

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 654 584**

51 Int. Cl.:

C07J 19/00 (2006.01)

A61K 31/585 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2011 PCT/CN2011/000065**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2011 WO11085641**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2011 E 11732631 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.10.2017 EP 2523966**

54 Título: **Ciertas entidades químicas, composiciones y métodos**

30 Prioridad:

15.01.2010 US 295177 P

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

14.02.2018

73 Titular/es:

**SUZHOU NEUPHARMA CO., LTD (100.0%)
Suite A3-307 218 Xinghu Road Suzhou Industrial
Park
Suzhou, Jiangsu 215123, CN**

72 Inventor/es:

QIAN, XIANGPING

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 654 584 T3

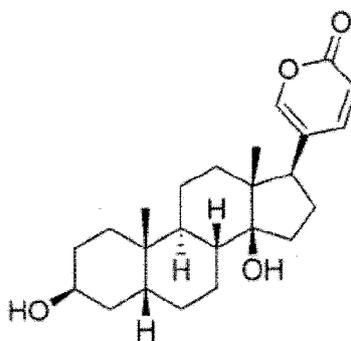
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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).

Ciertas entidades químicas, composiciones y métodos**Descripción**

5 **[0001]** Se proporcionan ciertas entidades químicas y composiciones de las mismas que pueden ser útiles en el tratamiento del cáncer.

10 **[0002]** El cáncer se puede ver como un colapso en la comunicación entre las células tumorales y su entorno, incluyendo sus células vecinas normales. Las señales, tanto estimulantes del crecimiento como inhibitoras del crecimiento, se intercambian rutinariamente entre células dentro de un tejido. Normalmente, las células no se dividen en ausencia de señales estimulantes, y asimismo dejarán de dividirse en presencia de señales inhibitoras. En un estado canceroso o neoplásico, una célula adquiere la capacidad de "anular" estas señales y de proliferar en condiciones en las que las células normales no crecerían.

15 **[0003]** La bufalina es uno de los componentes predominantes de los bufodienolidos aislados de la medicina tradicional china (Chan'su, veneno del sapo), y se ha encontrado que es activo contra varias líneas celulares de cáncer. Se han informado sus actividades contra el cáncer en modelos animales. Sin embargo, su aplicación clínica ha sido limitada debido a su escasa solubilidad y su estrecho índice terapéutico.



Bufalina

35 El documento WO2007016656 describe "métodos para el tratamiento de trastornos oculares usando compuestos que modulan los efectos de eventos hipóxicos locales y sistémicos".

40 Kamano Y. y otros, Journal of Medicinal Chemistry, American Chemical Society, EE. UU., Vol. 45, N° 25, páginas 5440 - 5447, utilizaron el análisis QSAR "para identificar los requisitos estructurales esenciales para aumentar las actividades inhibitoras de bufadienolidos seleccionados del fármaco chino Ch'an Su (y otras fuentes) contra la línea celular de carcinoma hepático primario PLC/PRF/5 (PLC) y la línea derivada resistente a colchicina (COL)".

45 Kamano Y. y col., Chemical and Pharmaceutical Bulletin, Pharmaceutical Society of Japan, JP, (19880101), vol. 36, N° 1, páginas 326 - 332, completaron "una evaluación de treinta y cuatro bufadienólidos y dos cardenólidos relacionados contra una serie de rinovirus in vitro".

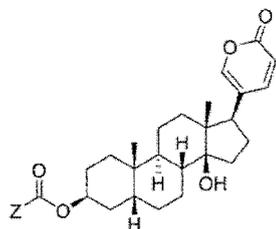
50 Shimada K. y col., Journal of Liquid Chromatography, Nueva York, NY, US, (19900101), vol. 13, N° 3, páginas 493 - 504, examinó "el comportamiento cromatográfico de bufadienólidos que incluyen conjugados ... mediante la adición de γ -ciclodextrina a la fase móvil en cromatografía líquida de alta resolución de fase inversa".

55 El documento CN101177445 describe "nuevo compuesto de bufadienolida así como el método de preparación y usos de los mismos". El documento CN101016326 describe "compuestos de estereo sapo y su aplicación en la preparación farmacéutica".

Liu Junshan y otros, Journal of International Pharmaceutical Research, (2009), vol. 36, no. 2, páginas 115 - 120, describe los "efectos antitumorales de venenum bufonis y sus componentes activos".

60 **[0004]** Se proporciona al menos una entidad química elegida entre los compuestos de Fórmula I

65



Formula I

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

Z se elige de OR_9 y $NR_{10}R_{11}$; dónde

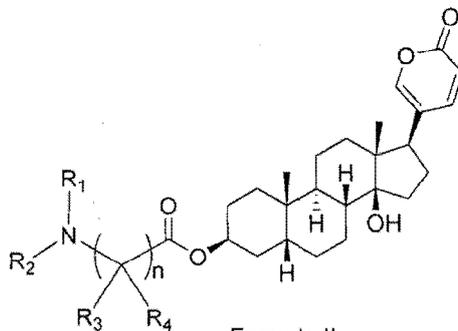
R_9 se elige entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{10} se elige entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se elige entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

o R_{10} y R_{11} pueden unirse opcionalmente junto con cualquier átomo intermedio para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

[0005] También se proporciona al menos una entidad química elegida entre los compuestos de Fórmula II



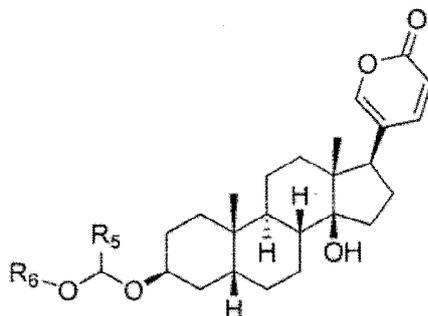
Formula II

45 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R_1 y R_2 se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R_1 y R_2 pueden unirse opcionalmente junto con cualquier átomo intermedio para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; para cada aparición, R_3 y R_4 se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R_3 y R_4 pueden unirse opcionalmente junto con cualquier átomo intermedio para formar un anillo de cicloalquilo opcionalmente sustituido o un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

o R_1 y una aparición de R_3 se pueden unir opcionalmente junto con cualquier átomo intermedio para formar un anillo de heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y n se selecciona de 1, 2, 3, 4, 5 y 6.

[0006] También se proporciona al menos una entidad química elegida entre los compuestos de Fórmula III



Formula III

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R₅ se elige entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R₆ se elige entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, y -P(=O)(OR₇)(OR₈), donde R₇ y R₈ se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

[0007] También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos una entidad química descrita en este documento.

[0008] También se proporciona una composición farmacéutica envasada que comprende una composición farmacéutica descrita en este documento e instrucciones para usar la composición para tratar un sujeto que padece cáncer.

[0009] También se proporciona al menos una entidad química descrita en este documento para uso en un método para tratar el cáncer en un sujeto que comprende administrar a un sujeto que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química descrita en este documento.

[0010] Como se usa en el presente documento, las siguientes palabras y frases generalmente pretenden tener los significados que se exponen a continuación, excepto en la medida en que el contexto en el que se usan indica lo contrario.

[0011] Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados a lo largo de:

AcOH = ácido acético

Boc = terc-butoxicarbonilo

c- = ciclo

DCC = dicitclohexilcarbodiimida

DIEA = N,N-diisopropiletilamina

DMAP = 4-dimetilaminopiridina

EDC = 1-etilo-3-(3-dimetilaminopropilo) carbodiimida

eq = equivalente(s)

Et = etilo

EtOAc o EA = acetato de etilo

EtOH = etanol

g = gramo

h o hr = hora

HBTU = hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-ilo)-N,N,N',N'-tetrametiluronio

HOBt = hidroxibenzotriazol

HPLC = cromatografía líquida de alta presión

i- = iso

kg o Kg = kilogramo

L o l = litro

LC/MS = LCMS = cromatografía líquida-espectrometría de masas

LRMS = espectrometría de masas de baja resolución

m/z = relación masa a carga

Me = metilo

MeOH = metanol

mg = miligramo

min = minuto

mL = mililitro

mmol = milimol

5 n- = normal

NaOAc = acetato de sodio

PE = éter de petróleo

Ph = fenilo

Prep = preparativo

10 quant. = cuantitativo

RP-HPLC = cromatografía líquida de alta presión a baja presión ta o TA = temperatura ambiente

s- = sec- = secundario

t- = terc- = terciario

THF = tetrahidrofurano

15 TLC = cromatografía en capa fina

UV = ultravioleta

[0012] Como se usa en este documento, cuando cualquier variable aparece más de una vez en una fórmula química, su definición en cada caso es independiente de su definición en cualquier otro caso.

[0013] Como se usa en el presente documento, se usa un guión ("-") que no está entre dos letras o símbolos para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, -CONH₂ está unido a través del átomo de carbono.

[0014] Como se usa en este documento, "opcional" u "opcionalmente" significa que el evento o circunstancia descrita posteriormente puede o no ocurrir, y que la descripción incluye instancias en las que ocurre el evento o circunstancia y casos en los que no ocurre. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido" como se define a continuación. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contenga uno o más sustituyentes, que tales grupos no están destinados a introducir ningún patrón de sustitución o sustitución que sea estéricamente impráctica, sintéticamente no factible y/o intrínsecamente inestable.

[0015] Como se usa en este documento, "alquilo" se refiere a cadena lineal y cadena ramificada que tiene el número indicado de átomos de carbono, habitualmente de 1 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 1 a 8 átomos de carbono, tal como 1 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquilo C₁-C₆ abarca alquilo de cadena lineal y ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Cuando se nombra un resto alquilo que tiene un número específico de átomos de carbono, se pretende abarcar todas las versiones de cadena ramificada y lineal que tienen ese número de átomos de carbono; así, por ejemplo, "butilo" pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo. "Alquilo inferior" se refiere a grupos alquilo que tienen de uno a seis carbonos. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo y similares. El alquilenio es un subconjunto de alquilo, que se refiere a los mismos residuos que el alquilo, pero que tiene dos puntos de unión. Los grupos alquilenio generalmente tendrán de 2 a 20 átomos de carbono, por ejemplo de 2 a 8 átomos de carbono, tal como de 2 a 6 átomos de carbono. Por ejemplo, alquilenio C₀ indica un enlace covalente y alquilenio C₁ es un grupo metileno.

[0016] Como se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado ramificado o de cadena lineal que tiene al menos un doble enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de una molécula de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del alquilo original. El grupo puede estar en la configuración cis o trans sobre el doble enlace. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero sin limitación, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo; butenilos como but-1-en-1-ilo, pero-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, pero-2-en-1-ilo, pero-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo; y similares. En ciertas realizaciones, un grupo alquenilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 2 a 6 átomos de carbono. "Alquenilo inferior" se refiere a grupos alquenilo que tienen de dos a seis carbonos.

[0017] Como se usa en el presente documento, "alquinilo" se refiere a un grupo alquilo insaturado ramificado o de cadena lineal que tiene al menos un triple enlace carbono-carbono derivado por la eliminación de dos moléculas de hidrógeno de átomos de carbono adyacentes del alquilo original. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero sin limitación, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo; y similares. En ciertas realizaciones, un grupo alquinilo tiene de 2 a 20 átomos de carbono y en otras realizaciones, de 3 a 6 átomos de carbono. "Alquinilo inferior" se refiere a grupos alquinilo que tienen de dos a seis carbonos.

[0018] Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" se refiere a un anillo carbocíclico no aromático, que habitualmente tiene de 3 a 7 átomos de carbono en el anillo. El anillo puede estar saturado o tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo y ciclohexenilo, así como grupos de anillo con puentes y enjaulados tales como norbornano.

[0019] Como se usa en este documento, "alcoxi" se refiere a un grupo alquilo del número indicado de átomos de carbono unidos a través de un puente de oxígeno tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, tert.-butoxi, pentiloxi, 2-pentiloxi, isopentiloxi, neopentiloxi, hexiloxi, 2-hexiloxi, 3-hexiloxi, 3-metilpentiloxi y similares. Los grupos alcoxi generalmente tienen de 1 a 7 átomos de carbono unidos a través del puente de oxígeno. "Alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a seis carbonos.

[0020] Como se usa en este documento, "acilo" se refiere a los grupos H-C(O)-; (alquilo)-C(O)-; (cicloalquilo)-C(O)-; (arilo)-C(O)-; (heteroarilo)-C(O)-; y (heterocicloalquilo)-C(O)-, en donde el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describen en este documento. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, con el carbono del grupo ceto incluido en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo, un grupo acilo C₂ es un grupo acetilo que tiene la fórmula CH₃(C=O)-.

[0021] Como se usa en el presente documento, "formilo" se refiere al grupo -C(O)H.

[0022] Como se usa en la presente memoria, "alcoxycarbonilo" se refiere a un grupo de la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a través del carbono de carbonilo en el que el grupo alcoxi tiene el número indicado de átomos de carbono. Por lo tanto, un grupo alcoxycarbonilo C₁-C₆ es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un conector de carbonilo.

[0023] Como se usa en este documento, "azido" se refiere al grupo -N₃.

[0024] Como se usa en este documento, "amino" se refiere al grupo -NH₂.

[0025] Como se usa en este documento, "mono- y di-(alquilo) amino" se refiere a grupos de amino de alquilo terciarios, en donde los grupos alquilo son como se definen anteriormente y tienen el número indicado de átomos de carbono. El punto de unión del grupo alquilamino está en el nitrógeno. Los ejemplos de grupos mono y di-alquilamino incluyen etilamino, dimetilamino y metilo-propilo-amino.

[0026] Como se usa en la presente memoria, "aminocarbonilo" se refiere al grupo -CONR^bR^c, donde R^b se elige entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido; y

R^c se elige entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al que están unidos, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que incluye opcionalmente 1 o 2 heteroátomos adicionales elegidos entre O, N y S en el anillo de heterocicloalquilo;

donde cada grupo sustituido está sustituido independientemente con uno o más sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, arilo-alquilo C₁-C₄, heteroarilo-alquilo C₁-C₄, haloalquilo C₁-C₄, -O-alquilo C₁-C₄, -OC₁-C₄ alquilfenilo, -C₁-C₄ alquilo-OH, -OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(C₁-C₄ alquilo)(C₁-C₄ alquilo), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo, o heteroarilo), -CO₂H, -C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NH(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂ (alquilo C₁-C₄), -SO₂ (fenilo), -SO₂ (haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSP₂ (alquilo C₁-C₄), -NHSO₂ (fenilo), y -NHSO₂ (haloalquilo C₁-C₄).

[0027] Como se usa en el presente documento, "arilo" se refiere a: anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros, por ejemplo, benceno; sistemas de anillos bicíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indano y tetralina; y sistemas de anillos tricíclicos en los que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

[0028] Por ejemplo, arilo incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 6 miembros fusionados a un anillo de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros que contiene 1 o más heteroátomos elegidos entre N, O y S. Para dichos sistemas cíclicos bicíclicos condensados en los que solo uno de los anillos son un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede ser el anillo aromático carbocíclico o el anillo heterocicloalquilo. Los radicales bivalentes formados a partir de derivados de benceno sustituidos y que tienen las valencias libres en los átomos del anillo se nombran como radicales fenileno sustituidos. Los radicales bivalentes derivados de radicales de hidrocarburos policíclicos univalentes cuyos nombres terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos puntos de unión se denomina naftilideno. Arilo, sin embargo, no abarca ni se superpone de ninguna manera con heteroarilo, definido por separado a continuación. Por lo tanto, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se fusionan con un anillo de heterocicloalquilo aromático, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, como se define en la presente memoria.

[0029] Como se usa en este documento, "ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo.

[0030] Como se usa en el presente documento, "aralquilo" se refiere al grupo -alquilo-arilo.

[0031] Como se usa en el presente documento, "carbamimidoilo" se refiere al grupo -C(=NH)-NH₂.

5 **[0032]** Como se usa en la presente memoria, "carbamimidoilo sustituido" se refiere al grupo -C(=NR^e)-NR^fR^g donde R^e se elige entre hidrógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo
opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y
R^f y R^g se eligen independientemente entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente
10 sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente
sustituido,
con la condición de que al menos uno de R^e, R^f y R^g no sea hidrógeno y donde alquilo, cicloalquilo, arilo,
heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieran respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo
y heteroarilo en donde uno o más (tales como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están
reemplazados por un sustituyente elegido independientemente de
15 -R^a, -OR^b, amino opcionalmente sustituido (incluido -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -
NR^bC(NCN)NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo, heterocicloalquilo y
heteroarilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como -COR^b), alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (tal como -
CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c sulfanilo (como
SR^b), sulfínilo (como -SOR^a) y sulfonilo (como -SO₂R^a y -SO₂NR^bR^c),
20 donde R^a se elige entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo
opcionalmente sustituido;
R^b se elige entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo
opcionalmente sustituido; y
R^c se elige entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o
25 R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde
cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tales
como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, arilo-
alquilo C₁-C₄, heteroarilo-C₁-C₄ alquilo-, C₁-C₄ haloalquilo, -OC₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ alquilfenilo, -C₁-C₄ alquilo-OH, -
OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -
30 N(alquilo C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo,
heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO₂H-C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(C₁-C₄)
alquilo), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(C₁-alquilo
C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)fenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)C₁-C₄ alquilo, -SO₂ (alquilo C₁-
C₄), -SO₂(fenilo), -SO₂ (haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂ NH(fenilo), -NHSO₂ (C₁-
35 alquilo), -NHSO₂ (fenilo) y -NHSO₂ (haloalquilo C₁-C₄).

[0033] Como se usa en el presente documento, "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo y yodo, y el término "halógeno"
incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

40 **[0034]** Como se usa en el presente documento, "haloalquilo" se refiere a alquilo como se definió anteriormente que
tiene el número especificado de átomos de carbono, sustituido con 1 o más átomos de halógeno, hasta el número
máximo permitido de átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, trifluorometilo,
difluorometilo, 2-fluoroetilo y pentafluoroetilo.

45 **[0035]** Como se usa en el presente documento, "heteroarilo" se refiere a:

Anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas
realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O y S, con los átomos restantes del anillo siendo
carbono; anillos heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o en ciertas
50 realizaciones, de 1 a 3, heteroátomos elegidos entre N, O y S, siendo los átomos del anillo restantes carbono y
donde al menos un heteroátomo es presente en un anillo aromático; y
anillos heterocicloalquilo tricíclico que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 5, o en ciertas realizaciones, de
1 a 4, heteroátomos elegidos de N, O y S, siendo los átomos restantes del anillo carbono y en los que al menos
un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

55 **[0036]** Por ejemplo, heteroarilo incluye un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros fusionado a un anillo de
cicloalquilo o heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tales sistemas de anillos heteroarilo bicíclicos condensados
en los que solo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede estar en cualquiera de
los anillos. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de 1, esos heteroátomos no
son adyacentes entre sí. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es
60 más de 2. En ciertas realizaciones, el número total de átomos de S y O en el heterociclo aromático no es más de 1.
Ejemplos de grupos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, (como se numera desde la posición de enlace
asignada prioridad 1), 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-
pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxazolinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolinilo, tienilo, benzotiofenilo,
furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridazolinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6, 7,8-
65 tetrahidroisoquinolinilo. Los radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes cuyos nombres

terminan en "-ilo" mediante la eliminación de un átomo de hidrógeno del átomo con la valencia libre se nombran añadiendo "-ideno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. Heteroarilo no abarca ni se solapa con arilo, cicloalquilo o heterocicloalquilo, como se define en este documento

5 **[0037]** El heteroarilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes de óxido (-O-), tales como N-óxidos de piridinilo.

10 **[0038]** Como se usa en este documento, "heterocicloalquilo" se refiere a un único anillo no aromático, habitualmente con 3 a 7 átomos en el anillo, que contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos elegidos independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores. El anillo puede estar saturado o tener uno o más dobles enlaces carbono-carbono. Los grupos heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (como numerados desde la posición de enlace con prioridad asignada 1), 2-pirrolidinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-piperidilo, 4-piperidilo y 2,5-piperizinilo. También se contemplan grupos morfolinilo, que incluyen 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados en los que se asigna prioridad al oxígeno 1). Heterocicloalquilo sustituido también incluye sistemas de anillo sustituidos con uno o más sustituyentes oxo (=O) u óxido (-O-), tales como N-óxido de piperidinilo, N-óxido de morfolinilo, 1-oxo-1-tiomorfolinilo y 1,1-dioxo-1-tiomorfolinilo.

20 **[0039]** "Heterocicloalquilo" también incluye sistemas de anillos bicíclicos en donde un anillo no aromático, usualmente con 3 a 7 átomos en el anillo, contiene al menos 2 átomos de carbono además de 1-3 heteroátomos elegidos independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno, así como combinaciones que comprenden al menos uno de los heteroátomos anteriores; y el otro anillo, usualmente con 3 a 7 átomos en el anillo, opcionalmente contiene 1-3 heteroátomos elegidos independientemente de oxígeno, azufre y nitrógeno y no es aromático.

25 **[0040]** Como se usa en el presente documento, "sulfanilo" se refiere a los grupos: -S-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). Por lo tanto, el sulfanilo incluye el grupo alquilsulfanilo C₁-C₆.

30 **[0041]** Como se usa en este documento, "sulfinilo" se refiere a los grupos: -S(O)-(alquilo opcionalmente sustituido (C₁-C₆)), -S(O)-arilo opcionalmente sustituido, -S(O)-heteroarilo opcionalmente sustituido, -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido); y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

35 **[0042]** Como se usa en este documento, "sulfonilo" se refiere a los grupos: -S(O₂)-(alquilo (C₁-C₆) opcionalmente sustituido), -S(O₂)-arilo opcionalmente sustituido, -S(O₂)-opcionalmente heteroarilo sustituido, -S(O₂)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido) y -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido).

40 **[0043]** Como se usa en el presente documento, "sustituido" se refiere a que uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado se reemplaza con una selección del grupo indicado, con la condición de que no se exceda la valencia normal del átomo designado. Cuando un sustituyente es oxo (es decir, = O), se reemplazan 2 hidrógenos en el átomo. Las combinaciones de sustituyentes y/o variables son permisibles solo si tales combinaciones dan como resultado compuestos estables o intermedios sintéticos útiles. Se entiende que un compuesto estable o una estructura estable implica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir al aislamiento de una mezcla de reacción, y una formulación posterior como un agente que tiene al menos utilidad práctica. A menos que se especifique lo contrario, los sustituyentes se nombran en la estructura central. Por ejemplo, se debe entender que cuando se menciona (cicloalquilo) alquilo como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo está en la parte de alquilo.

50 **[0044]** Como se usa en este documento, los términos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo "sustituido", a menos que se defina expresamente lo contrario, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en los que uno o más (tales como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente elegido independientemente de -R^a, -OR^b, amino opcionalmente sustituido (incluido -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a), halo, ciano, azido, nitro, oxo (como un sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como -COR^b), alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (tal como -CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (como SR^b), sulfinilo (como -SOR^a) y sulfonilo (como -SO₂R^a y -SO₂NR^bR^c), donde R^a se elige entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b se elige entre hidrógeno, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c se elige entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tales como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo,

arilo-alquilo C₁-C₄, heteroarilo-C₁-C₄ alquilo-, C₁-C₄ haloalquilo, -OC₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ alquilfenilo, -C₁-C₄ alquilo-OH, -OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, -C(O)OC₁-C₄ alquilo, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(C₁-C₄) alquiloC(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂ (alquilo C₁-C₄), -SO₂ (fenilo), -SO₂ (haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂, -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂ (alquilo C₁-C₄), -NHSO₂ (fenilo) y -NHSO₂ (haloalquilo C₁-C₄).

[0045] Como se usa en el presente documento, "acilo sustituido" se refiere a los grupos (alquilo sustituido)-C(O)-; (cicloalquilo sustituido)-C(O)-; (arilo sustituido)-C(O)-; (heteroarilo sustituido)-C(O)-; y (heterocicloalquilo sustituido)-C(O)-, en donde el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo y en donde alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo sustituidos, se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo en el que uno o más (tales como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente elegido independientemente entre -R^a, -OR^b, amino opcionalmente sustituido (incluido -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), acilo opcionalmente sustituido (tal como -COR^b), opcionalmente sustituido alcoxicarbonilo (como -CO₂R^b), aminocarbonilo (como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -OP(O)(OR^b)OR^c, sulfanilo (como SR^b), sulfinilo (como -SOR^a), y sulfonilo (como -SO₂R^a y -SO₂NR^bR^c), donde R^a se elige entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b se elige entre H, alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c se elige entre hidrógeno y alquilo C₁-C₄ opcionalmente sustituido; o R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido no está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tales como uno, dos o tres, sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, arilo-alquilo C₁-C₄, heteroarilo-C₁-C₄ alquilo-, C₁-C₄ haloalquilo, -OC₁-C₄ alquilo, -OC₁-C₄ alquilfenilo, -C₁-C₄ alquilo-OH, -OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilfenilo C₁-C₄), ciano, nitro, oxo (como sustituyente de cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H-C(O)O-alquilo C₁-C₄, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(fenilo), -C(O)alquilo C₁-C₄, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂ (alquilo C₁-C₄), -SO₂ (fenilo), -SO₂ (haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂-SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂ (alquilo C₁-C₄), -NHSO₂ (fenilo) y -NHSO₂ (haloalquilo C₁-C₄).

[0046] Como se usa en este documento, "alcoxi sustituido" se refiere a alcoxi en el que el constituyente alquilo está sustituido (es decir, -O-(alquilo sustituido)) en la que "alquilo sustituido" se refiere a alquilo en el que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente elegido independientemente de -R^a, -OR^b, amino opcionalmente sustituido (incluyendo -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -NR^bC(NR^c)NR^bR^c, -NR^bC(NCN)NR^bR^c y -NR^cSO₂R^a), halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), opcionalmente de acilo (tal como -COR^b), alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (tal como -CO₂R^b), aminocarbonilo (tal como -CONR^bR^c), -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -OP(O)sustituido (OR^b)OR^c, sulfanilo (por ejemplo, SR^b), sulfinilo (por ejemplo, -SOR^a) y sulfonilo (tales como -SO₂R^a y -SO₂NR^bR^c), donde R^a se elige entre alquilo C₁-C₆ opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b se selecciona de entre H, alquilo opcionalmente sustituido C₁-C₆, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c se escoge entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido C₁-C₄; o R^b y R^c, y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos, o tres, sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C₁-C₄, arilo, heteroarilo, arilo-C₁-C₄ alquilo, heteroarilo-C₁-C₄ alquilo, haloalquilo C₁-C₄, alquilo -OC₁-C₄, -OC₁-C₄ alquilfenilo, -alquilo C₁-C₄ alquilo-OH, -OC₁-C₄ haloalquilo, halo, -OH, -NH₂, -alquilo C₁-C₄ alquilo-NH₂, -N(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄), -N(alquilo C₁-C₄)(alquilfenilo C₁-C₄), -NH(alquilo C₁-C₄ alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), -CO₂H, alquilo -C(O)OC₁-C₄, -CON(alquilo C₁-C₄)(alquilo C₁-C₄), -CONH(alquilo C₁-C₄), -CONH₂, -NHC(O)(alquilo C₁-C₄), -NHC(O)(fenilo), -N(alquilo C₁-C₄)C(O)(alquilo C₁-C₄), -N(C₁-C₄) alquiloC(O)(fenilo), -C(O)C₁-C₄ alquilo, -C(O)alquilfenilo C₁-C₄, -C(O)haloalquilo C₁-C₄, alquilo -OC(O)alquilo C₁-C₄, -SO₂ (alquilo C₁-C₄), -SO₂ (fenilo), -SO₂ (haloalquilo C₁-C₄), -SO₂NH₂ -SO₂NH(alquilo C₁-C₄), -SO₂NH(fenilo), -NHSO₂ (alquilo C₁-C₄), -NHSO₂ (fenilo), y -NHSO₂ (haloalquilo C₁-C₄).

[0047] En algunas realizaciones, un grupo alcoxi sustituido es "polialcoxi" u -O-(alquilenilo opcionalmente sustituido)- (alcoxi opcionalmente sustituido), e incluye grupos tales como -OCH₂CH₂OCH₃, y residuos de éteres de glicol tales como poli- etilenglicol, y -O (CH₂CH₂O)_xCH₃, donde x es un número entero de 2-20, tal como 2-10, y por ejemplo, 2-

5. Otro grupo alcoxi sustituido es hidroxialcoxi o $-OCH_2(CH_2)_yOH$, donde y es un número entero de 1-10, tal como 1-4.

[0048] Como se usa en este documento, "alcoxicarbonilo sustituido" se refiere al grupo (alquilo sustituido)-OC(O)- en el que el grupo está unido a la estructura parental a través de la funcionalidad carbonilo y en el que sustituido se refiere a alquilo en el que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno están reemplazados por un sustituyente elegido independientemente entre $-R^a$, $-OR^b$, amino opcionalmente sustituido (incluyendo $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$, $-NRBC(NCN)NR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$), halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), opcionalmente de acilo (tal como $-COR^b$), alcoxicarbonilo (tal como $-CO_2R^b$ opcionalmente sustituido) sustituido, aminocarbonilo (tal como $-CONR^bR^c$), $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-OC(O)(OR^b)OR^c$, sulfanilo (por ejemplo, SR^b), sulfinilo (por ejemplo, $-SOR^a$) y sulfonilo (tales como $-SO_2R^a$ y $-SO_2NR^bR^c$), donde R^a se elige entre alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b se selecciona de entre H, alquilo opcionalmente sustituido C_1-C_6 , cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c se escoge entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido C_1-C_4 ; o R^b y R^c , y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos, o tres, sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo, arilo- C_1-C_4 alquilo, heteroarilo- C_1-C_4 alquilo, haloalquilo C_1-C_4 , alquilo $-OC_1-C_4$, $-OC_1-C_4$ alquilfenilo, $-C_1-C_4$ alquilo-OH, haloalquilo $-OC_1-C_4$, halo, $-OH$, $-NH_2$, $-alquilo C_1-C_4$ alquilo- NH_2 , $-N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4)$, $-NH(alquilo C_1-C_4)$, $-N(alquilo C_1-C_4)(alquilfenilo C_1-C_4)$, $-NH(alquilfenilo C_1-C_4)$, ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), $-CO_2H$, alquilo $-C(O)OC_1-C_4$, $-CON(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4)$, $-CONH(C_1-C_4 alquilo)$, $-CONH_2$, $-NHC(O)(alquilo C_1-C_4)$, $-NHC(O)(fenilo)$, $-N(alquilo C_1-C_4)C(O)(alquilo C_1-C_4)$, $-N(alquilo C_1-C_4)C(O)(fenilo)$, $-C(alquilo O) C_1-C_4$, $-C(O)alquilo C_1-C_4$ fenilo, $-C(O)haloalquilo C_1-C_4$, $-OC(O)alquilo C_1-C_4$ alquilo, $-SO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-SO_2$ (fenilo), $-SO_2$ (haloalquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(alquilo C_1-C_4)$, $-SO_2NH(fenilo)$, $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4 alquilo), $-NHSO_2$ (fenilo), y $-NHSO_2$ (haloalquilo C_1-C_4).

[0049] Como se usa en este documento, "amino sustituido" se refiere al grupo $-NHR^d$ o $-NR^dR^e$ en el que R^d se selecciona de entre hidroxilo, formilo, alcoxi opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carbamimidoilo opcionalmente sustituido, aminocarbonilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo, y en el que R^e se elige entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y en donde alquilo sustituido, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo, y heteroarilo se refieren respectivamente a alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo en el que uno o más (tal como hasta 5, por ejemplo, hasta 3) átomos de hidrógeno se sustituyen por un sustituyente independientemente elegido de $-R^a$, $-OR^b$, amino opcionalmente sustituido (incluyendo $-NR^cCOR^b$, $-NR^cCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-NR^bC(NR^c)NR^bR^c$, $-NR^bC(NCN)NR^bR^c$, y $-NR^cSO_2R^a$), halo, ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), opcionalmente de acilo (tal como $-COR^b$), alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido (tal como $-CO_2R^b$), aminocarbonilo (tal como $-CONR^bR^c$), $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-OP(O)sustituido (OR^b)OR^c$, sulfanilo (por ejemplo, SR^b), sulfinilo (por ejemplo, $-SOR^a$) y sulfonilo (tales como $-SO_2R^a$ y $-SO_2NR^bR^c$), donde R^a se elige entre alquilo C_1-C_6 opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R^b se selecciona de entre H, alquilo opcionalmente sustituido C_1-C_6 , cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y R^c se escoge entre hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido C_1-C_4 ; o R^b y R^c , y el nitrógeno al que están unidos, forman un grupo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y donde cada grupo opcionalmente sustituido está sustituido o está sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos, o tres, sustituyentes elegidos independientemente entre alquilo C_1-C_4 , arilo, heteroarilo, arilo- C_1-C_4 alquilo, heteroarilo- C_1-C_4 alquilo, haloalquilo C_1-C_4 , alquilo $-OC_1-C_4$, alquilfenilo $-OC_1-C_4$, C_1-C_4 alquilo-OH, $-OC_1-C_4$ haloalquilo, halo, $-OH$, $-NH_2$, $-alquilo C_1-C_4$ alquilo- NH_2 , $-N(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4)$, $-NH(alquilo C_1-C_4)$, $-N(alquilo C_1-C_4)(alquilfenilo C_1-C_4)$, $-NH(alquilo C_1-C_4 alquilfenilo)$, ciano, nitro, oxo (como sustituyente para cicloalquilo o heterocicloalquilo), $-CO_2H$, alquilo $-C(O)OC_1-C_4$, $-CON(alquilo C_1-C_4)(alquilo C_1-C_4)$, $-CONH(alquilo C_1-C_4)$, $-CONH_2$, $-NHC(O)(alquilo C_1-C_4)$, $-NHC(O)(fenilo)$, $-N(alquilo C_1-C_4)C(O)(alquilo C_1-C_4)$, $-N(alquilo C_1-C_4)C(O)(fenilo)$, $-C(alquilo C_1-C_4)C(O)(fenilo)$, $-C(O)alquilo C_1-C_4$, $-C(O)alquilo C_1-C_4$ fenilo, $-C(O)haloalquilo C_1-C_4$, alquilo $-OC(O)alquilo C_1-C_4$, $-SO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-SO_2$ (fenilo), $-SO_2$ (haloalquilo C_1-C_4), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(alquilo C_1-C_4)$, $-SO_2NH(fenilo)$, $-NHSO_2$ (alquilo C_1-C_4), $-NHSO_2$ (fenilo), y $-NHSO_2$ (haloalquilo C_1-C_4); y donde el acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, sulfinilo y sulfonilo son como se definen en el presente documento.

[0050] El término "amino sustituido" se refiere también a los N-óxidos de los grupos $-NHR^d$, y NR^dR^e cada uno como se ha descrito anteriormente. N-óxidos se pueden preparar por tratamiento del correspondiente grupo amino con, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido m-cloroperoxibenzoico. La persona experta en la técnica está

familiarizada con las condiciones de reacción para llevar a cabo la N-oxidación.

[0051] Los compuestos descritos en este documento incluyen, pero no se limitan a, sus isómeros ópticos, racematos y otras mezclas de los mismos. En esas situaciones, los enantiómeros individuales o diastereómeros, es decir, formas ópticamente activas, pueden obtenerse por síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. La resolución de los racematos puede lograrse, por ejemplo, por métodos convencionales tales como cristalización en presencia de un agente de resolución, o cromatografía, usando, por ejemplo una columna de cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Además, los compuestos incluyen formas Z y E (o formas cis y trans) de los compuestos con dobles enlaces carbono-carbono. Cuando existen compuestos descritos en el presente documento en diversas formas tautoméricas, el término "compuesto" pretende incluir todas las formas tautómeras del compuesto.

[0052] Los compuestos de Fórmula I-III también incluyen formas cristalinas y amorfas de los compuestos, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos (incluyendo hidratos), polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas de los compuestos, así como mezclas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo", y "nueva forma" pueden utilizarse indistintamente en el presente documento, y se entiende que incluyen formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos (incluyendo hidratos), polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, a menos que una cristalina particular o amorfa se conoce. Del mismo modo, "sales farmacéuticamente aceptables de compuestos de Fórmula I-III también incluyen formas cristalinas y amorfas de los compuestos, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos (incluyendo hidratos), polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales, y formas amorfas de las sales farmacéuticamente aceptables, así como sus mezclas.

[0053] un "solvato" se forma por la interacción de un disolvente y un compuesto. El término "compuesto" pretende incluir solvatos de los compuestos. Del mismo modo, "sales farmacéuticamente aceptables" incluye solvatos de sales farmacéuticamente aceptables. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables, tales como hidratos, incluyendo monohidratos y hemi-hidratos.

[0054] Los compuestos de Fórmula I-III también incluyen otras formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos citados, incluyendo quelatos, complejos no covalentes, y mezclas de los mismos.

[0055] Un "quelato" se forma por la coordinación de un compuesto a un ion metálico en dos (o más) puntos. El término "compuesto" se pretende que incluya los quelatos de compuestos. Del mismo modo, "sales farmacéuticamente aceptables" incluyen quelatos de sales farmacéuticamente aceptables.

[0056] Un "complejo no covalente" se forma por la interacción de un compuesto y otra molécula en la que un enlace covalente no se forma entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la complejación puede producirse a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamado enlace iónico). Tales complejos no covalentes se incluyen en el término "compuesto". De manera similar, 'sales farmacéuticamente aceptables' incluye 'complejos no covalentes' de sales farmacéuticamente aceptables.

[0057] El término "enlace de hidrógeno" se refiere a una forma de asociación entre un átomo electronegativo (también conocido como un aceptor de enlace de hidrógeno) y un átomo de hidrógeno unido a un segundo átomo, relativamente electronegativo (también conocido como un donador de enlace de hidrógeno). Donador adecuado de enlace de hidrógeno y aceptores se conocen bien en la química medicinal.

[0058] "Aceptor de enlace de hidrógeno" se refiere a un grupo que comprende un átomo de oxígeno o nitrógeno, tal como un oxígeno o nitrógeno que es sp^2 -hibridados, un oxígeno de éter, o el oxígeno de un sulfóxido o N-óxido.

[0059] El término "donador de enlace de hidrógeno" se refiere a un oxígeno, nitrógeno, o carbono heteroaromático que lleva un grupo de hidrógeno que contiene un nitrógeno de anillo o un grupo heteroarilo que contiene un nitrógeno del anillo.

[0060] Los compuestos descritos en el presente documento se pueden usar en diferentes formas isotópicas enriquecidas, por ejemplo, enriquecidas en el contenido de 2H , 3H , ^{11}C , ^{13}C y/o ^{14}C . En una realización particular, el compuesto se deuteria en al menos una posición. Tales formas deuteradas se pueden hacer por el procedimiento descrito en la Patente de los Estados Unidos N^{os} 5.846.514 y 6.334.997. Como se describe en la Patente de los Estados Unidos N^{os} 5.846.514 y 6.334.997, la deuteración puede mejorar la eficacia y aumentar la duración de acción de los fármacos.

[0061] Los compuestos de deuterio sustituido se pueden sintetizar usando diversos métodos tales como se describe en: Dean, Dennis C.; Editor. Los avances recientes en la síntesis y aplicaciones de los compuestos radiomarcados de descubrimiento de fármacos y desarrollo. [In: Curr, Pharm. Des., 2000; 6(10)] 2000, 110 pp; George W.; Varma, Rajender S. The Synthesis of Radiolabeled Compounds via Organometallic Intermediates, Tetrahedron, 1989, 45 (21), 6601-21; y Evans, E. Anthony. Synthesis of radiolabeled compound, J. Radioanal. Chem., 1981, 64 (1-2), 9-32.

[0062] "Sales farmacéuticamente aceptables" incluyen, pero no se limitan a sales con ácidos inorgánicos, tales como clorato de hidrógeno, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato, y como sales; así como sales con un ácido orgánico, tales como malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, y alcanoato, tales como acetato, HOOC-(CH₂)_n-COOH donde n es 0-4, y sales similares. De manera similar, cationes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

[0063] Además, si los compuestos descritos en el presente documento se obtienen como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener basificando una solución de la sal de ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, puede ser producida disolviendo la base libre en un disolvente orgánico adecuado y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido de compuestos de base. Los expertos en la técnica reconocerán diversas metodologías sintéticas que pueden usarse para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

[0064] Como se usa en este documento, los términos "grupo", "radical" o "fragmento" son sinónimos y están destinados para indicar grupos o fragmentos de moléculas funcionales conectables a un enlace u otros fragmentos de moléculas.

[0065] Como se usa en este documento, "modulación" se refiere a un cambio en la actividad como una respuesta directa o indirecta a la presencia de una entidad química como se describe en el presente documento, en relación con la actividad en ausencia de la entidad química. El cambio puede ser un aumento en la actividad o una disminución en la actividad, y puede ser debido a la interacción directa del compuesto con la de un objetivo o debido a la interacción del compuesto con uno o más de otros factores que a su vez afecta a la actividad de la diana. Por ejemplo, la presencia de la entidad química puede, por ejemplo, aumentar o disminuir la actividad diana mediante la unión directamente a la diana, provocando (directa o indirectamente) otro factor para aumentar o disminuir la actividad diana, o aumentando (directa o indirectamente) o disminuyendo la cantidad de diana presente en la célula u organismo.

[0066] Como se usa en la presente memoria, "agente activo" se utiliza para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En ciertas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica. Por ejemplo, un agente activo puede ser un agente terapéutico contra el cáncer.

[0067] Como se usa en el presente documento, "significativo" se refiere a cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significativo en una prueba paramétrica estándar de significación estadística tal como el ensayo T de Student, en la que $p < 0,05$.

[0068] Como se usa aquí, un componente "farmacéuticamente aceptable" es uno que es adecuado para su uso con seres humanos y/o animales sin efectos secundarios adversos indebidos (tales como toxicidad, irritación, y respuesta alérgica) acorde con una relación beneficio/riesgo razonable.

[0069] Como se usa en la presente memoria, "cantidad terapéuticamente eficaz" de una entidad química descrita en este documento se refiere a una cantidad efectiva, cuando se administra a un sujeto humano o no humano, para proporcionar un beneficio terapéutico tal como mejora de los síntomas, la desaceleración de la progresión de la enfermedad, o prevención de la enfermedad.

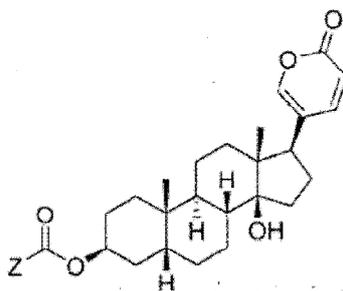
[0070] "Tratar" o "tratamiento" abarca la administración de al menos un compuesto de Fórmula I-III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, a un sujeto mamífero, particularmente un sujeto humano, en necesidad de tal administración e incluye (i) detener el desarrollo de los síntomas clínicos de la enfermedad, como el cáncer, (ii) provocar una regresión de los síntomas clínicos de la enfermedad, como el cáncer, y/o (iii) tratamiento profiláctico para prevenir la aparición de las enfermedades, como el cáncer.

[0071] Como se usa en este documento, "cáncer" se refiere a todos los tipos de cáncer o neoplasma o tumores malignos encontrados en mamíferos, incluyendo carcinomas y sarcomas. Los ejemplos de cáncer son el cáncer de cerebro, mama, cuello uterino, colon, cabeza y cuello, riñón, pulmón, de pulmón de células no pequeñas, melanoma, mesotelioma, ovario, sarcoma, estómago, útero y meduloblastoma.

[0072] Como se usa en este documento, "sujeto" se refiere a un mamífero que ha sido o va a ser objeto de tratamiento, observación o experimento. Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden ser para el uso en terapia humana y aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el sujeto es un humano.

[0073] El término "mamífero" se pretende que tenga su significado estándar, y comprende seres humanos, perros, gatos, ovejas y vacas, por ejemplo.

[0074] Proporcionada es al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula I



Formula I

y sales y farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

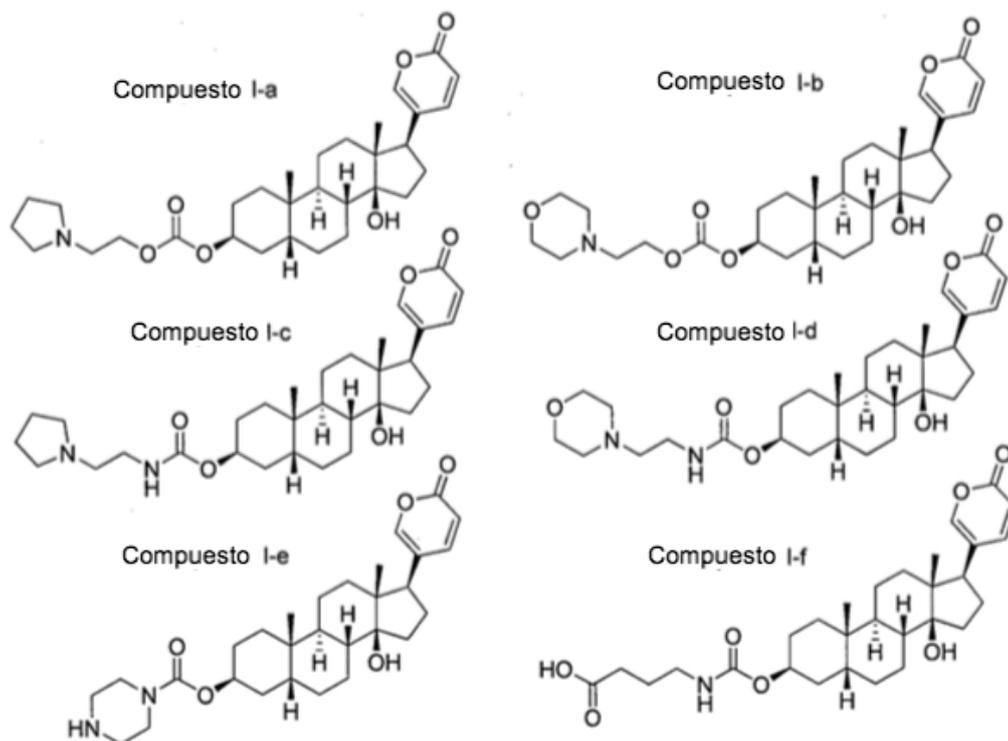
Z se elige entre OR₉ y NR₁₀R₁₁; dónde

R₉ se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R₁₀ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R₁₁ se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R₁₀ y R₁₁ pueden estar opcionalmente unidos juntos con cualesquiera átomos intermedios para formar un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

[0075] En algunas realizaciones, Z es OR₉. En algunas realizaciones, R₉ se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

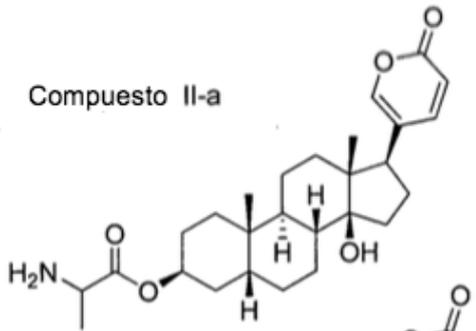
[0076] En algunas realizaciones, Z es NR₁₀R₁₁. En algunas formas de realización, R₁₀ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y R₁₁ se escoge entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₀ es hidrógeno y R₁₁ es alquilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, R₁₀ es hidrógeno y R₁₁ es alquilo. En algunas realizaciones, R₁₀ y R₁₁ se unen entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros.

[0077] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I se selecciona de entre compuestos I-a-I-f



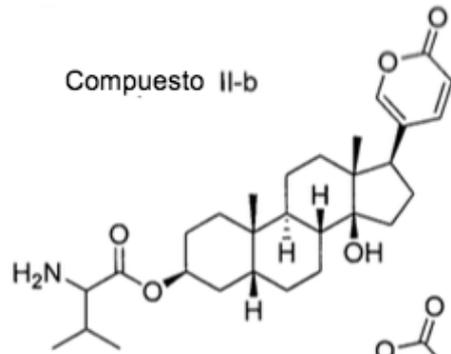
5

Compuesto II-a



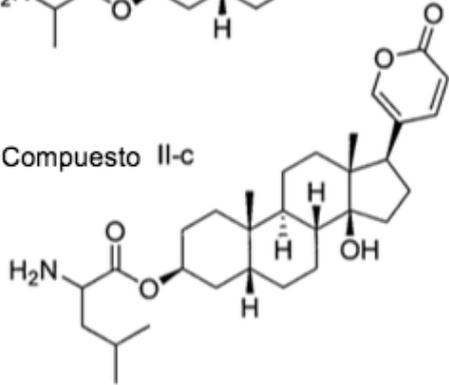
10

Compuesto II-b



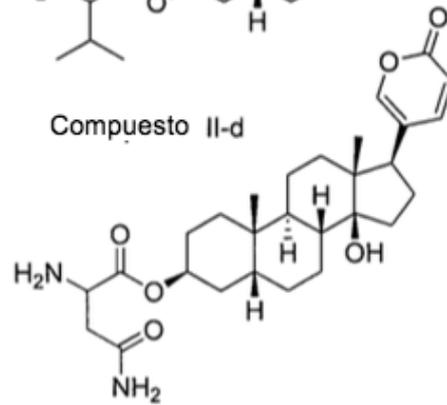
15

Compuesto II-c



20

Compuesto II-d

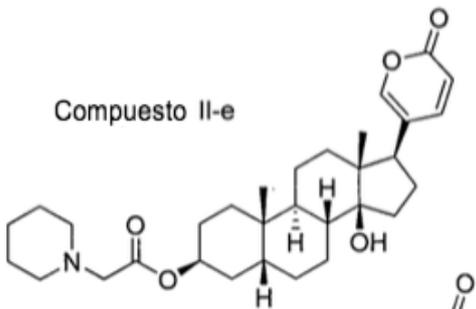


25

[0085] En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula II se elige a partir de compuestos II-e -II-h.

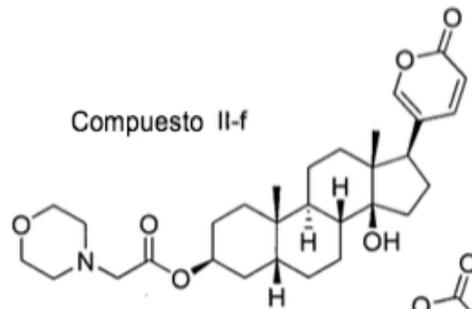
30

Compuesto II-e



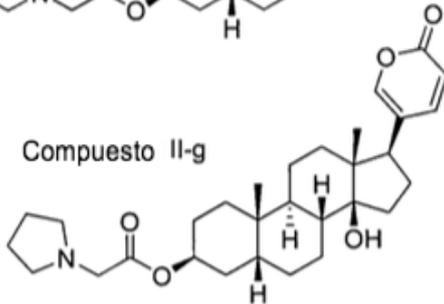
35

Compuesto II-f



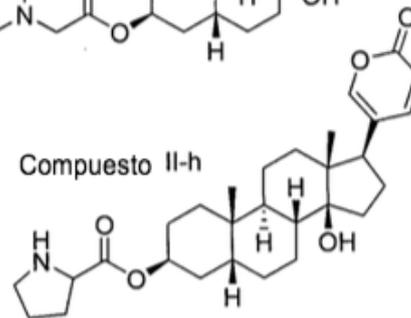
40

Compuesto II-g



45

Compuesto II-h



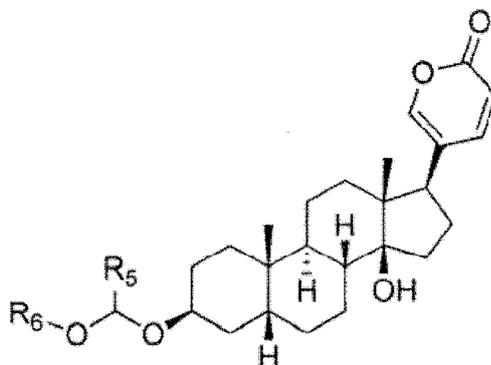
50

55

60

65

[0086] También se proporciona al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula III



Formula III

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

R₅ se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; **R₆** se elige entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido, y $-P(=O)(OR_7)(OR_8)$, donde **R₇** y **R₈** se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido.

[0087] En algunas realizaciones, **R₅** se selecciona de entre hidrógeno y grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a seis carbonos. En algunas realizaciones, **R₅** se selecciona de entre hidrógeno y alquilo grupo que tiene uno a seis carbonos. En algunas realizaciones, **R₅** se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

[0088] En algunas realizaciones, **R₆** se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido.

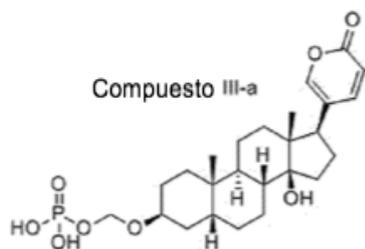
[0089] En algunas realizaciones, **R₆** es seleccionado entre acilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, **R₆** se selecciona de acilo. En algunas realizaciones, **R₆** se elige entre acetilo, propionilo, isobutirilo, y pivaloilo.

[0090] En algunas realizaciones, **R₆** es seleccionado entre alcóxicarbonilo opcionalmente sustituido. En algunas realizaciones, **R₆** se selecciona de entre alcóxicarbonilo. En algunas realizaciones, **R₆** se elige de metóxicarbonilo opcionalmente sustituido, etóxicarbonilo, y isopropóxicarbonilo,

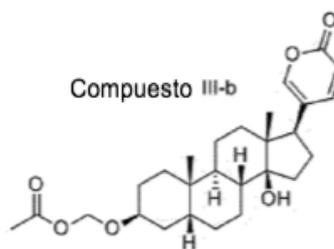
[0091] En algunas realizaciones, **R₆** se selecciona de $-P(=O)(OR_7)(OR_8)$, donde **R₇** y **R₈** se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituidos. En algunas realizaciones, **R₇** y **R₈** se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo grupo que tiene uno a seis carbonos. En algunas realizaciones, **R₆** es $-P(=O)(OH)(OH)$.

[0092] En algunas realizaciones, el compuesto de fórmula III se selecciona de entre los compuestos III-a-III-f.

5

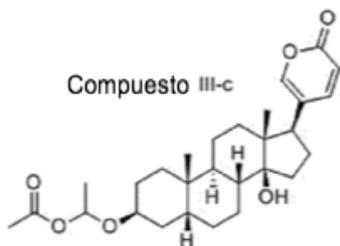


Compuesto III-b

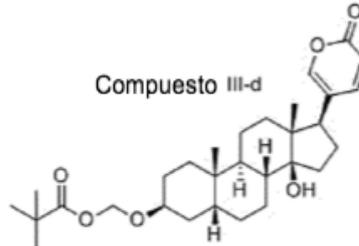


10

Compuesto III-c



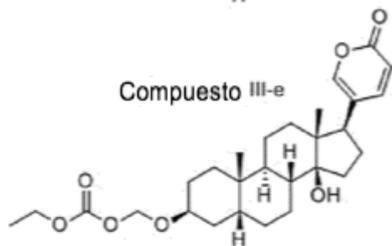
Compuesto III-d



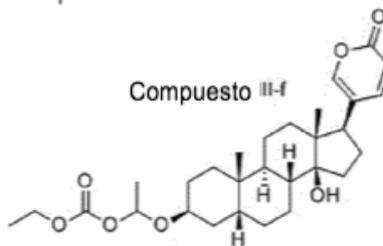
15

20

Compuesto III-e



Compuesto III-f



25

30

35

[0093] Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden presentar una mayor solubilidad en comparación con bufalina. La solubilidad de las entidades químicas descritas en el presente documento puede ser ensayada como se describe a continuación. Algunas de las entidades químicas descritas en el presente documento muestran una solubilidad de al menos dos veces la de bufalina cuando se ensayó en tales condiciones. Algunas de las entidades químicas descritas en el presente documento muestran una solubilidad de al menos cinco veces la de bufalina cuando se ensayó en tales condiciones. Algunas de las entidades químicas descritas en el presente documento muestran una solubilidad de al menos diez veces la de bufalina cuando se ensayó en tales condiciones.

40

[0094] Las entidades químicas descritas en el presente documento pueden sintetizarse técnicas bien conocidas en la técnica a partir de materias primas disponibles comercialmente y los reactivos que utiliza. Por ejemplo, las entidades químicas descritas en este documento se pueden preparar como se ilustra a continuación con referencia a los ejemplos y esquemas de reacción.

45

[0095] La bufalina se puede obtener de las glándulas de la piel de sapos *Bufo gargarizans* o *B. melanostictus* y está disponible comercialmente, por ejemplo, de Sigma-Aldrich Corp. (St. Louis, MO). Otros reactivos están disponibles comercialmente, por ejemplo, de Sigma-Aldrich Corp., o se pueden preparar fácilmente por los expertos en la técnica usando la metodología sintética comúnmente empleada.

50

[0096] En general, los compuestos de Fórmula I se pueden preparar a partir de bufalina a través de ésteres activados. Los compuestos de Fórmula II pueden prepararse a partir de bufalina por procedimientos de acilación/esterificación estándar. En un enfoque, la esterificación se lleva a cabo por reacción de bufalina con el ácido en presencia de un agente de acoplamiento tal como DCC, EDC o HBTU. Los compuestos de Fórmula III pueden prepararse a partir de bufalina por procedimientos estándar de alquilación/éter de formación. El producto deseado se puede purificar de la mezcla de reacción por métodos convencionales, por ejemplo por extracción y/o cromatografía de gel de sílice o cromatografía líquida de alta presión.

55

60

[0097] Las entidades químicas descritas en el presente documento se pueden preparar en forma sustancialmente pura, por lo general por métodos cromatográficos estándar, antes de la formulación en una forma farmacéuticamente aceptable.

65

[0098] Las entidades químicas descritas en este documento pueden ser para uso en el tratamiento de una variedad de cánceres. Las entidades químicas y composiciones descritos en el presente documento pueden ser para uso en la prevención y/o tratamiento de cánceres, incluyendo, pero no limitado a, sarcomas y carcinomas humanos, por ejemplo, carcinomas, por ejemplo, carcinoma de colon, cáncer pancreático, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, condroma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor,

leiomiomas, rhabdomiomas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma, carcinoma de las glándulas sudoríparas, carcinoma de glándulas sebáceas de Ewing, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, cistadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de células renales, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor Wiims, cáncer cervical, tumor testicular, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de vejiga, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hemangioblastoma, neuroma acústico, oligodendroglioma, meningioma, melanoma, neuroblastoma, retinoblastoma, leucemias, por ejemplo, leucemia linfocítica aguda y leucemia mielocítica aguda (mieloblástica, promielocítica, mielomonocítica, monocítica y eritroleucemia); leucemia crónica (leucemia mielocítica crónica (granulocítica) y leucemia linfocítica crónica); y policitemia vera, linfoma (enfermedad de Hodgkin y enfermedad no Hodgkin), mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström y enfermedad de cadena pesada.

[0099] En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en este documento son para uso en el tratamiento de cánceres del

- (i) sistema digestivo incluyendo, sin limitación, el esófago, estómago, intestino delgado, colon (incluyendo colorrectal), hígado y conducto biliar intrahepático, la vesícula biliar y otros órganos biliares, de páncreas y digestivos;
- (ii) sistema respiratorio, incluyendo, sin limitación, laringe, pulmón y bronquios, y otros órganos respiratorios;
- (iii) mama;
- (iv) sistema genital, incluyendo sin limitación, cuello uterino, ovario y próstata;
- (v) sistema urinario, incluyendo sin limitación, la vejiga urinaria y el riñón y pelvis renal; y
- (vi) cavidad oral y faringe, incluyendo sin limitación, lengua, boca, faringe, y otra cavidad oral.

[0100] En algunas realizaciones, las entidades químicas descritas en este documento son para uso en el tratamiento del cáncer colorrectal, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de mama y el cáncer oral.

[0101] Entidades químicas descritas en el presente documento que tiene la actividad farmacológica deseada se pueden administrar, en algunas realizaciones, como una composición farmacéuticamente aceptable que comprende un excipiente farmacéutico, a un paciente, tal como se describe en el presente documento. Dependiendo de la manera de introducción, las entidades químicas pueden formularse en una variedad de formas como se discute a continuación. La concentración de la al menos una entidad química en la formulación puede variar de aproximadamente 0,01-100 wt. %.

[0102] La administración de las entidades químicas descritas en el presente documento se puede hacer en una variedad de maneras, incluyendo, pero no limitado a la administración oral, subcutánea, intravenosa, intranasal, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal, o intraocular.

[0103] Las formas de dosificación farmacéuticas incluyen al menos una entidad química descrita en la presente memoria y uno o más excipientes farmacéuticos. Como se conoce en la técnica, los excipientes farmacéuticos son ingredientes secundarios que funcionan para activar o mejorar la administración de un fármaco o medicina en una variedad de formas de dosificación (por ejemplo: formas orales tales como comprimidos, cápsulas, y líquidos; formas tópicas tales como formas dérmicas, oftálmicas y óticas; supositorios; inyectables; formas respiratorias y similares). Los excipientes farmacéuticos incluyen inertes o inactivos ingredientes, sinergistas o productos químicos que sustantivamente contribuyen a los efectos medicinales de ingrediente activo. Por ejemplo, excipientes farmacéuticos pueden funcionar para mejorar las características de flujo, la uniformidad del producto, la estabilidad, el sabor o apariencia, para facilitar la manipulación y administración de dosis, por conveniencia de uso, o para controlar la biodisponibilidad. Mientras que excipientes farmacéuticos comúnmente se describen como inertes o inactivos, se aprecia en la técnica que existe una relación entre las propiedades de los excipientes farmacéuticos y las formas de dosificación que los contienen.

[0104] Excipientes farmacéuticamente adecuados para uso como vehículos o diluyentes son bien conocidos en la técnica, y se pueden usar en una variedad de formulaciones. Véase, por ejemplo, de Remington Pharmaceutical Sciences, 18ª edición, AR Gennaro, Editor, Mack Publishing Company (1990); Remington: The Science y Practice of Pharmacy, 21 Edición, Lippincott Williams & Wilkins (2005); Handbook of Pharmaceutical Excipientes, 3ª edición, AH Kibbe, Editor, American Pharmaceutical Association y Pharmaceutical Press (2000); y Handbook of Pharmaceutical Additives, compilado por Michael e Irene Ash, Gower (1995).

[0105] Las formas de dosificación sólidas orales tales como tabletas comprenden típicamente uno o más excipientes farmacéuticos, que pueden por ejemplo ayudar a impartir características de procesamiento y compresión satisfactorias, o proporcionar características físicas deseables adicionales a la tableta. Tales excipientes farmacéuticos pueden seleccionarse de entre diluyentes, aglutinantes, deslizantes, lubricantes, disgregantes, colores, sabores, agentes edulcorantes, polímeros, ceras u otros materiales de solubilidad retardante.

[0106] Las composiciones para administración intravenosa comprenderá generalmente fluidos intravenosos, es

decir, soluciones estériles de productos químicos simples, tales como azúcares, aminoácidos o electrolitos, que pueden llevarse fácilmente por el sistema circulatorio y asimilable.

[0107] Las formas de dosificación para administración parenteral comprenderán generalmente fluidos, en particular líquidos por vía intravenosa, es decir, soluciones estériles de productos químicos simples, tales como azúcares, aminoácidos o electrolitos, que puede ser llevado fácilmente por el sistema circulatorio y asimilables. Tales fluidos se preparan típicamente con agua para inyección USP. Los líquidos utilizados comúnmente para (iv) uso intravenoso se describen en Remington: The Science y Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins (2005). El pH de tales fluidos IV puede variar, y será típicamente de 3,5 a 8 como se conoce en la técnica.

[0108] Las entidades químicas descritas en el presente documento también puede ser usadas en conjunción con otros agentes terapéuticos bien conocidos que se seleccionan por su utilidad particular contra la condición que está siendo tratada. Por ejemplo, entidades químicas descritas en este documento pueden ser útiles en combinación con al menos un anticuerpo anti-cáncer adicional y/o agentes citotóxicos. Además, las entidades químicas descritas en este documento también pueden ser útiles en combinación con otros inhibidores de las partes de la vía de señalización que une los receptores del factor de crecimiento de la superficie celular a las señales nucleares que inician la proliferación celular.

[0109] Tales agentes anti-cáncer y/o citotóxicos conocidos que pueden usarse en combinación con las entidades químicas descritas en el presente documento incluyen:

(i) otros fármacos antiproliferativos/antineoplásicos y combinaciones de los mismos, como se usan en oncología médica, tales como agentes alquilantes (por ejemplo cis-platino, oxaliplatino, carboplatino, ciclofosfamida, mostaza de nitrógeno, melfalán, clorambucilo, busulfán, temozolamida y nitrosoureas); antimetabolitos (por ejemplo gemcitabina y antifolatos tales como fluoropirimidinas como 5-fluorouracilo y tegafur, raltitrexado, metotrexato, arabinósido de citosina, y hidroxiaurea); antibióticos antitumorales (por ejemplo antraciclinas como adriamicina, bleomicina, doxorubicina, daunomicina, epirubicina, idarrubicina, mitomicina C, dactinomicina y mitramicina); agentes antimetabólicos (por ejemplo alcaloides de la vinca como vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina y taxoides como taxol y taxotere e inhibidores de poloquinasa); e inhibidores de topoisomerasa (por ejemplo epipodofilotoxinas como etopósido y tenipósido, amsacrina, topotecan y camptotecina);

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos (por ejemplo tamoxifeno, fulvestrant, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno y yodoxifeno), antiandrógenos (por ejemplo bicalutamida, flutamida, nilutamida y acetato de ciproterona), antagonistas de LHRH o agonistas de LHRH (por ejemplo goserelina, leuprorelina y buserelina), progestógenos (por ejemplo acetato megestrol), inhibidores de aromatasas (por ejemplo como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano) e inhibidores de la reductasa 5a tales como finasterida;

(iii) agentes anti-invasión [por ejemplo, inhibidores de la familia de quinasa c-Src de tipo 4-(6-cloro-2,3-metilendioxi-anilino)-7-[2-(4-metilpiperazina-1-ilo)etoxi]-5-tetrahidropirano-4-iloxiquinazolina (AZD0530; Aplicación de Patente Internacional WO 01/94341), N-(2-cloro-6-metilfenilo)-2-[6-[4-(2-hidroxietilo)piperazina-1-ilo]-2-metilpirimidina-4-ilamino]tiazol-5-carboxamida (dasatinib, BMS-354825; J. Med. Chem., 2004, 47, 66586661) y bosutinib (SK1-606), y inhibidores de metaloproteinasas como marimastat, inhibidores de la uroquinasa plasminógena función del receptor activador o anticuerpos contra heparanasa];

(iv) inhibidores de la función del factor de crecimiento: por ejemplo tales inhibidores incluyen anticuerpos del factor de crecimiento y anticuerpos de receptor de factor de crecimiento (por ejemplo el anticuerpo trastuzumab anti-erbB2 [Herceptin™], el anticuerpo panitumumab anti-EGFR, el anticuerpo anti-erbB 1 cetuximab [Erbix, C225] y cualquier anticuerpo receptor del factor de crecimiento o factores de crecimiento descritos por Stem et al Critical Reviews in oncology/hematology, 2005, Vol 54, pp 11-29); tales inhibidores también incluyen inhibidores de tirosina quinasa, por ejemplo inhibidores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (por ejemplo inhibidores de la quinasa EGFR de tirosina de la familia, tales como N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-metoxi-6-(3-morpholinopropoxi)quinazolina-4-amina (gefitinib, ZD1839), N-(3-etinilfenilo)-6,7-bis (2-metoxietoxi)quinazolina-4-amina (erlotinib, OSI-774) y 6-acrilamido N-(3-cloro-4-fluorofenilo)-7-(3-morfolinopropoxi)quinazolina-4-amina (CI 1033), inhibidores de tirosina quinasa erbB2 tales como lapatinib); inhibidores de la familia del factor de crecimiento de hepatocitos; inhibidores de la familia del factor de crecimiento de insulina; inhibidores de la familia del factor de crecimiento derivado de plaquetas tales como imatinib y/o nilotinib (AMN107); inhibidores de las quinazinas de serina/treonina (por ejemplo, inhibidores Ras/Raf tales como inhibidores de transferasa de farnesilo, por ejemplo sorafenib (BAY 43-9006), tipifarnib (RI15777) y lonafarnib (SCH66336)), inhibidores de la señalización celular a través de quinazinas MEK y/o AKT, inhibidores de c-kit, inhibidores de quinasa abl, inhibidores de quinasa P13, inhibidores de quinasa PI3, inhibidores de quinasa de CSF-IR, receptor IGF (factor de crecimiento similar a la insulina) inhibidores de la quinasa; inhibidores de la quinasa aurora (por ejemplo AZD1152, PH739358, VX-680, MLN8054, R763, MP235, MP529, VX-528 y AX39459) e inhibidores de quinasa dependiente de ciclina tales como CDK2 y/o inhibidores de CDK4;

(v) agentes antiangiogénicos tales como los que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular, [por ejemplo, factor de crecimiento celular endotelial anti-vascular de anticuerpo bevacizumab (Avastin™) y, por ejemplo, un inhibidor de quinasa de tirosina del receptor VEGF tal como vandetanib (ZD6474), vatalanib (PTK787), sunitinib (SU11248), axitinib (AG-013736), pazopanib (GW 786034) y 4-{4-fluoro-2-metilindol-5-iloxi)-6-metoxi-7-(3-pirrolidina-1-ilpropoxi)quinazolina (AZD2171; Ejemplo 240 en WO 00/47212), compuestos tales como los descritos en las solicitudes de patente internacional WO 97/22596, WO 97/30035, WO 97/32856 y WO

98/13354 y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo linomida, inhibidores de integrina av~3 y angiostatina));

(vi) agentes vasculares perjudiciales tales como Combretastatina A4 y los compuestos descritos en cationes de Aplicación de Patente Internacional WO 99/02166, WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 y WO 02/08213;

(vii) un antagonista de receptor de endotelina, por ejemplo zibotentan (ZD4054) o atrasentan;

(viii) terapias antisentido, por ejemplo las que están dirigidas a las dianas enumeradas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

(ix) enfoques de terapia génica, incluyendo por ejemplo propuestas para sustituir genes aberrantes tales como p53 aberrante o BRCA1 o BRCA2 aberrantes, GDEPT (terapia de profármaco de enzima dirigida por genes) tales como los que usan desaminasa de citosina, quinasa de timidina o una enzima de nitrorreductasa bacteriana y enfoques para aumentar la tolerancia sujeto a la quimioterapia o radioterapia, tales como terapia génica de resistencia a múltiples fármacos; y

(x) enfoques de inmunoterapia, incluyendo por ejemplo ex-vivo e in-vivo para incrementar la inmunogenicidad de las células tumorales del sujeto, tales como transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de macrófagos de granulocitos, los enfoques de disminuir la anergia de células T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas con citocinas, estrategias que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocina y enfoques que usan anticuerpos anti-idiotípicos.

[0110] En ciertas realizaciones, la al menos una entidad química se administra en combinación con uno o más agentes elegidos del paclitaxel, bortezomib, dacarbazina, gemcitabina, trastuzumab, bevacizumab, capecitabina, docetaxel, erlotinib, inhibidores de la aromataza, tales como AROMASIN™ (exemestano), y los inhibidores de los receptores de estrógenos, tales como FASLODEX™ (fulvestrant).

[0111] Cuando una entidad química descrita en la presente memoria se administra a un sujeto humano, la dosificación diaria normalmente será determinada por el médico que prescribe variando generalmente la dosificación según la edad, peso y respuesta del sujeto individual, así como la severidad de los síntomas del sujeto.

[0112] En una aplicación ejemplar, una cantidad adecuada de al menos una entidad química se administra a un mamífero sometido a tratamiento para el cáncer, por ejemplo, cáncer de mama. La administración se produce normalmente en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal por día (administrada en dosis únicas o divididas), tal como al menos aproximadamente 0,1 mg/kg de peso corporal por día. Una dosis terapéutica particular puede incluir, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg de la entidad química, tal como incluyendo, por ejemplo, de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg. La cantidad de la entidad al menos un producto químico en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ajustarse desde aproximadamente 0,1 mg a 1000 mg, tal como de aproximadamente 1 mg a 300 mg, por ejemplo 10 mg a 200 mg, de acuerdo a la solicitud particular. La cantidad administrada variará dependiendo del valor Cl_{50} particular de la al menos una entidad química utilizada y el juicio del médico asistente teniendo en consideración factores tales como la salud, peso, y edad. En aplicaciones combinacionales en las que la al menos una entidad química descrita en la presente memoria no es el único ingrediente activo, puede ser posible administrar menores cantidades de la al menos una entidad química y todavía tienen efecto terapéutico o profiláctico.

[0113] En algunas realizaciones, la preparación farmacéutica está en forma de dosificación unitaria. En tal forma, la preparación se subdivide en dosis unitarias que contienen cantidades apropiadas del componente activo, por ejemplo, una cantidad eficaz para lograr el propósito deseado.

[0114] La dosificación real empleada puede variarse dependiendo de los requisitos del sujeto y la gravedad de la afección a tratar. La determinación de la dosificación apropiada para una situación particular está dentro de la experiencia de la técnica. Generalmente, el tratamiento se inicia con dosificaciones más pequeñas que son menos que la dosis óptima de la al menos una entidad química. Después, la dosificación se aumenta en pequeñas cantidades hasta que se alcance el efecto óptimo bajo las circunstancias. Por conveniencia, la dosificación diaria total puede ser dividida y administrada en porciones durante el día si se desea.

[0115] La cantidad y frecuencia de administración de los al menos una entidad química descrita en el presente documento, y si otros agentes quimioterapéuticos aplicables y/o terapia de radiación, se regularán de acuerdo con el juicio del médico a cargo considerando factores tales como edad, condición y tamaño del sujeto, así como la gravedad de la enfermedad a tratar.

[0116] El agente quimioterapéutico y/o terapia de radiación se pueden administrar de acuerdo con protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. Será evidente para los expertos en la técnica que la administración del agente quimioterapéutico y/o terapia de radiación puede variarse dependiendo de la enfermedad que se está tratando y los efectos conocidos del agente quimioterapéutico y/o terapia de radiación en esa enfermedad. También, de acuerdo con el conocimiento del médico experto, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosificación y tiempos de administración) pueden variarse en vista de los efectos observados de los agentes

terapéuticos administrados (es decir, agente antineoplásico o radiación) sobre el tema, y en vista de las respuestas observadas de la enfermedad a los agentes terapéuticos administrados.

5 **[0117]** Además, en general, la al menos una entidad química descrita en este documento no necesita ser administrada en la misma composición farmacéutica como un agente quimioterapéutico, y puede, debido a las diferentes características físicas y químicas, administrarse por una ruta diferente. Por ejemplo, las entidades químicas/composiciones se pueden administrar por vía oral para generar y mantener buenos niveles sanguíneos del mismo, mientras que el agente quimioterapéutico puede administrarse por vía intravenosa. La determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, está bien dentro del conocimiento del médico experto. La administración inicial se puede hacer de acuerdo con los protocolos establecidos conocidos en la técnica y, a continuación, en base a los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración pueden ser modificados por el clínico experto.

15 **[0118]** La elección particular de entidad química (y en su caso, agente y/o radiación quimioterapéutica) dependerá del diagnóstico de los médicos asistentes y de su juicio de la afección del sujeto y el protocolo de tratamiento apropiado.

20 **[0119]** Las entidades químicas descritas en este documento (y en su caso agente y/o radiación quimioterapéutica) pueden administrarse concurrentemente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente, dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, la condición del sujeto, y la elección real del agente quimioterapéutico y/o radiación a administrar conjuntamente (es decir, dentro de un único protocolo de tratamiento) con la entidad/composición química.

25 **[0120]** En las aplicaciones y usos combinacionales, el producto químico entidad/composición y el agente quimioterapéutico y/o radiación no tienen que administrarse simultáneamente o esencialmente de forma simultánea, y el orden inicial de administración de la entidad química/composición, y el agente quimioterapéutico y/o la radiación, puede no ser importante. Por lo tanto, la al menos una entidad química descrita en la presente memoria se puede administrar en primer lugar seguido por la administración del agente quimioterapéutico y/o radiación; o el agente quimioterapéutico y/o radiación pueden administrarse en primer lugar seguido por la administración de la al menos una entidad química descrita en la presente memoria. Esta administración alternativa se puede repetir durante un solo protocolo de tratamiento. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, está bien dentro del conocimiento del médico experto después de la evaluación de la enfermedad a tratar y la condición del sujeto. Por ejemplo, el agente quimioterapéutico y/o radiación se pueden administrar primero, y luego el tratamiento continuado con la administración de la al menos una entidad química descrita en el presente documento, seguido, donde se determine ventajoso, de la administración del agente quimioterapéutico y/o la radiación, y así sucesivamente hasta que el protocolo de tratamiento se ha completado.

40 **[0121]** Así, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico practicante puede modificar cada protocolo para la administración de una entidad/composición química para el tratamiento de acuerdo con las necesidades del sujeto individual, como el producto de tratamiento.

45 **[0122]** El médico que atiende, al juzgar si el tratamiento es eficaz a la dosificación administrada, considerará el bienestar general del sujeto, así como signos más definidos tales como el alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad, la inhibición del crecimiento del tumor, la contracción real del tumor, o la inhibición de metástasis. El tamaño del tumor se puede medir por métodos estándar tales como estudios radiológicos, por ejemplo, CAT o exploración MRI, y mediciones sucesivas puede utilizarse para juzgar si o no el crecimiento del tumor se ha retardado o incluso invertido. El alivio de los síntomas relacionados con la enfermedad tales como el dolor, y la mejora en el estado general también se puede utilizar para ayudar a juzgar la eficacia del tratamiento.

EJEMPLOS

55 **[0123]** Los siguientes ejemplos sirven para describir más completamente la manera de utilizar la invención. Estos ejemplos se presentan con fines ilustrativos.

60 **[0124]** En la realización de los procedimientos de los métodos descritos en este documento, , por supuesto, debe entenderse que la referencia a determinados tampones, medios, reactivos, células, condiciones de cultivo y similares no están destinados a ser limitativos, sino que deben ser leídos de modo que incluyan todos los materiales relacionados que un experto normal en la técnica reconocería como de interés o valor en el contexto particular en el que se presenta esa discusión. Por ejemplo, a menudo es posible sustituir un sistema de tampón o medio de cultivo por otro y aún así lograr resultados similares, si no idénticos. Los expertos en la técnica tendrán conocimiento suficiente de tales sistemas y metodologías de modo que ser capaces, sin experimentación excesiva, de hacer tales sustituciones como óptimamente servirá sus propósitos en el uso de los métodos y procedimientos descritos en este documento.

65

Ejemplo I: Preparación de (R)-(3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3-ilo 2-aminopropanoato

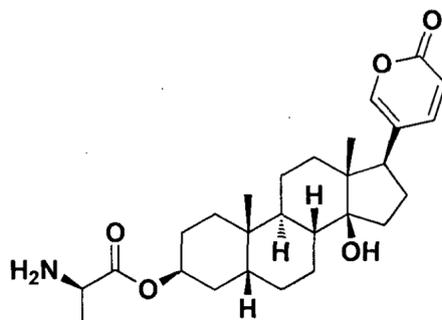
[0125]

5

10

15

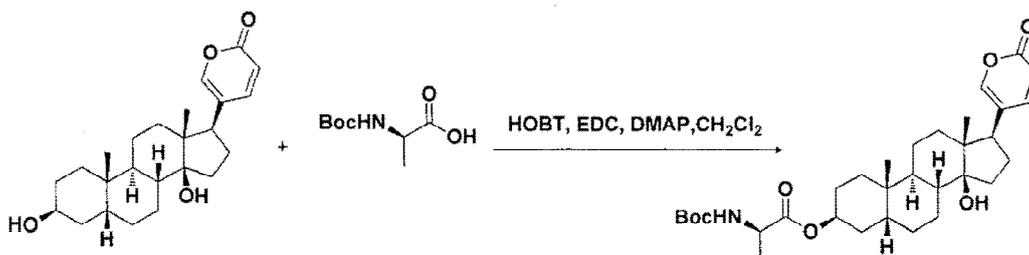
20



(R)-(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantreno-3-ilo 2-aminopropanoato

25

30



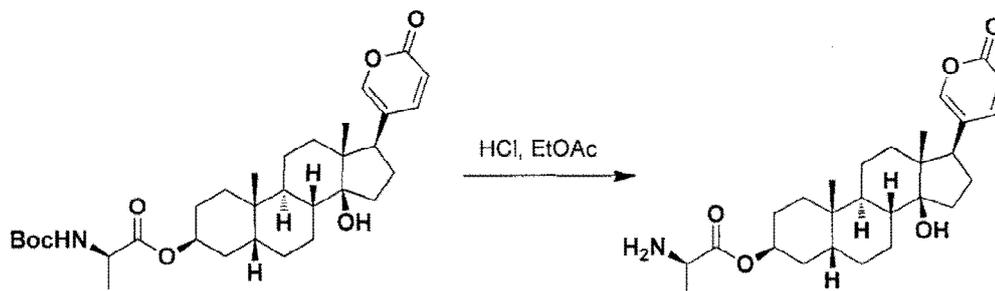
35

[0126] A una solución de ácido Boc-amino (11,3 mg, 0,06 mmol, 1,2 eq), HOBT (9,7 mg, 0,072 mmol, 1,44 eq), EDC (13,8 mg, 0,072 mmol, 1,44 eq) y DMAP (16,8 mg, 0,15 mmol, 3 eq) en CH₂Cl₂ se añadió bufalina (20 mg, 0,05 mmol). La mezcla se agitó a 37°C durante 16 h y después se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 1: 1) para proporcionar (R)-(3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)propanoato (23 mg, 79,8%).

40

45

50



55

60

[0127] A una solución de (R)-(3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo 2-((terc-butoxicarbonilo)amino)propanoato en EtOAc (3 ml) se añadió HCl (4 M en EtOAc, 3 ml) en gotas a 0°C. La mezcla resultante se calentó a ta después de 30 min y se agitó durante 2 h. La mezcla se inactivó con solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con EtOAc (20 ml X 3). La capa orgánica se lavó con H₂O (10 ml X 4) y después se secó sobre Na₂SO₄ anhidro, se concentró a presión reducida. Después, el producto bruto se purificó vía prep-TLC (CH₂Cl₂: MeOH = 10: 1) para proporcionar el (R)-(3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo 2-aminopropanoato (8 mg, 43% de rendimiento) como un sólido blanco. LRMS (M+H⁺) m/z 458,5. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) 7,89 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,17 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 5,02 (m, 1H), 3,54 (m, 1H), 2,43 - 2,48 (m, 1H), 1,8 - 2,15 (m, 24H), 0,88 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

65

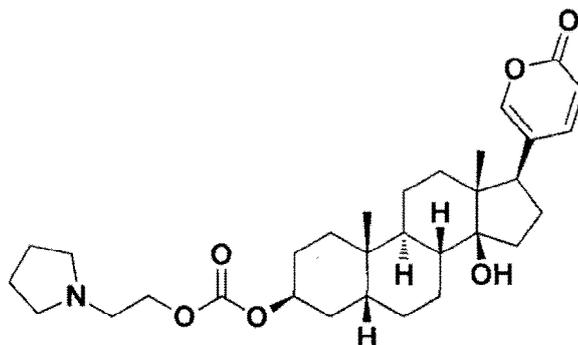
Ejemplo II: Preparación de (3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (2-(pirrolidina-1-ilo)etilo) carbonato

5 [0128]

10

15

20



(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (2-(pirrolidina-1-ilo)etilo) carbonato

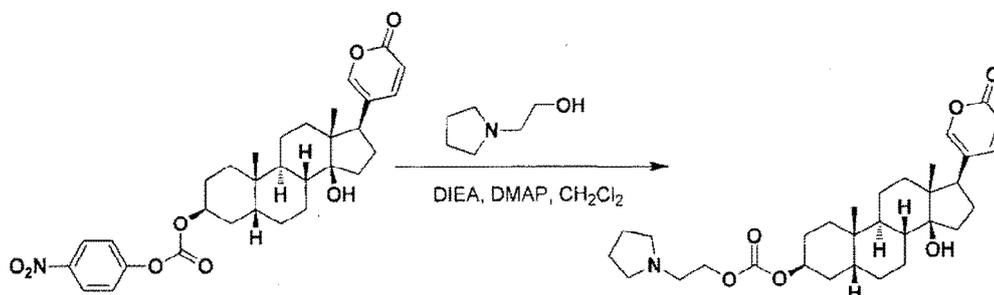
25

[0129] A una solución de 1 (60 mg, 0,15 mmol), y DMAP (16,8 mg, 0,15 mmol) en CH₂Cl₂ (10 ml) se añadió DIEA (77,4 mg, 0,6 mmol) y clorocarbonato de 4-nitrofenilo (60,6 mg, 0,3 mmol). La mezcla se agitó a 37°C durante 16 h y después se purificó mediante TLC preparativa (PE/EA = 1: 1) para proporcionar (3S, 5R, 8R, 9S, 110S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo carbonato de 4-nitrofenilo como un sólido blanco (72 mg, 87,1%).

30

35

40



45

[0130] A una solución de (3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo carbonato de 4-nitrofenilo (24 mg, 0,044 mmol) en CH₂Cl₂ se añadió 2-(pirrolidina-1-ilo)etanol (50,6mg, 0,44 mmol, 10 eq), DIEA (22,7 mg, 0,176 mmol, 4 eq) y DMAP (19,7 mg, 0,176 mmol, 4 eq). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16 h y después se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar (3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo 2-(pirrolidina-1-ilo)etilo carbonato (20 mg, 87,0%) como un sólido blanco. LRMS (M+H⁺) m/z 528,4. 1H RMN (CD₃O D, 400 MHz) δ 8,01 (dd, J = 10,0, 2,4 Hz, 1H), 7,44 (m, 1H), 6,29 (d, J = 10,0 Hz, 1H), 5,00 (m, 1H), 4,35 (t, J = 5,4 Hz, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,55 - 2,60 (m, 1H), 1,08 - 2,15 (m, 25H), 0,99 (s, 3H), 0,73 (s, 3H).

50

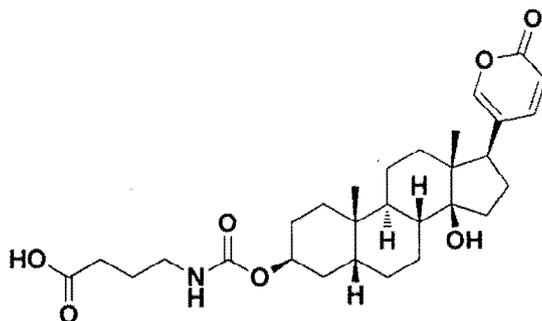
55

Ejemplo III: Preparación de ácido 4-((((3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo)oxi)carbonilo)amino)butanoico

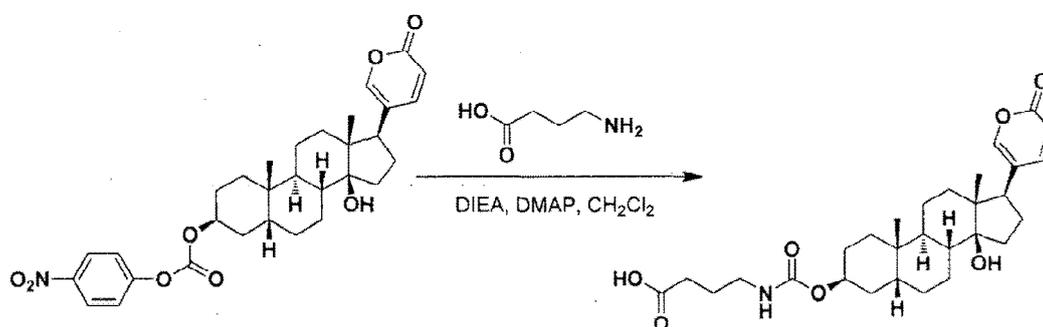
[0131]

60

65



Ácido 4-(((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo)oxi)carbonilo)amino)butanoico



[0132] A una solución de (3S, SR, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo carbonato de 4-nitrofenilo (20 mg, 0,036 mmol) en CH_2Cl_2 se añadió ácido 4-aminobutanoico (37,1 mg, 0,36 mmol, 10 eq), DIEA (18,6 mg, 0,144 mmol, 4 eq) y DMAP (16,1 mg, 0,144 mmol, 4 eq). La mezcla resultante se agitó a 40°C durante 16 h y después se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar ácido 4-(((3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo)oxi)carbonilamino)butanoico (10 mg, 53,5%) como un sólido blanco. LRMS ($\text{M}-\text{H}^+$) m/z 514,4. ^1H RMN (CD_3OD , 400 MHz) δ 7,89 (dd, $J = 9,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,18 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,03 (m, 2H), 2,44-2,48 (m, 1H), 1,08 - 2,15 (m, 25H), 0,87 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

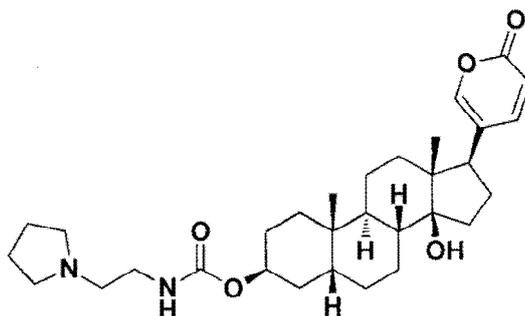
Ejemplo IV: Preparación de (3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato

[0133]

5

10

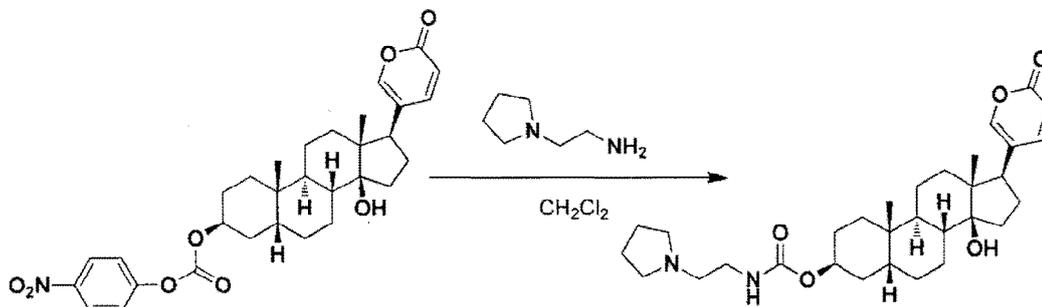
15



(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato

20

25



30

35

[0134] A una solución de (3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo carbonato de 4-nitrofenilo (29 mg 0,054 mmol) se añadió en CH_2Cl_2 2-(pirrolidina-1-ilo) etanamina (61,6 mg, 0,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h y después se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar (3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato de metilo (21 mg, 75%) como un sólido blanco. LRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) m/z 527,5. ^1H RMN (CD_3OD 400 MHz) δ 7,89 (dd, $J = 9,6, 2,4$ Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,18 (d, $J = 9,6$ Hz, 1H), 4,88 (m, 1H), 3,35 (m, 2H), 3,12 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,08 - 2,15 (m, 29H), 0,87 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

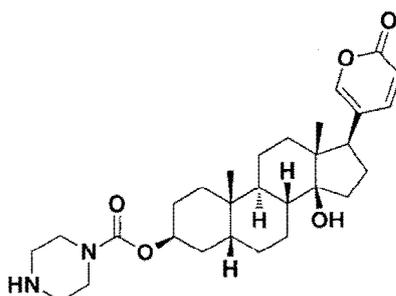
40

Ejemplo V: Preparación de (3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo piperazina-1-carboxilato

[0135]

45

50

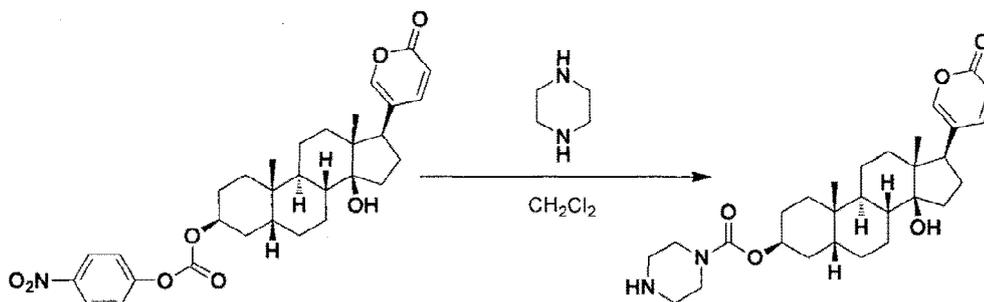


(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo piperazina-1-carbamato

55

60

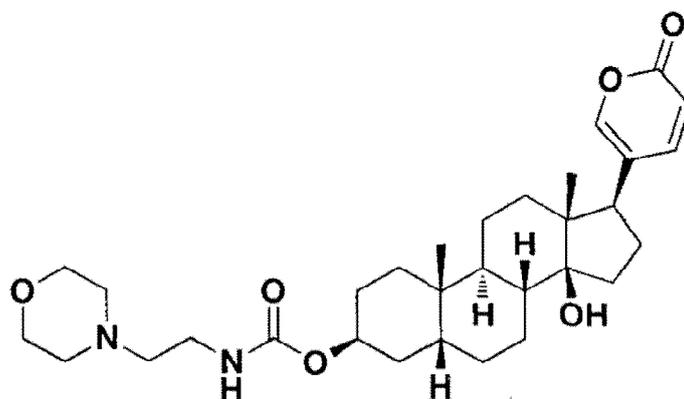
65



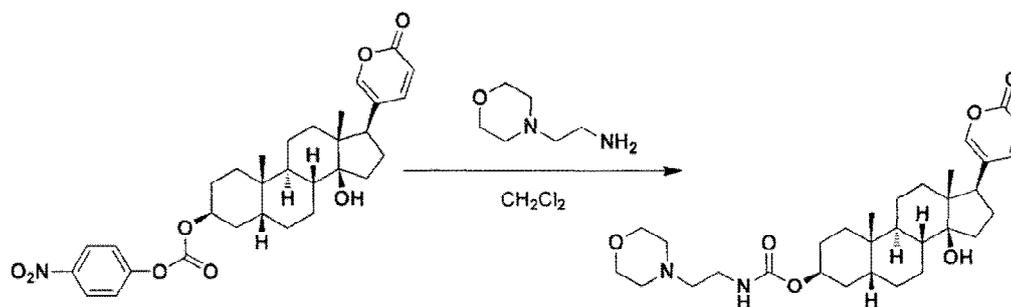
[0136] A una solución de (3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo se añadió carbonato de 4-nitrofenilo (29 mg, 0,054 mmol) en CH₂Cl₂ piperazina (46,4 mg, 0,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h y después se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar (3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14- hidroxi-10,13-di metilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo piperazina-1-carboxilato (18,6 mg, 69,2%) como un sólido blanco. LRMS (M+H⁺) m/z 499,5. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,90 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,18 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,89 (m, 1H), 3,41 (m, 4H), 2,77-2,80 (m, 4H), 2,44-2,48 (m, 1H), 1,08 - 2,15 (m, 21H), 0,88 (s, 3H), 0,62 (s, 3H).

Ejemplo VI: Preparación de (3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (2-morfolinoetilo)carbamato

[0137]



(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (2-morfolinoetilo)-carbamato



[0138] A una solución de (3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo se añadió carbonato de 4-nitrofenilo (29 mg, 0,054 mmol) en CH₂Cl₂ 2- morpholinoethanamine (70,2 mg, 0,54 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 16 h y después se purificó mediante TLC preparativa para proporcionar (3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (2-morfolinoetilo)carbamato (18 mg, 61,4%) como un sólido blanco. LRMS (M+H⁺) m/z 543,4. ¹H RMN (CD₃OD, 400 MHz) δ 7,89 (dd, J = 9,6, 2,4 Hz, 1H), 7,33 (m, 1H), 6,18 (d, J = 9,6 Hz, 1H), 4,82 (m, 1H), 3,59 (m, 4H), 3,16 (m, 2H), 2,46 (m, 2H), 2,41 (m, 5H), 1,08 - 2,15 (m, 21H), 0,87 (s, 3H), 0,61 (s, 3H).

Ejemplo VII: Compuestos adicionales

[0139] Utilizando métodos similares a los descritos anteriormente, también se prepararon los siguientes compuestos.

	Nombre químico	Ion	m/z observado
5	(R)-(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo 2-amino-3-metilbutanoato	M+H ⁺	486,5
10	(R)-(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo 2-amino-4-metilpentanoato	M+H ⁺	500,6
10	(S)-(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo 2-amino-4-metilpentanoato	M+H ⁺	500,5
15	(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (2-morfolinoetilo)carbonato	M+H ⁺	544,5
15	(S)-(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo 2-aminopropanoato	M+H ⁺	458,5
20	(S)-(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo 2-amino-3-metilbutanoato	M+H ⁺	486,5
25	(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo morfolina-4-carboxilato de metilo	M+H ⁺	500,4

Ejemplo VIII: Medición de solubilidad de equilibrio.

[0140] La solubilidad de equilibrio de los compuestos se mide en tampón acuoso. Se añadió un exceso de cantidad de compuesto sólido en solución de tampón y la muestra se sometió a ultrasonidos brevemente y después se agitó a ta durante 24 h. La muestra se filtra y la concentración se analizó por HPLC UV. Una solución estándar a 0,2 mg/ml se preparó en metanol o acetonitrilo para cada compuesto y se utiliza como un estándar externo para la cuantificación. Los datos para bufalina y cuatro de los compuestos descritos específicamente en este documento en tampón de NaOAc/AcOH (100 mM, pH 5,0) se muestran a continuación.

	Nombre químico	Solubilidad (mg/mL)
	Bufalina	0,041
40	(S)-(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo 2-amino-3-metilbutanoato	0,12
40	(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbonato	0,71
45	(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato	1,04
45	(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo piperazina-1-carboxilato	0,84

Ejemplo IX: Inhibición del crecimiento celular en células tumorales.

[0141] La inhibición del crecimiento celular por los compuestos se midió utilizando el ensayo MTT (Mosmann, T., Journal of Immunological Methods, 1983, 65, 55-63). Líneas celulares tumorales fueron adquiridas de ATCC (American Type Culture Collection, Manassas, VA). Todas las líneas celulares se mantuvieron en RPMI 1640 (Hiclona) suplementado con 10% de suero bovino fetal (FBS, hiclona), glutamina (2 mM, hiclona) y antibióticos (penicilina 100 U/ml y estreptomycin 50 mg/ml) a 37°C en una atmósfera humidificada de CO₂ al 5% en aire. Taxol (control positivo, Sigma) y los compuestos se disolvieron en DMSO (Sigma), y la concentración final de DMSO en el medio fue 1%. Las células tumorales se sembraron en placas de 96 pocillos a densidades de 4000 células/pocillo de una placa de 96 pocillos y se dejaron adherir/crecer durante 24 h. Se trataron a continuación con diversas concentraciones de fármaco durante 72 h. 3-(4,5-dimetiltiazol-2-ilo)-2,5-difeniltetrazolio (MTT, Sigma) se utilizó para determinar el número de células viables en el momento de la adición del compuesto y el número de células restantes después de la exposición al compuesto durante 72 h. El número de células restantes después de 72 h se comparó con el número de células viables en el momento de la adición del compuesto midiendo la absorbancia a 570 nm, lo que permite el cálculo de la inhibición del crecimiento.

[0142] Todas las concentraciones de los compuestos se ensayaron por triplicado y los controles fueron promediados sobre 4 pocillos. Cl₅₀ se calculó trazando la concentración del compuesto vs el porcentaje de inhibición en pocillos tratados utilizando GraphPad Prism 5. Los datos para los bufalina y compuestos representativos se muestran abajo.

Tabla I. La actividad inhibidora de los compuestos representativos en las células A549.

Nombre químico	Célula A549 CI_{50} (nM)
Bufalina	4,4
(R)-(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-1 7-(2-oxo-2H-piran-5-yl)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrín-3-ilo 2-aminopropanoato	3,4
(R)-(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-1 7-(2-oxo-2H-piran-5-yl)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrín-3-ilo 2-amino-3-metilbutanoato	147,1
(R)-(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-1 7-(2-oxo-2H-piran-5-yl)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrín-3-ilo 2-amino-4-metilpentanoato	58,8
(S)-(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-1 7-(2-oxo-2H-piran-5-yl)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrín-3-ilo 2-amino-4-metilpentanoato	15,1
(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrín-3-ilo (2-morfolinoetilo)carbonato	12,2
(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrín-3-ilo (2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato	2,8
(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrín-3-ilo (2-morfolino-etilo)-carbamato	7,4
(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadeca-hidro-1H-ciclopenta[a]fenantrín-3-ilo piperazina-1-carboxilato	1,8
Ácido 4-(((3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)-hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrín-3-ilo)-oxi)carbonilo)amino)butanoico	60,0

Tabla II. La actividad inhibidora de los compuestos representativos en las células Bcap-37.

Nombre químico	Célula Bcap-37 CI_{50} (nM)
Bufalina	14,0
(S)-(3S, 5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-1 7-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrín-3-ilo 2-aminopropanoato	15,9
(S)-(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-1 7-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantrín-3-ilo 2-amino-3-metilbutanoato	48,9
(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)-hexadecahidro-1H-ciclopenta [a] fenantren-3-ilo (2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbonato	10,6
(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexa-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo (2-(pirrolidina-1-ilo)etilo)carbamato	5,3
(3S,5R,8R,9S,10S,13R,14S,17R)-14-hidroxi-10,13-dimetilo-17-(2-oxo-2H-piran-5-ilo)hexa-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ilo morfolina-4-carboxilato	223,0

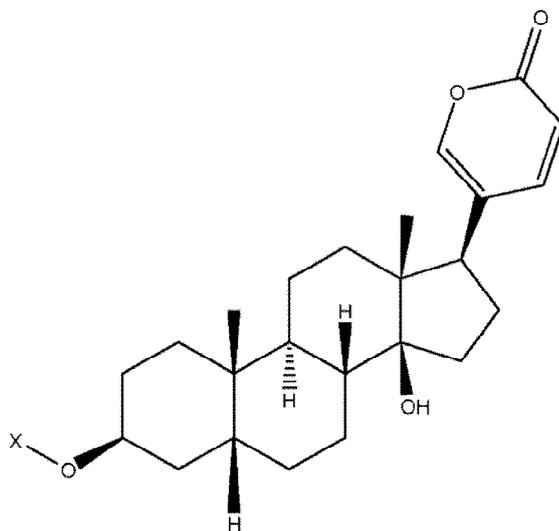
Ejemplo X: Inhibición del crecimiento tumoral en el modelo de xenoinjerto.

[0143] Las células se implantaron en ratones desnudos BALB/c hembra y se hicieron crecer como xenoinjertos tumorales. Cuando los tumores alcanzaron 150 a 200 mm³, los ratones se asignaron a grupos de tratamiento y de control usando el diseño de bloque aleatorio en base a sus volúmenes de los tumores. Cada grupo contenía 10 ratones portadores de tumores. Los tumores se midieron dos veces por semana en dos dimensiones usando un calibrador, y el volumen del tumor se calculó a partir de mediciones bidimensionales usando la ecuación $V = 0,5 \times a \times b^2$ donde a y b son los diámetros largo y corto del tumor, respectivamente. Entonces se usó el volumen del tumor para los cálculos de los valores de T/C. El valor T/C era una indicación de la eficacia antitumoral; T y C fueron el volumen medio de los grupos tratados y de control, respectivamente, en un día dado. Los datos para uno de los compuestos específicamente descritos en el Ejemplo IX se muestran a continuación.

	Dosis (mg/kg)	Horario	Vía	Pretratamiento de volumen de tumor (mm ³)	Post-tratamiento de volumen de tumor (mm ³)	T/C
Vehículo	--	QDX10	i.v.	151 ± 12	524 ± 53	--
Compuesto 3	3	QDX10	i.v.	151 ± 12	261 ± 26	49,8%
Paclitaxel	10	Q4DX3	i.v.	152 ± 13	391 ± 43	74,6%

Reivindicaciones

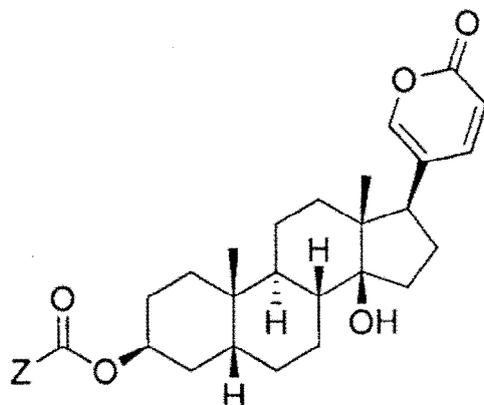
1. Al menos una entidad química seleccionada de entre compuestos de Fórmula IV



Formula IV

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que X se selecciona de tal manera que

(a) dicha al menos una entidad química se elige a partir de compuestos de Fórmula I



Formula I

50 y sales y farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

Z se elige entre OR_9 y $NR_{10}R_{11}$; dónde

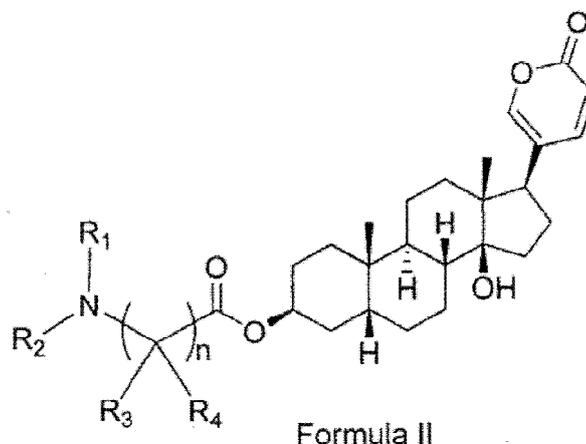
R_9 se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R_{11} se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

o R_{10} y R_{11} pueden estar opcionalmente unidos juntos con cualesquiera átomos intermedios para formar un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; o

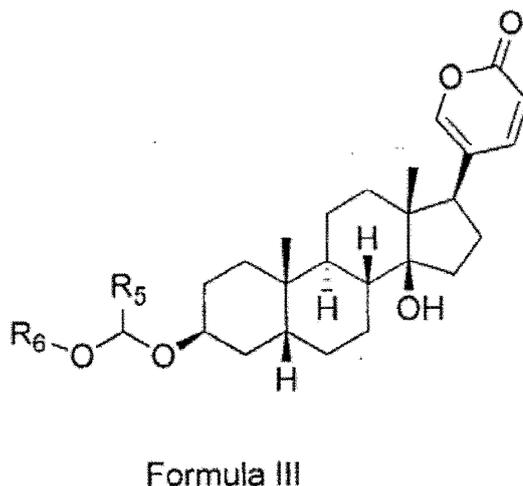
(b) dicha al menos una entidad química se elige entre compuestos de fórmula II



20 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

25 R_1 y R_2 se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R_1 y R_2 pueden opcionalmente estar unidos juntos con cualesquiera átomos intermedios para formar un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; para cada aparición, R_3 y R_4 se eligen independientemente de hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R_3 y R_4 pueden estar opcionalmente unidos juntos con cualesquiera átomos intermedios para formar un anillo cicloalquilo opcionalmente sustituido o anillo de heterocicloalquilo sustituido opcionalmente; o R_1 y una aparición de R_3 pueden estar opcionalmente unidos juntos con cualesquiera átomos intermedios para formar un anillo heterocicloalquilo opcionalmente sustituido; y n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5 y 6; o

35 (c) dicha al menos una entidad química se selecciona de entre los compuestos de Fórmula III



55 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde

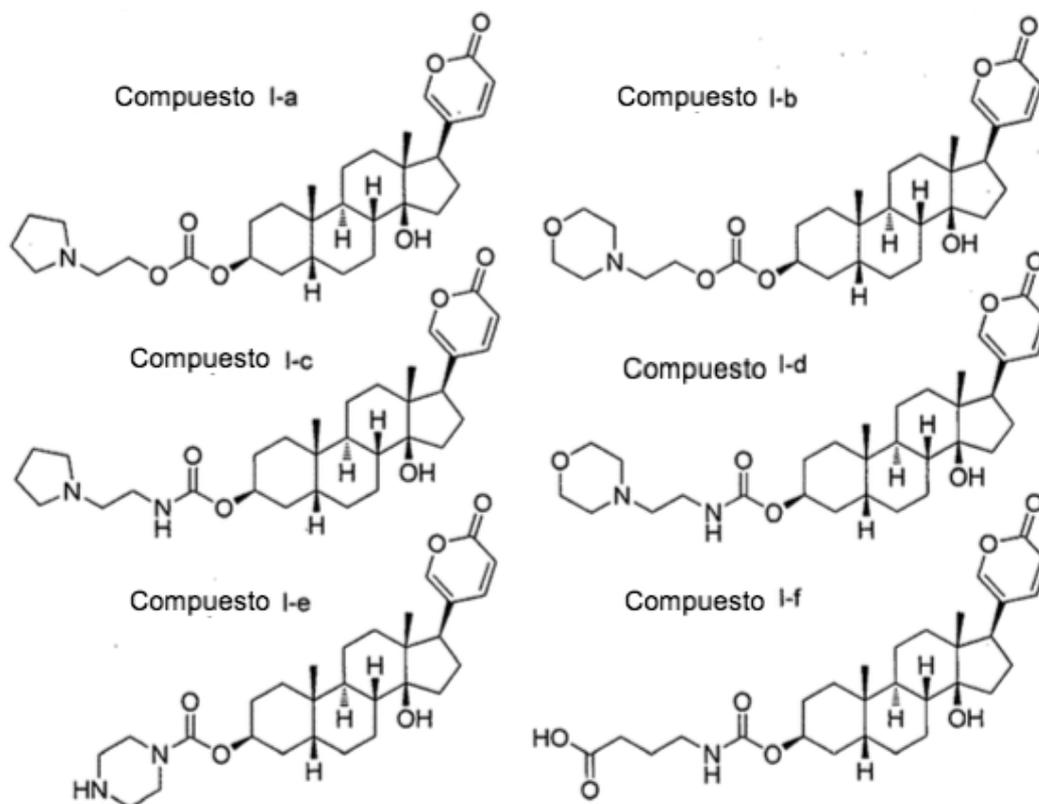
60 R_5 se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; R_6 se elige entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, opcionalmente sustituido heterocicloalquilo, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, alcoxycarbonilo opcionalmente sustituido, y $-P(=O)(OR_7)(OR_8)$, donde R_7 y R_8 se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituidos.

65 **2.** Al menos una entidad de química de la reivindicación 1 seleccionada entre los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z es OR_9 ; opcionalmente en el que R_9 se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente

sustituido.

3. Al menos una entidad de química de la reivindicación 1 seleccionada entre los compuestos de fórmula I y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde Z es $NR_{10}R_{11}$; opcionalmente en el que (a) R_{10} se selecciona de entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, y R_{11} se escoge entre alquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, en el que R_{10} es hidrógeno y R_{11} se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido; o opcionalmente en el que (b) R_{10} y R_{11} se unen entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros.

4. Al menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionada entre los compuestos I-a - I-f y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:



5. Al menos una entidad de química de la reivindicación 1 seleccionada entre los compuestos de fórmula II y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde (a) R_1 y R_2 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a seis carbonos, por ejemplo, en el que R_1 y R_2 son ambos hidrógeno, o en el que (b) R_1 y R_2 se unen entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros.

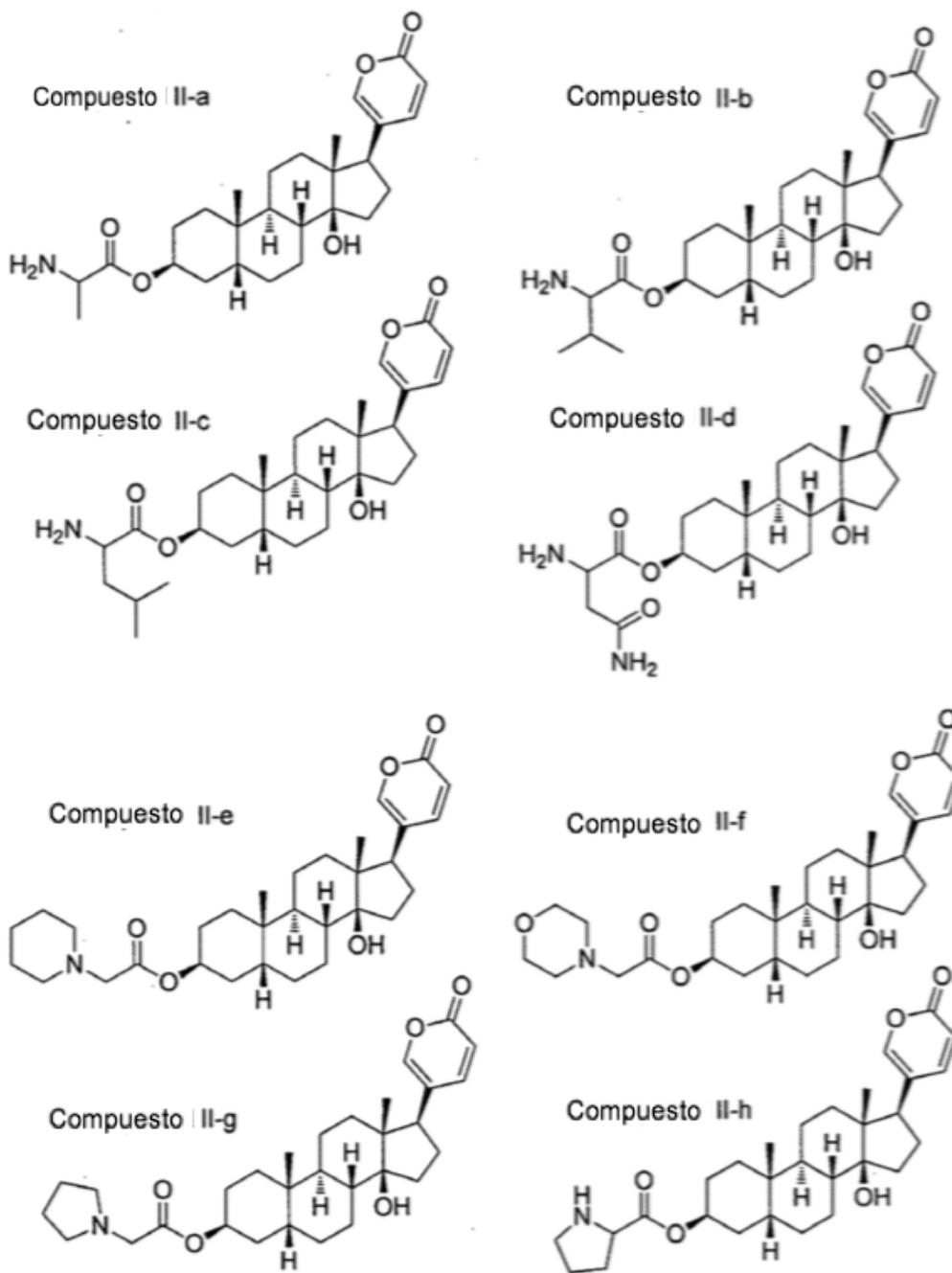
6. Al menos una entidad de química de la reivindicación 1 seleccionada entre los compuestos de fórmula II y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o de la reivindicación 5 en el que R_3 y R_4 se seleccionan cada uno independientemente de hidrógeno y grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a seis carbonos.

7. Al menos una entidad de química de la reivindicación 1 seleccionada entre los compuestos de fórmula II y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, de la reivindicación 5 o de la reivindicación 6 en la que n se elige entre 1, 2, y 3.

8. Al menos una entidad de química de la reivindicación 1 seleccionada entre los compuestos de fórmula II y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en donde n es 1, y R_1 y R_3 se unen entre sí para formar un anillo heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros.

9. Al menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionada a partir de compuestos II-a - II-h y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50

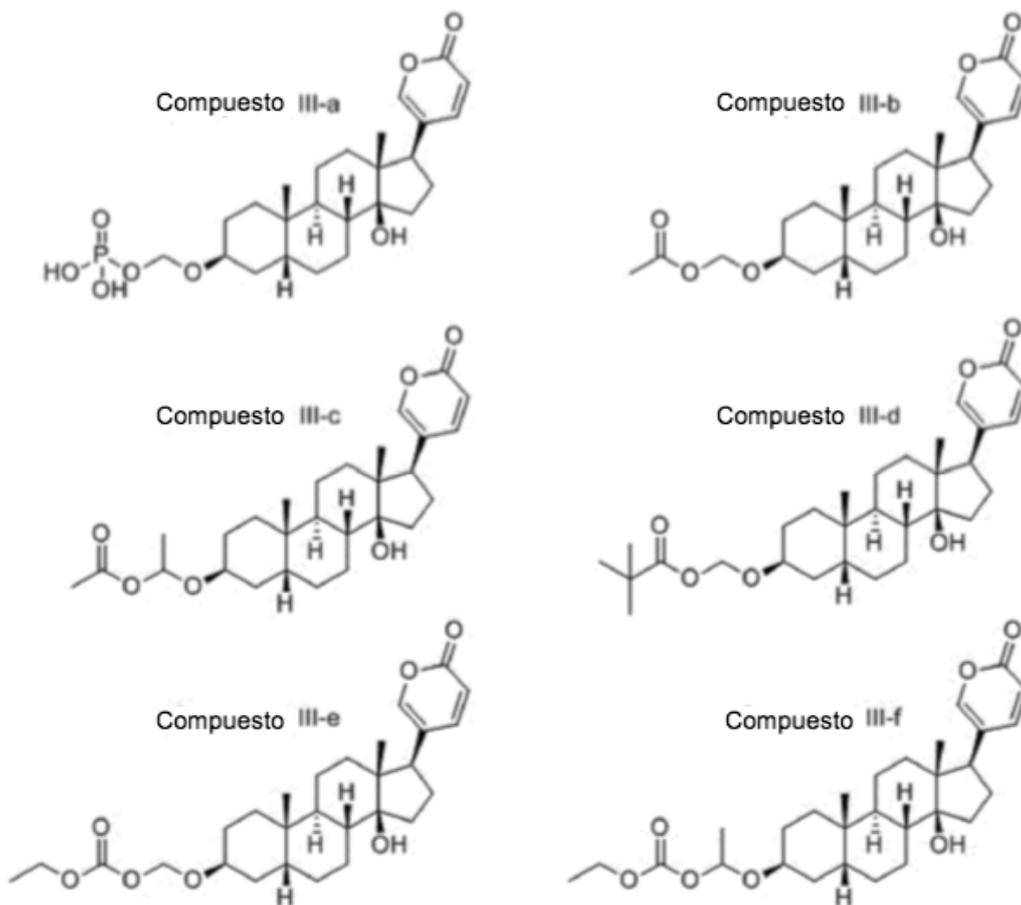


10. Al menos una entidad de química de la reivindicación 1 seleccionada entre los compuestos de fórmula III y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en las que R_5 se seleccionan de entre hidrógeno y un grupo alquilo opcionalmente sustituido que tiene uno a seis carbonos; por ejemplo, en el que R_5 se selecciona de entre hidrógeno y metilo.

11. Al menos una entidad de química de la reivindicación 1 seleccionada entre los compuestos de fórmula III y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, o de la reivindicación 10 en la que (a) R_6 se selecciona de entre alquilo opcionalmente sustituido; o en la que (b) R_6 se selecciona de entre acilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, en la que R_6 se elige entre acetilo, propionilo, isobutirilo, pivaloilo y; o en la que (c) R_6 se selecciona de entre alcoxicarbonilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, en la que R_6 se selecciona de entre metoxicarbonilo opcionalmente sustituido, etoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo y; o en el que (d) R_6 se selecciona de $-P(=O)(OR_7)(OR_8)$, donde R_7 y R_8 se eligen independientemente de hidrógeno y alquilo opcionalmente sustituido, por ejemplo, en el que R_6 es $-P(=O)(OH)(OH)$.

12. Al menos una entidad de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionada entre los compuestos III-a - III-f y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



13. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12; opcionalmente en la que la composición se formula en una forma elegida a partir de comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios y aerosoles.

14. Una composición farmacéutica envasada que comprende una composición farmacéutica de la reivindicación 13 e instrucciones para usar la composición para tratar a un sujeto que sufre de cáncer.

15. Al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para uso en un método de tratamiento de cáncer en un sujeto que comprende administrar a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12.