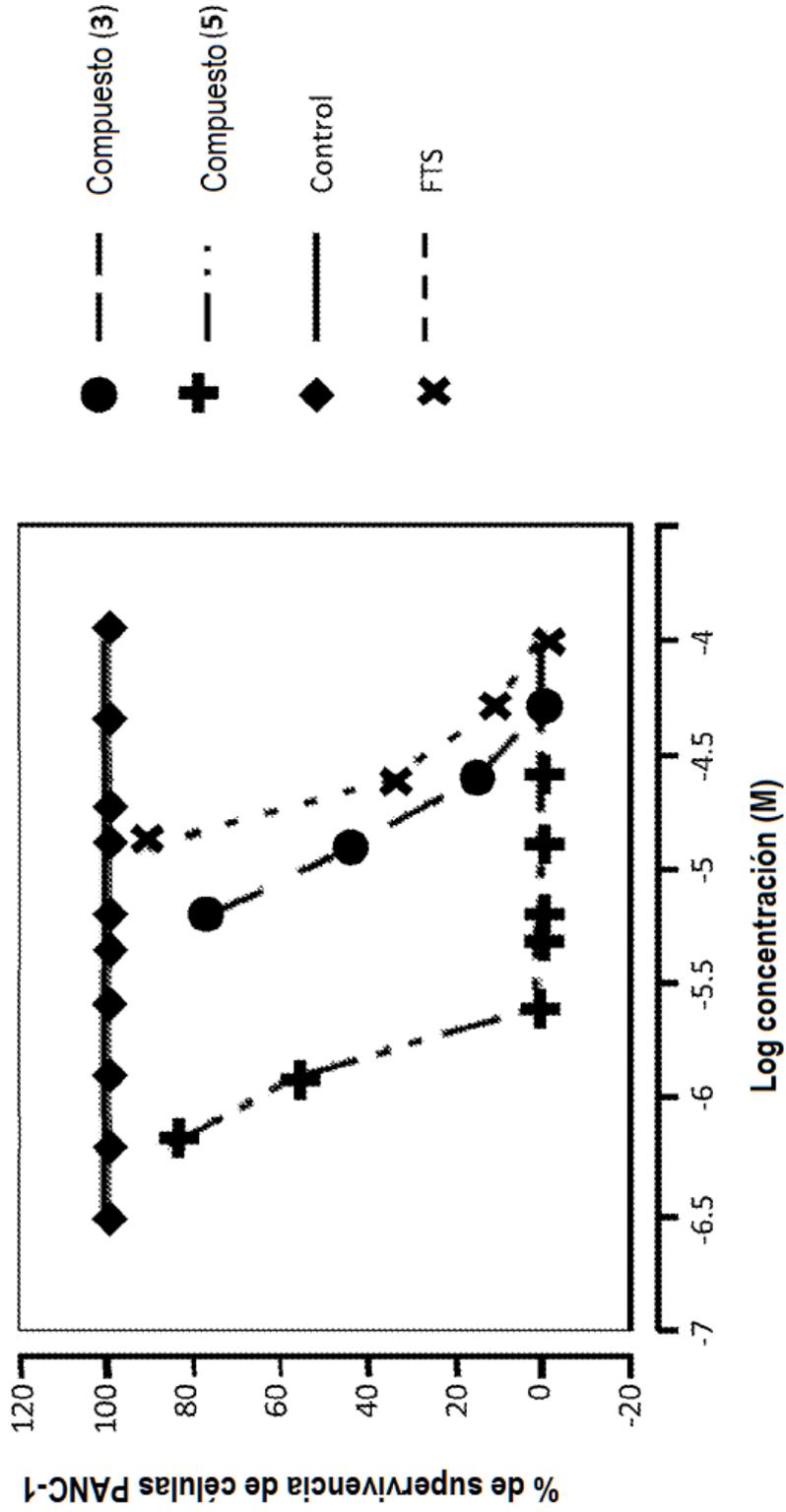


FIG. 3

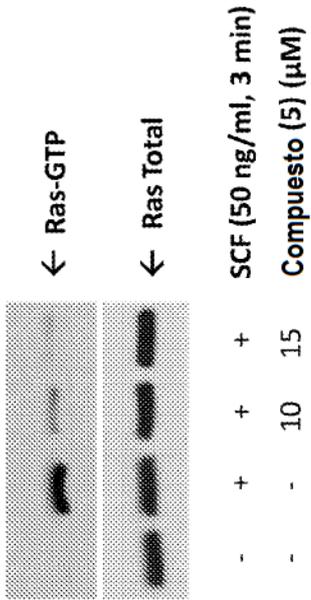


FIG. 4A

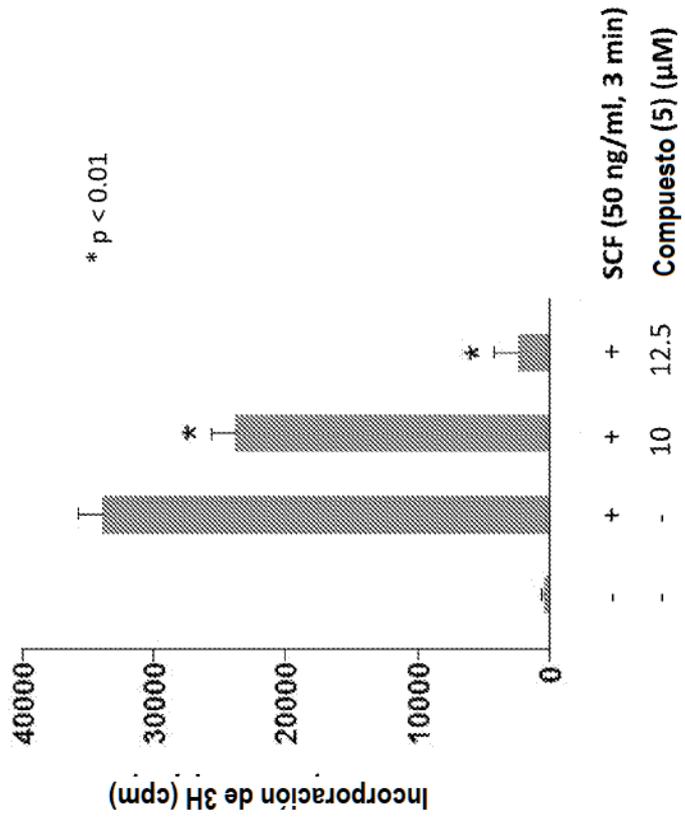


FIG. 4B

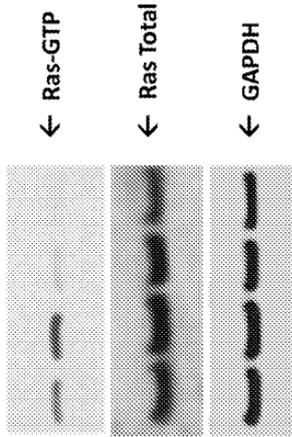


FIG. 5A

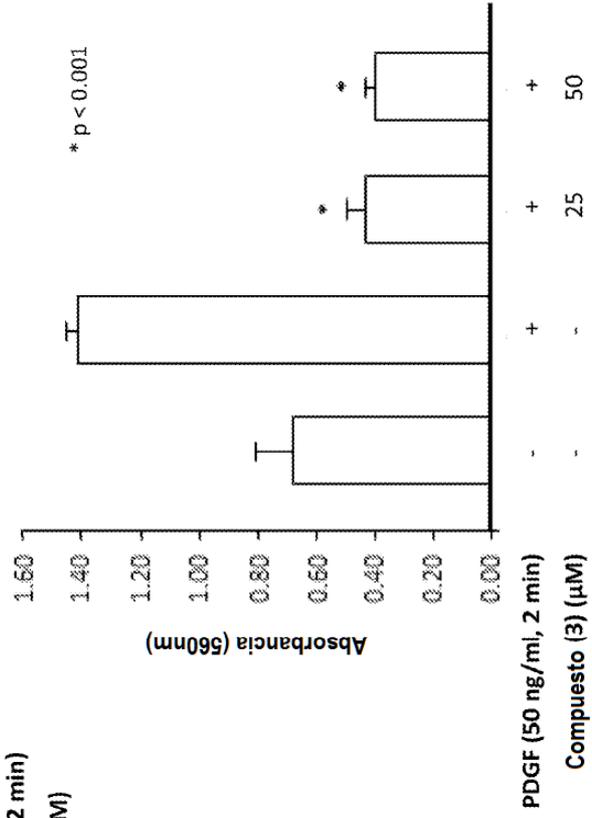


FIG. 5B