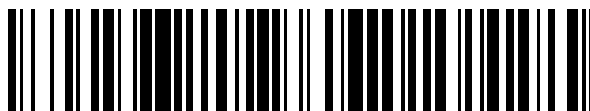


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 657 649**

51 Int. Cl.:

C07D 407/14 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

A61K 31/5377 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.03.2013** **PCT/US2013/034565**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.10.2013** **WO13149124**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.03.2013** **E 13767518 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017** **EP 2831067**

54 Título: **Inhibidores de Mcl-1 de molécula pequeña y sus usos**

30 Prioridad:

29.03.2012 US 201261617473 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2018

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF
MICHIGAN (100.0%)
1600 Huron Parkway, 2nd Floor
Ann Arbor, MI 48109-2590, US**

72 Inventor/es:

**NIKOLOVSKA-COLESKA, ZANETA;
BAJWA, NAVAL;
LIAO, CHENZHONG y
MIAO, LEI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 657 649 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).

DESCRIPCION

Inhibidores de Mcl-1 de molécula pequeña y sus usos

- 5 La presente invención se realizó con el apoyo del gobierno bajo las Subvenciones Nos. CA149442 y CA158976 concedidas por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

Campo de la invención

- 10 La presente invención pertenece al campo de la química médica. En particular, la invención se refiere a una nueva clase de moléculas pequeñas que tienen una estructura de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano que funcionan como inhibidores de la proteína Mcl-1, y a su uso como medicamento y en un procedimiento para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades.

15 Introducción

- Mcl-1 juega papeles profundos en respuesta a una variedad de estímulos de muerte. Los estudios funcionales han confirmado que Mcl-1 es capaz de bloquear la apoptosis inducida por diversos estímulos apoptóticos, incluida la quimioterapia y la radiación (véase, por ejemplo, Reynolds JE, y col., Cancer Res. 1994; 54: 6348-52; Reynolds JE, y col., Exp Cell Res. 1996; 225: 430-6, Zhou P, y col., Blood 1997; 89: 630-43). Las estrategias antisentido o de ARNip han demostrado que la función antiapoptótica de Mcl-1 es esencial para el mantenimiento de la viabilidad celular (Moulding DA, y col., Blood 2000; 96: 1756-63, Marsden VS, y col., Annu Rev Immunol 2003; 21: 71-105, Nijhawan D, y col., Genes Dev. 2003; 17: 1475-86). La importancia biológica de la expresión de la proteína Mcl-1 en apoyo de la supervivencia celular ha sido bien documentada en varios sistemas celulares, incluida la leucemia mieloblástica humana (Moulding DA, y col., Blood 2000; 96: 1756-63), mieloma (Marsden VS, y col., Annu Rev Immunol. 2003; 21: 71-105, MacCallum DE, y col., Cancer Res. 2005; 65: 5399-407, Zhang B, y col., Blood 2002; 99: 1885-93), linfoma B (Michels J, y col., Oncogene 2005; 23: 4818-27), células cancerosas de pulmón no pequeñas (Song L, y col., Cancer Biol Ther. 2005; 4: 267-76), melanoma (Qin JZ, y col., Cancer Res. 2006; 66: 9636-45) y cáncer de próstata (Cavarretta IT, y col., Oncogene 2007; 26: 2822-32). Además, Mcl-1 es sobreexpresada en muchas muestras de tumores humanos (Miyamoto Y, y col., Oncology 1999; 56: 73-82, Chung TK, y col., Cancer Lett. 2002; 180: 63-8, Sieghart W, y col., J Hepatol. 2006; 44: 151-7, Cho-Vega JH, y col., Hum Pathol. 2004; 35: 1095-100, Khoury JD, y col., J Pathol. 2003; 199: 90-7) y tejido metastásico (Backus HH, y col., Ann Oncol. 2001; 12: 779-85) y su sobreexpresión contribuye a la quimiorresistencia y la recaída de la enfermedad (Wuilleme-Toumi S, y col., Leukemia 2005; 19: 1248-52, Kaufmann SH, y col., Blood 1998; 91: 991-1000, Kitada S, y col., Blood 1998; 91: 3379-89, Saxena A, y col., Am J Hematol. 2004; 7: 522-33). Se demostró que la subregulación de Mcl-1 es importante para hacer que las células de mieloma múltiple sean susceptibles a proteínas BH3 solamente y, por lo tanto, a la ruptura mitocondrial (Gomez-Bougie P, y col., Eur J Immunol. 2004; 34: 3156-64, Gomez-Bougie P, y col., Cancer Res. 2007; 67: 5418-24). La subregulación de Mcl-1 está aumentando la sensibilidad a la muerte mediada por rituximab de la leucemia linfocítica crónica y aguda (LLC y LLA) (Hussain SR, y col., Clin Cancer Res. 2007; 13: 2144-50). Las estrategias antisentido dirigidas a Mcl-1 *in vitro* e *in vivo* han dado resultados prometedores en la sensibilización del melanoma humano frente a fármacos (Thallinger C, y col., J Invest Dermatol., 2003; 120: 1081-6). Estos datos sugieren que las terapias que se dirigen específicamente a Mcl-1 podrían ser eficaces en el tratamiento de neoplasias malignas hematológicas y otros como un único agente y en combinación con otra terapia.

45 Sumario de la invención

- Una característica distintiva de las células cancerosas son los defectos en el programa de muerte celular apoptótica (véase, por ejemplo, Hanahan D, y col., Cell. 2000; 100: 57-70; aquí se incorpora como referencia en su totalidad). La amplia resistencia del cáncer de páncreas (CP), por ejemplo, a los agentes quimioterapéuticos existentes y la radioterapia se debe, en gran parte, a defectos en las vías de señalización apoptótica. Mcl-1 es una potente proteína antiapoptótica y un importante factor de supervivencia para muchos cánceres, incluido el CP. Su sobreexpresión se ha asociado con la iniciación, progresión y resistencia tumoral a las terapias anticancerígenas actuales. Recientes estudios independientes que utilizaron un enfoque genético para la subregulación de Mcl-1 proporcionaron una prueba de concepto significativa de que los inhibidores selectivos de Mcl-1 de molécula pequeña pueden tener potencial como un nuevo tratamiento para CP superando la resistencia a la apoptosis de las células cancerosas a los agentes terapéuticos actuales. Mcl-1 es una proteína homóloga relacionada con otras proteínas antiapoptóticas tales como Bcl-2 y Bcl-x_L, pero tiene una estructura claramente diferente y exhibe unión selectiva a las proteínas proapoptóticas solo de BH3. Esto sugiere que es posible dirigir específicamente la proteína Mcl-1 y que se pueden desarrollar fármacos específicos para Mcl-1.

- 60 Utilizando un cribado de alto rendimiento, los experimentos llevados a cabo durante el desarrollo de realizaciones para la presente invención identificaron una nueva clase de moléculas pequeñas que tienen una estructura de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano que funcionan como inhibidores de la proteína Mcl-1.

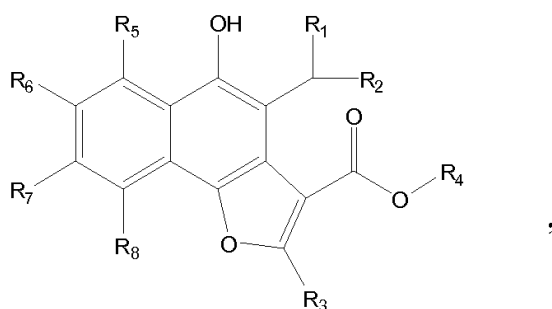
- 65 De acuerdo con esto, la presente invención contempla la exposición de animales (por ejemplo, humanos) que

padecen cáncer (por ejemplo, y/o trastornos relacionados con el cáncer) a cantidades terapéuticamente efectivas de fármaco(s) (por ejemplo, moléculas pequeñas) que inhiben la actividad de Mcl-1 que inhibirá totalmente el crecimiento de las células cancerosas o células de soporte y/o volverá tales células como una población más susceptible a la actividad inductora de muerte celular de fármacos terapéuticos contra el cáncer o terapias de radiación. En algunas realizaciones, la inhibición de la actividad de Mcl-1 ocurre a través, por ejemplo, de la inhibición de la interacción entre Mcl-1 y Bak y/o Bax. En algunas realizaciones, la inhibición de la actividad de Mcl-1 ocurre a través, por ejemplo, de la unión del surco de unión a BH3 de Mcl-1. La presente invención contempla que los inhibidores de la actividad de Mcl-1 satisfacen una necesidad insatisfecha para el tratamiento de múltiples tipos de cáncer, cuando se administran como monoterapia para inducir la inhibición del crecimiento celular, apoptosis y/o detención del ciclo celular en células cancerosas o cuando se administran en un relación temporal con agente(s) adicional(es), como otros medicamentos terapéuticos contra el cáncer o terapias de radiación (terapias de combinación) que induzcan la muerte celular o interrupción del ciclo celular, para que una mayor proporción de células cancerígenas o células de soporte sean susceptibles a ejecutar el programa de apoptosis comparado con la proporción correspondiente de células en un animal tratado solo con el fármaco terapéutico contra el cáncer o solo con radioterapia.

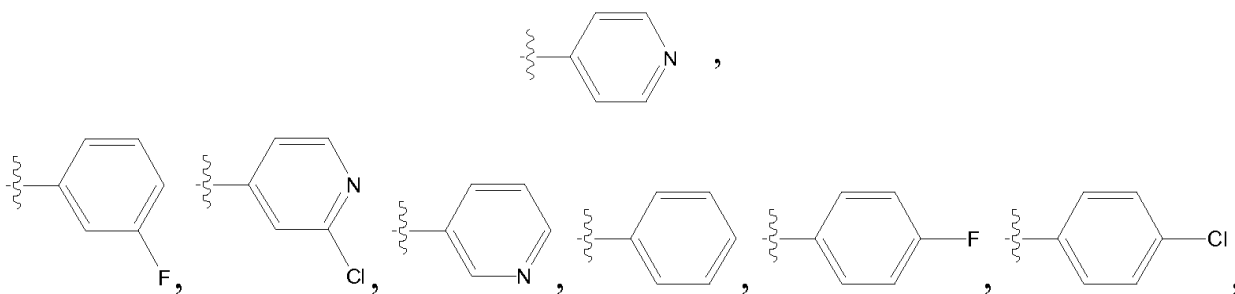
En ciertas realizaciones de la invención, el tratamiento de combinación de animales con una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un curso de un agente anticancerígeno produce una mayor respuesta tumoral y un beneficio clínico en tales animales en comparación con aquellos tratados con el compuesto o fármacos anticancerígenos/solamente radiación. Como se conocen las dosis para todos los fármacos contra el cáncer y los tratamientos de radiación aprobados, la presente invención contempla las diversas combinaciones de los mismos con los presentes compuestos.

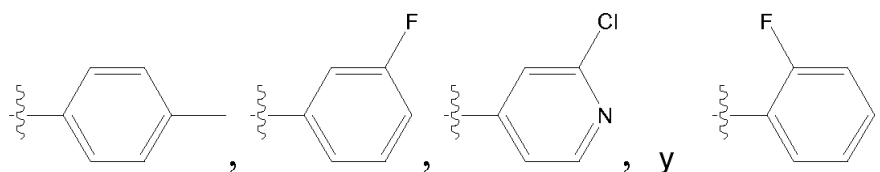
Los solicitantes han encontrado que ciertos compuestos de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano funcionan como inhibidores de la proteína Mcl-1, y sirven como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades. Por lo tanto, la presente invención se refiere a compuestos de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano útiles para inhibir la actividad de Mcl-1 (por ejemplo, facilitando la apoptosis celular), y aumentando la sensibilidad de células a inductores de apoptosis y/o detención del ciclo celular. Ciertos compuestos de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano de la presente invención pueden existir como estereoisómeros que incluyen isómeros ópticos. La invención incluye todos los estereoisómeros, tanto como preparaciones de estereoisómeros individuales puros como preparaciones enriquecidas de cada uno, y tanto las mezclas racémicas de tales estereoisómeros como los diastereómeros y enantiómeros individuales que pueden separarse de acuerdo con procedimientos que son bien conocidos por los expertos en la técnica.

La invención se refiere a compuestos de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano que tienen la siguiente Fórmula I:



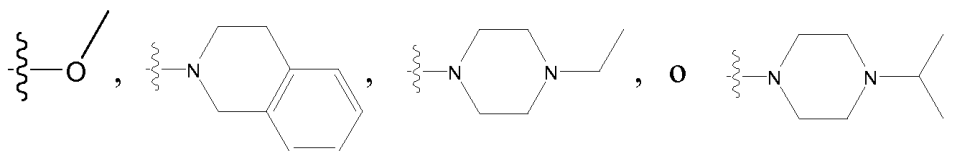
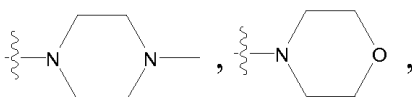
para uso como un medicamento incluyendo sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que R₁, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,





La Fórmula I está limitada a residuos químicos particulares para R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y/o R₈ que permiten que el compuesto resultante se una con una proteína Mcl-1. R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y/o R₈ incluyen residuos químicos que permiten que el compuesto resultante inhiba la actividad de la proteína Mcl-1.

R₂ es cualquiera de los siguientes residuos químicos:

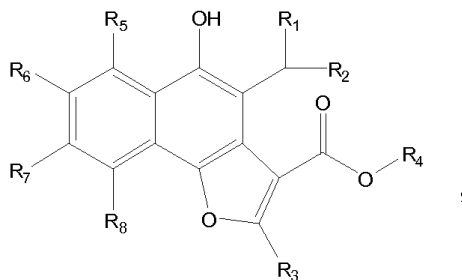


R₃ es metilo, etilo, fenilo o terc-butilo.

R₄ es metilo o etilo. La Figura 7 muestra un esquema sintético para desarrollar compuestos de Fórmula I en la que R₄ es etilo.

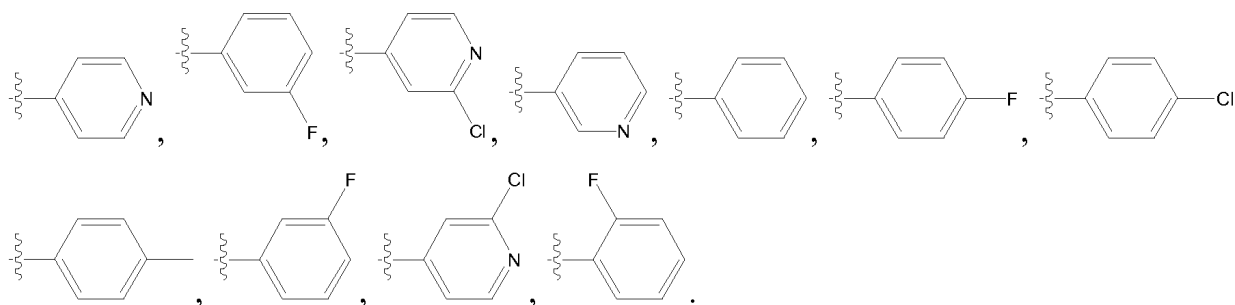
R₅, R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno.

La invención se refiere además a compuestos de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano que tienen la Fórmula I:

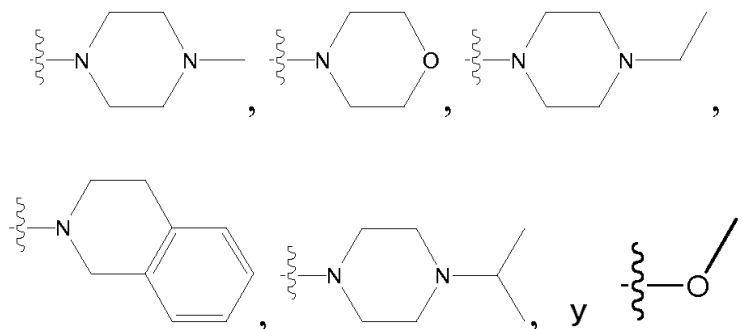


incluyendo sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

R₁, se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno,



R₂ se selecciona del grupo que consiste en:



5

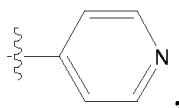
R₃ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, fenilo y terc-butilo

R₄ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo; y

R₅, R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno,

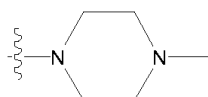
10

en la que cuando R₁ es



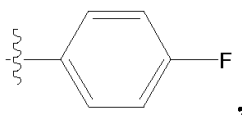
15

R₂, R₃ y R₄ no son simultáneamente

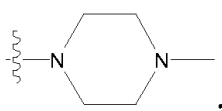


en la que cuando R₁ es

20

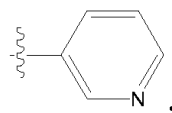


R₂, R₃ y R₄ no son simultáneamente



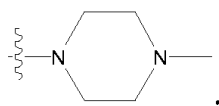
25

metilo y etilo respectivamente, en la que cuando R₁ es



30

R₂, R₃ y R₄ no son simultáneamente

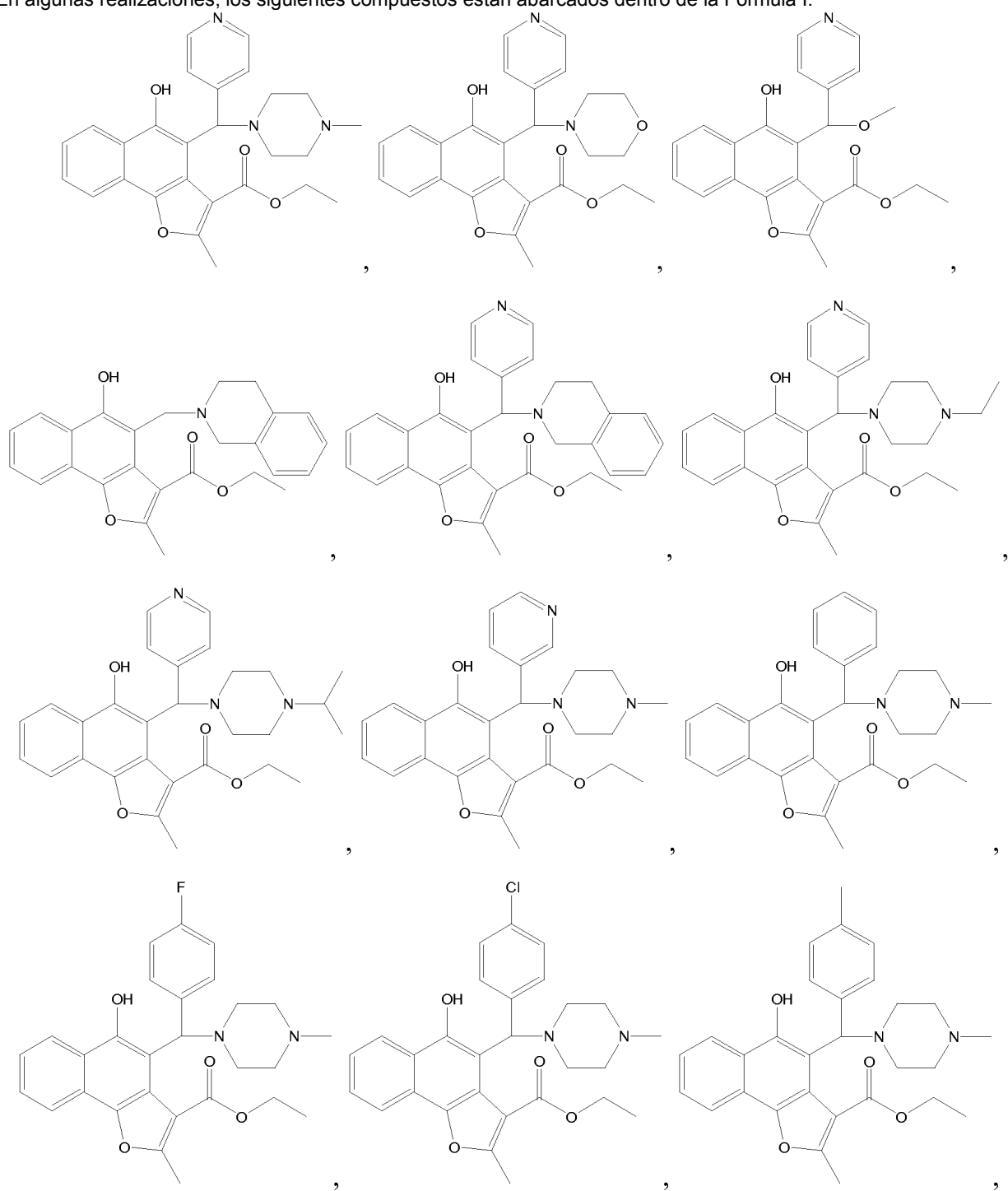


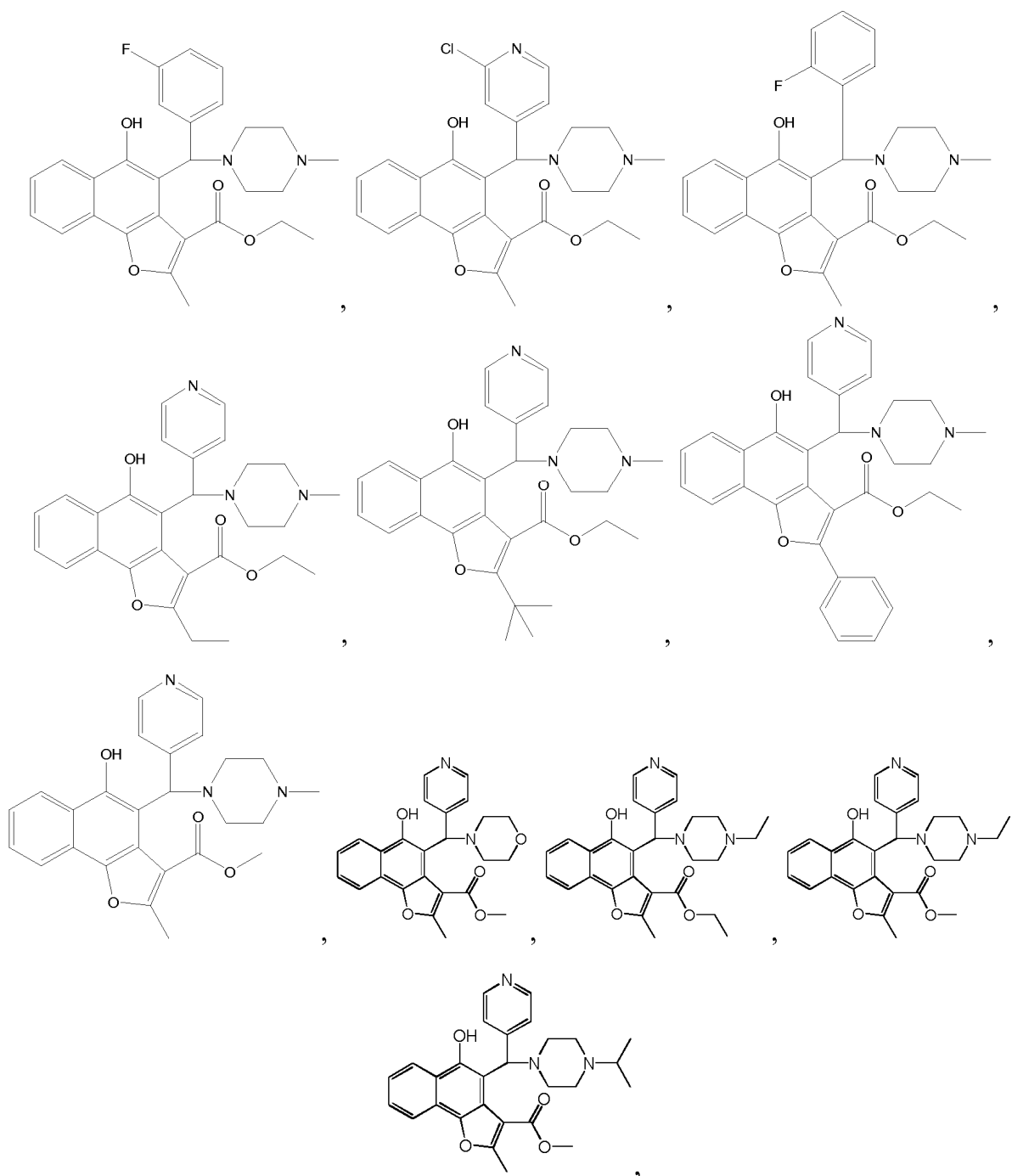
metilo y etilo respectivamente.

35

Las Figuras 1, 2, 3 y 4 muestran diversos compuestos para la Fórmula I que tienen diversos grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈, y relación de actividad de estructura relacionada (SAR) para cada compuesto respectivo (los valores de Cl₅₀ se determinaron con un ensayo de unión de polarización de fluorescencia).

En algunas realizaciones, los siguientes compuestos están abarcados dentro de la Fórmula I:





o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

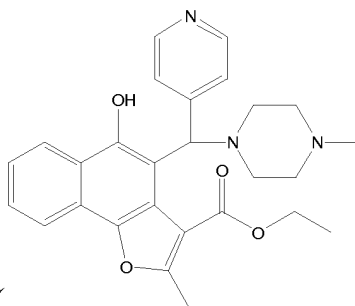
La invención también proporciona el uso de compuestos para inducir la detención del ciclo celular y/o apoptosis en células que contienen proteínas Mcl-1 funcionales. La invención también se refiere al uso de compuestos para sensibilizar células con un agente o agentes adicionales, tales como inductores de apoptosis y/o de detención del ciclo celular, y quimioprotección de células normales mediante la inducción de detención del ciclo celular antes del tratamiento con agentes quimioterapéuticos.

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento, mejoría o prevención de trastornos, tales como los que responden a la inducción de muerte celular apoptótica, por ejemplo, trastornos caracterizados por disregulación de la apoptosis, que incluyen enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer. En ciertas realizaciones, los compuestos pueden usarse para tratar, mejorar o prevenir el cáncer que se caracteriza por la resistencia a las terapias contra el cáncer (por ejemplo, aquellas células cancerosas que son quimiorresistentes, resistentes a la radiación, resistentes a las hormonas, y similares). En otras realizaciones, los compuestos pueden usarse para tratar enfermedades hiperproliferativas caracterizadas por la expresión de proteínas Mcl-1 y/o relacionadas con Mcl-1.

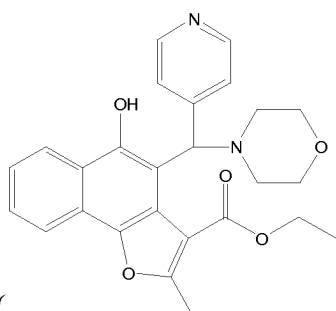
La invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la invención en un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 La invención también proporciona kits que comprenden un compuesto de la invención e instrucciones para administrar el compuesto a un animal. Los kits pueden contener opcionalmente otros agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes anticancerígenos o agentes moduladores de la apoptosis.

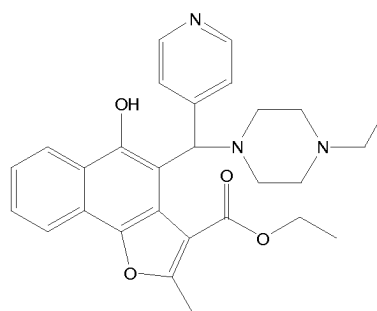
10 Los experimentos llevados a cabo durante el transcurso del desarrollo de realizaciones para la presente invención identificaron adicionalmente



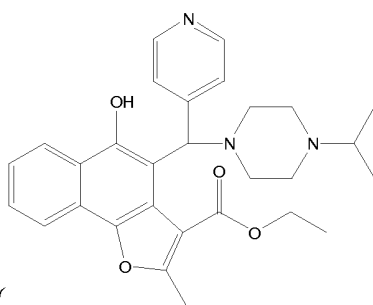
UMI-1033 (), UMI-1007



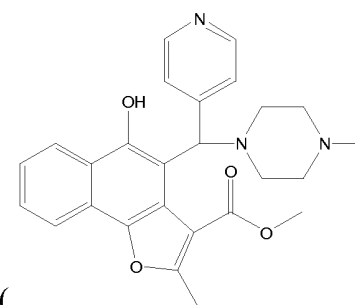
(), UMI-1008 (),



UMI-1009 (), UMI-1035 (),



UMI-1026 (), UMI-1036 (),



20 y

Desde un punto de vista funcional, se demostró que UMI-1033 dirige eficazmente a McL-1 celular, y su actividad citotóxica dependiente de la dosis y la inducción de apoptosis dependen de Bax y Bak, lo que sugiere que esta clase de compuestos funciona como miméticos de BH3 (véase, por ejemplo, las Figuras 9-12).

De acuerdo con esto, la presente invención proporciona además procedimientos para tratar el cáncer mediante la administración de cantidades terapéuticas de cualquiera de los compuestos descritos en la Fórmula I (por ejemplo, UMI-1033, UMI-1007, UMI-1008, UMI-1009, UMI-1026), UMI-1036, UMI-1042 y/o UMI-1035) a un sujeto que padece cáncer. Los procedimientos no están limitados a un tipo particular de cáncer. En algunas realizaciones, el cáncer es cualquier cáncer que tenga actividad de proteína Mcl-1. En algunas realizaciones, el cáncer es melanoma. En algunas realizaciones, el cáncer es leucemia mieloide aguda (LMA). De hecho, los experimentos realizados durante el transcurso del desarrollo de las realizaciones, para la presente invención demostraron además que el direccionamiento de Mcl-1 es una estrategia útil para el tratamiento de LMA, y que UMI-1009 fue capaz de inducir apoptosis en células humanas de LMA a través de la activación de la vía apoptótica intrínseca.

En algunas realizaciones, la administración de cualquiera de los compuestos descritos en la Fórmula I (por ejemplo, UMI-1033, UMI-1007, UMI-1008, UMI-1009, UMI-1026, UMI-1036, UMI-1042, y/o UMI-1035) da como resultado la inhibición de la actividad de la proteína Mcl-1. En algunas realizaciones, el compuesto administrado de Fórmula I (por ejemplo, UMI-1033) se une a la proteína Mcl-1 dentro de su ranura BH3. En algunas realizaciones, el compuesto administrado de Fórmula I (por ejemplo, UMI-1033) inhibe el crecimiento celular y aumenta la apoptosis celular para células que tienen actividad de Mcl-1. En algunas realizaciones, el compuesto de Fórmula I (por ejemplo, UMI-1033) se coadministra con uno o más agentes anticancerosos.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1, 2, 3, 4 y 6 muestran diversos compuestos de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano y valores de Cl_{50} para la unión a Mcl-1.

La Figura 5 describe la relación de actividad estructural de compuestos de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano.

La Figura 7 muestra un esquema sintético para sintetizar compuestos de Fórmula I donde R₄ es etilo.

La Figura 8 muestra un panel de líneas celulares de melanoma que se probaron en estudios de inhibición del crecimiento celular y el perfil de expresión de tres miembros de proteínas antiapoptóticas: Mcl-1, Bcl-2 y Bcl-xL.

La Figura 9 muestra la inhibición del crecimiento, CI_{50} , de los inhibidores de Mcl-1 expuestos en esta invención frente a un panel de células de melanoma.

La Figura 10 muestra que BL-Noxa disminuyó selectivamente la Mcl-1 celular del lisado de células 2LMP y UMI-1007, interrumpe eficazmente las interacciones entre BL-Noxa y Mcl-1 celular.

La Figura 11 muestra estudios de viabilidad celular que usan fibroblastos embrionarios murinos (FEM) de tipo silvestre (TS) y células doblemente inactivadas (DI) deficientes tanto en Bax como en Bak.

Las Figuras 12A y 12B muestran que UMI-1009 induce la apoptosis y la activación de caspasa-3 en células de leucemia humana HL-60.

Definiciones

El término "agente anticanceroso" como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier agente terapéutico

(por ejemplo, compuestos quimioterapéuticos y/o compuestos terapéuticos moleculares), terapias antisentido, radioterapia o intervenciones quirúrgicas, usadas en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas tales como cáncer (por ejemplo, en mamíferos, por ejemplo, en humanos).

El término "sal farmacéuticamente aceptable" como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier sal (por ejemplo, obtenida por reacción con un ácido o una base) de un compuesto de la presente invención que se tolera fisiológicamente en el animal objetivo (por ejemplo, un mamífero). Las sales de los compuestos de la presente invención se pueden derivar de ácidos y bases inorgánicos u orgánicos. Los ejemplos de ácidos incluyen, pero no están limitados a, ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, nítrico, perclórico, fumárico, maleico, fosfórico, glicólico, láctico, salicílico, succínico, tolueno-p-sulfónico, tartárico, acético, cítrico, metanosulfónico, etanosulfónico, fórmico, benzoico, malónico, sulfónico, naftaleno-2-sulfónico, bencenosulfónico y similares. Otros ácidos, tales como oxálico, aunque no son en sí mismos farmacéuticamente aceptables, se pueden emplear en la preparación de sales útiles como intermedios en la obtención de los compuestos de la invención y sus sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos de bases incluyen, pero no se limitan a, hidróxidos de metales alcalinos (por ejemplo, sodio), hidróxidos de metales alcalinotérreos (por ejemplo, magnesio), amoníaco y compuestos de fórmula NW_4^+ , en la que W es alquilo C_{1-4} , y similares.

Los ejemplos de sales incluyen, pero no se limitan a: acetato, adipato, alginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, citrato, canforato, canforsulfonato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, flucoheptanoato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, cloruro, bromuro, yoduro, 2-hidroxietanosulfonato, lactato, maleato, mesilato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, oxalato, palmoato, pectinato, persulfato, fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tiocianato, tosilato, undecanoato y similares. Otros ejemplos de sales incluyen aniones de los compuestos de la presente invención compuestos con un catión adecuado tal como Na^+ , NH_4^+ y NW_4^+ (en donde W es un grupo alquilo C_{1-4}) y similares. Para uso terapéutico, las sales de los compuestos de la presente invención se contemplan como farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales de ácidos y bases que no son farmacéuticamente aceptables pueden encontrar uso, por ejemplo, en la preparación o purificación de un compuesto farmacéuticamente aceptable.

El término "solvato", como se usa en el presente documento, se refiere a la asociación física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente, ya sean orgánicas o inorgánicas. Esta asociación física a menudo incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato es capaz de aislamiento, por ejemplo, cuando una o más moléculas de solvato se incorporan en la red cristalina del sólido cristalino. "Solvato" abarca tanto solvatos en fase de solución como soldables aislables. Ejemplos de solvatos incluyen hidratos, etanolatos y metanolatos.

El término "cantidad terapéuticamente efectiva", como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad del agente terapéutico suficiente para producir la mejoría de uno o más síntomas de un trastorno, o prevenir el avance de un trastorno, o provocar la regresión del trastorno. Por ejemplo, con respecto al tratamiento del cáncer, en una realización, una cantidad terapéuticamente efectiva se referirá a la cantidad de un agente terapéutico que disminuye la tasa de crecimiento tumoral, disminuye la masa tumoral, disminuye el número de metástasis, aumenta el tiempo de progresión del tumor, o aumenta el tiempo de supervivencia en al menos 5%, al menos 10%, al menos 15%, al menos 20%, al menos 25%, al menos 30%, al menos 35%, al menos 40%, al menos 45 %, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95 %, o al menos 100%.

Los términos "sensibilizar" y "que sensibiliza", como se usan en el presente documento, se refieren a la fabricación, a través de la administración de un primer agente (por ejemplo, un compuesto de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto [1,2-b]furano de la invención), de un animal o una célula dentro de un animal más susceptible, o más receptivo, a los efectos biológicos (por ejemplo, promoción o retraso de un aspecto de la función celular que incluye, pero no se limita a, división celular, crecimiento celular, proliferación, invasión, angiogénesis, necrosis o apoptosis) de un segundo agente. El efecto sensibilizante de un primer agente en una célula objetivo se puede medir como la diferencia en el efecto biológico deseado (por ejemplo, promoción o retraso de un aspecto de la función celular que incluye, pero no se limita a, crecimiento celular, proliferación, invasión, angiogénesis, o apoptosis) observada tras la administración de un segundo agente con y sin administración del primer agente. La respuesta de la célula sensibilizada puede aumentarse en al menos aproximadamente 10%, al menos aproximadamente 20%, al menos aproximadamente 30%, al menos aproximadamente 40%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 60%, al menos aproximadamente 70 %, al menos aproximadamente 80%, al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 100%, al menos aproximadamente 150%, al menos aproximadamente 200%, al menos aproximadamente 250%, al menos 300%, al menos aproximadamente 350%, al menos aproximadamente 400%, al menos aproximadamente 450%, o al menos aproximadamente 500% sobre la respuesta en ausencia del primer agente.

El término "desregulación de la apoptosis", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier aberración en la capacidad de (por ejemplo, predisposición) una célula a experimentar la muerte celular por apoptosis. La

desregulación de la apoptosis está asociada con o inducida por una variedad de afecciones, ejemplos no limitantes de las cuales incluyen trastornos autoinmunes (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, enfermedad de injerto contra huésped, miastenia grave o síndrome de Sjögren), condiciones inflamatorias crónicas (por ejemplo, psoriasis, asma o enfermedad de Crohn), trastornos hiperproliferativos (por ejemplo, tumores, linfomas de células B o linfomas de células T), infecciones virales (por ejemplo, herpes, papiloma o VIH) y otras afecciones tales como la osteoartritis y aterosclerosis.

El término "Mcl-1 funcional", como se usa en el presente documento, se refiere a Mcl-1 de tipo silvestre expresada en niveles normales, altos o bajos y Mcl-1 mutante que retiene al menos aproximadamente 5% de la actividad de Mcl-1 de tipo silvestre, por ejemplo, al menos aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, o más de la actividad de tipo silvestre.

El término "proteína relacionada con Mcl-1", como se usa en el presente documento, se refiere a proteínas que tienen homología de secuencia parcial (por ejemplo, al menos 5%, 10%, 25%, 50%, 75%, 85%, 95 %, 99%, 99,999%) con Mcl-1, tienen actividad supresora de tumores, y se inhiben por interacción con un compuesto de la presente invención (por ejemplo, UMI-1033, UMI-1007, UMI-1008, UMI-1009, UMI-1026, UMI-1036, UMI-1042 y/o UMI-1035).

El término "enfermedad hiperproliferativa", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier condición en la que una población localizada de células en proliferación en un animal no se rige por las limitaciones habituales del crecimiento normal. Los ejemplos de trastornos hiperproliferativos incluyen tumores, neoplasmas, linfomas y similares. Se dice que una neoplasia es benigna si no sufre invasión o metástasis y es maligna si lo hace. Una célula "metastásica" significa que la célula puede invadir y destruir las estructuras corporales vecinas. La hiperplasia es una forma de proliferación celular que implica un aumento en el número de células en un tejido u órgano sin una alteración significativa en la estructura o función. La metaplasia es una forma de crecimiento celular controlado en el que un tipo de célula completamente diferenciada sustituye a otro tipo de célula diferenciada.

El crecimiento patológico de las células linfoides activadas a menudo da como resultado un trastorno autoinmune o una afección inflamatoria crónica. Como se usa en el presente documento, el término "trastorno autoinmune" se refiere a cualquier afección en la que un organismo produce anticuerpos o células inmunitarias que reconocen las propias moléculas, células o tejidos del organismo. Los ejemplos no limitantes de trastornos autoinmunes incluyen anemia hemolítica autoinmune, hepatitis autoinmune, enfermedad de Berger o nefropatía de IgA, celiaquía, síndrome de fatiga crónica, enfermedad de Crohn, dermatomiositis, fibromialgia, enfermedad de injerto contra huésped, enfermedad de Graves, tiroiditis de Hashimoto, púrpura trombocitopénica idiopática, liquen plano, esclerosis múltiple, miastenia grave, psoriasis, fiebre reumática, artritis reumática, esclerodermia, síndrome de Sjögren, lupus eritematoso sistémico, diabetes tipo 1, colitis ulcerosa, vitiligo y similares.

El término "enfermedad neoplásica", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier crecimiento anormal de células que son benignas (no cancerosas) o malignas (cancerosas).

El término "célula normal", como se usa en el presente documento, se refiere a una célula que no experimenta crecimiento o división anormales. Las células normales no son cancerosas y no son parte de ninguna enfermedad o trastorno hiperproliferativo.

El término "agente antineoplásico", como se usa en el presente documento, se refiere a cualquier compuesto que retrase la proliferación, crecimiento o diseminación de una neoplasia específica (por ejemplo, maligna).

Los términos "prevenir", "que previene" y "prevención", como se usan en el presente documento, se refieren a una disminución en la aparición de células patológicas (por ejemplo, células hiperproliferativas o neoplásicas) en un animal. La prevención puede ser completa, por ejemplo, la ausencia total de células patológicas en un sujeto. La prevención también puede ser parcial, de modo que la aparición de células patológicas en un sujeto es menor que la que se habría producido sin la presente invención.

El término "portador farmacéuticamente aceptable" o "vehículo farmacéuticamente aceptable" abarca cualquiera de los portadores, disolventes, tensoactivos o vehículos farmacéuticos estándar. Vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen vehículos acuosos y vehículos no acuosos. Los portadores farmacéuticos estándar y sus formulaciones se describen en Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 19ª ed. 1995.

Descripción detallada de la invención

La leucemia de células mieloides 1 (Mcl-1) es una potente proteína antiapoptótica, que pertenece a la subfamilia Bcl-2 prosupervivencia y su función está emergiendo como un factor de supervivencia crítico en una amplia gama de cánceres humanos (véase, por ejemplo, Day CL, y col., J Biol Chem. 2005; 280: 4738-44; Day CL, y col., J Mol Biol. 2008; 380: 958-71; cada uno de los cuales se incorpora aquí como referencia en su totalidad). Los estudios funcionales han confirmado que Mcl-1 es capaz de bloquear la apoptosis inducida por diversos estímulos

apoptóticos, incluida la quimioterapia y la radiación (véase, por ejemplo, Zhou P, y col., Blood. 1997; 89: 630-43; incorporado aquí por referencia en su totalidad). Existe una evidencia creciente que implica el papel de Mcl-1 en el melanoma, un tipo de tumor particularmente agresivo que exhibe un alto nivel de resistencia a la apoptosis. Las estrategias de oligonucleótidos antisentido/ARNip para subregular Mcl-1 aumentan la sensibilidad de las células de melanoma a la apoptosis inducida por el tratamiento con dacarbazina *in vivo* (Thallinger C, y col., J Invest Dermatol. 2003; 120: 1081-6), radiación ionizante *in vitro* (Anticancer Res. 2005; 25: 2697-703), inhibidor del proteasoma bortezomib (Qin JZ, y col., Cancer Res. 2006; 66: 9636-45), y estrés del retículo endoplásmico (Jiang CC, y col., Cancer Res. 2008; 68: 6708-17). Además, una molécula pequeña de BH3 mimética, obatoclax, que se dirige a Mcl-1, hace que las células de melanoma sean sensibles al Bcl-2/Bcl-x_L/Bcl-w_L, el antagonista selectivo, ABT-737, y al bortezomib (Qin JZ, y col., Cancer Res. 2006; 66: 9636-45, Nguyen M, y col., Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 19512-7). También se informó el papel de Mcl-1 en la resistencia de células de melanoma a anoikis (Boisvert-Adamo K, y col., Mol Cancer Res. 2009; 7: 549-56). Además, se ha demostrado que Mcl-1 es esencial para el desarrollo y la supervivencia de células de leucemia mieloide aguda (véase, por ejemplo, Glaser SP, y col., Genes Dev 2012; 26: 120-125). Por lo tanto, Mcl-1 representa un objetivo molecular muy atractivo para desarrollar una nueva clase de terapia contra el cáncer para el tratamiento de cánceres asociados con la actividad de Mcl-1 (por ejemplo, cáncer de páncreas) (por ejemplo, leucemia mieloide aguda) al vencer la resistencia a agentes quimioterapéuticos.

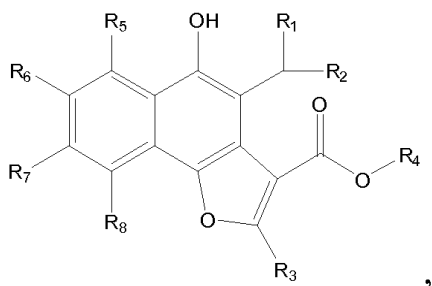
Los inhibidores potentes de molécula pequeña de la subfamilia Bcl-2 incluyen los miméticos de BH3 de tipo Bad (véase, por ejemplo, Oltersdorf T, y col., Nature. 2005; 435: 677-81; Tse C, y col., Cancer Res. 2008; 68: 3421-8; cada uno de ellos incorporado aquí por referencia en su totalidad). ABT-737, uno de estos miméticos, se une con alta afinidad ($K_i \leq 1$ nM) a Bcl-2, Bcl-x_L y Bcl-w, pero no se une a Mcl-1 (véase, por ejemplo, Oltersdorf T, y col., Nature. 2005; 435: 677-81; incorporado en este documento por referencia en su totalidad). Varios estudios han demostrado que la resistencia a ABT-737 está relacionada con altos niveles de expresión de Mcl-1 y en muchos casos esta resistencia puede superarse mediante el tratamiento con agentes que subregulan, desestabilizan o inactivan a Mcl-1 (véase, por ejemplo, van Delft MF, y col., Cancer Cell. 2006; 10: 389-99; Chen S, y col., Cancer Res. 2007; 67: 782-91; Huang S, y col., Cancer Res. 2008; 68: 2944-51; cada uno incorporado aquí por referencia en su totalidad).

Aplicando un enfoque de cribado de alto rendimiento (HTS), los experimentos llevados a cabo durante el transcurso del desarrollo de realizaciones para la presente invención identificaron y validaron una nueva clase de moléculas pequeñas que tienen una estructura de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano que funcionan como inhibidores de la proteína Mcl-1. Las Figuras 1, 2, 3 y 4 muestran diversos compuestos de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano y valores de Cl_{50} para la unión con Mcl-1. Además, tales experimentos identificaron un inhibidor novedoso selectivo de Mcl-1 de molécula pequeña (por ejemplo, UMI-1033, UMI-1007, UMI-1008, UMI-1009, UMI-1036, UMI-1039, UMI-1042 y/o UMI-1035) e ilustra la potencia, especificidad y capacidad para inducir apoptosis dependiente de Bax/Bak a través del direccionamiento de Mcl-1 en CP y de células de leucemia mieloide aguda (LMA). Estos hallazgos proporcionan la base y la razón de combinar UMI-1033, UMI-1007, UMI-1009, UMI-1035 y/o UMI-1036 con quimioterapia y radiación cuya actividad en cáncer de páncreas y/o leucemia mieloide aguda está restringida por Mcl-1.

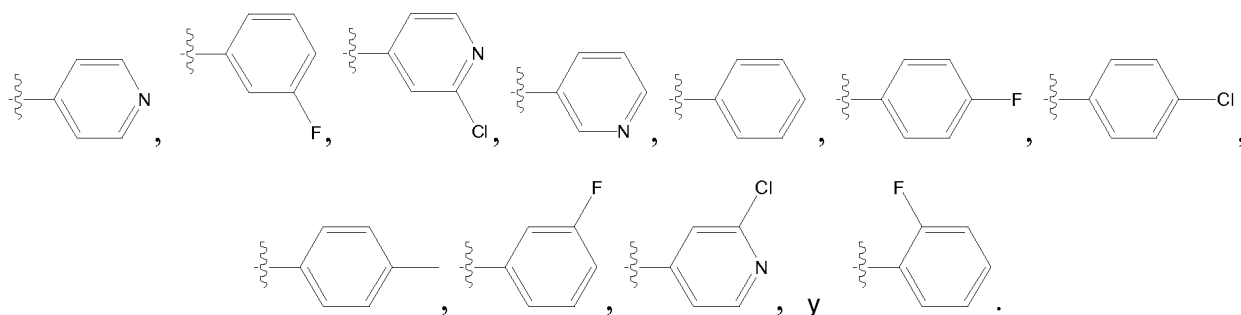
Por consiguiente, la presente invención se refiere a compuestos que funcionan como inhibidores de proteínas Mcl-1 para su uso como medicamento. Al inhibir la actividad de Mcl-1, estos compuestos sensibilizan las células a inductores de apoptosis y/o detención del ciclo celular y, en algunos casos, por sí mismos inducen apoptosis y/o detención del ciclo celular. Por lo tanto, la invención se refiere a compuestos para usar en procedimientos de sensibilización de células a inductores de apoptosis y/o detención del ciclo celular y a procedimientos para inducir apoptosis y/o detención del ciclo celular en células, que comprenden poner en contacto las células con un compuesto de la invención solo o en combinación con un agente o agentes adicionales, por ejemplo, un inductor de apoptosis o un interruptor del ciclo celular.

La invención se refiere además a compuestos para uso en procedimientos para tratar, mejorar o prevenir trastornos en un paciente, tales como aquellos que son sensibles a la inducción de apoptosis, que comprende administrar al paciente un compuesto de la invención y un agente o agentes adicionales, por ejemplo, un inductor de apoptosis. Dichos trastornos incluyen los caracterizados por una desregulación de la apoptosis y los caracterizados por la proliferación de células que expresan proteínas Mcl-1 funcionales (por ejemplo, cáncer de páncreas y leucemia mieloide aguda).

La invención se refiere a compuestos de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano que tienen la siguiente fórmula I:

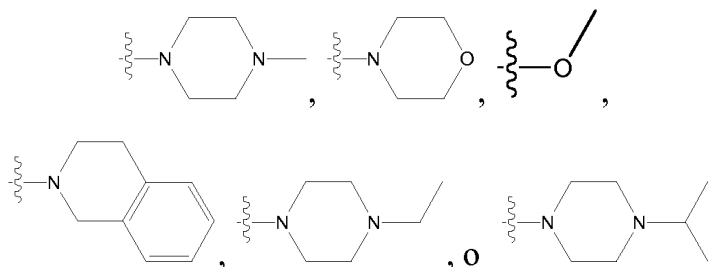


para uso como un medicamento que incluye sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos; en la que R₁, se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno,



La Fórmula I está limitada a residuos químicos particulares para R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y/o R₈ que permiten que el compuesto resultante se una con una proteína Mcl-1. R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y/o R₈ incluyen residuos químicos que permiten que el compuesto resultante inhiba la actividad de la proteína Mcl-1.

R₂ es cualquiera de los siguientes residuos químicos:



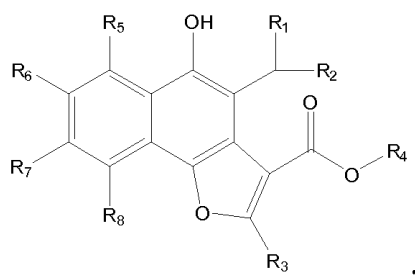
R₃ es metilo, etilo, fenilo o terc-butilo.

R₄ es metilo o etilo. La Figura 7 muestra un esquema sintético para desarrollar compuestos de Fórmula I en el que R₄ es etilo.

R₅, R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno.

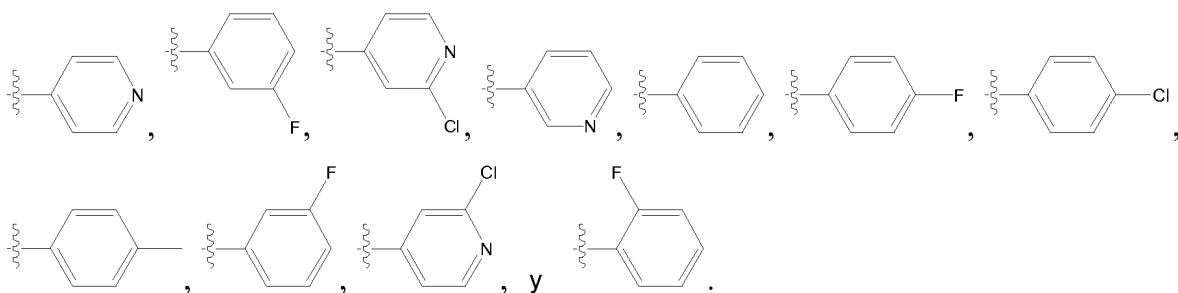
Las Figuras 1, 2, 3 y 4 muestran diversos compuestos para la Fórmula I que tienen diversos grupos R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ y R₈, y relación de actividad de estructura relacionada (SAR) para cada compuesto respectivo (los valores de Cl₅₀ se determinaron con un ensayo de unión de polarización de fluorescencia).

La invención se refiere además a compuestos de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano que tienen la Fórmula I:



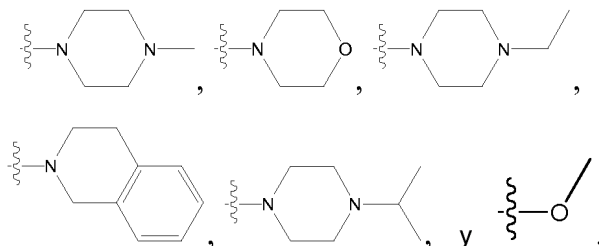
incluyendo sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la que:

- 5 R₁, se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno,



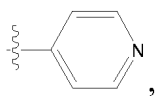
R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

10



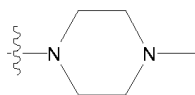
- 15 R₃ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, fenilo y terc-butilo
R₄ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo; y
R₅, R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno,
en la que cuando R₁ es

20



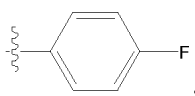
R₂, R₃ y R₄ no son simultáneamente

25

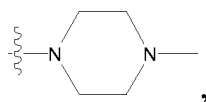


metilo y etilo respectivamente,
en la que cuando R₁ es

30

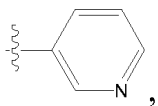


R₂, R₃ y R₄ no son simultáneamente

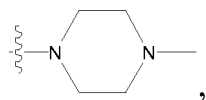


metilo y etilo respectivamente,
en la que cuando R₁ es

5



R₂, R₃ y R₄ no son simultáneamente

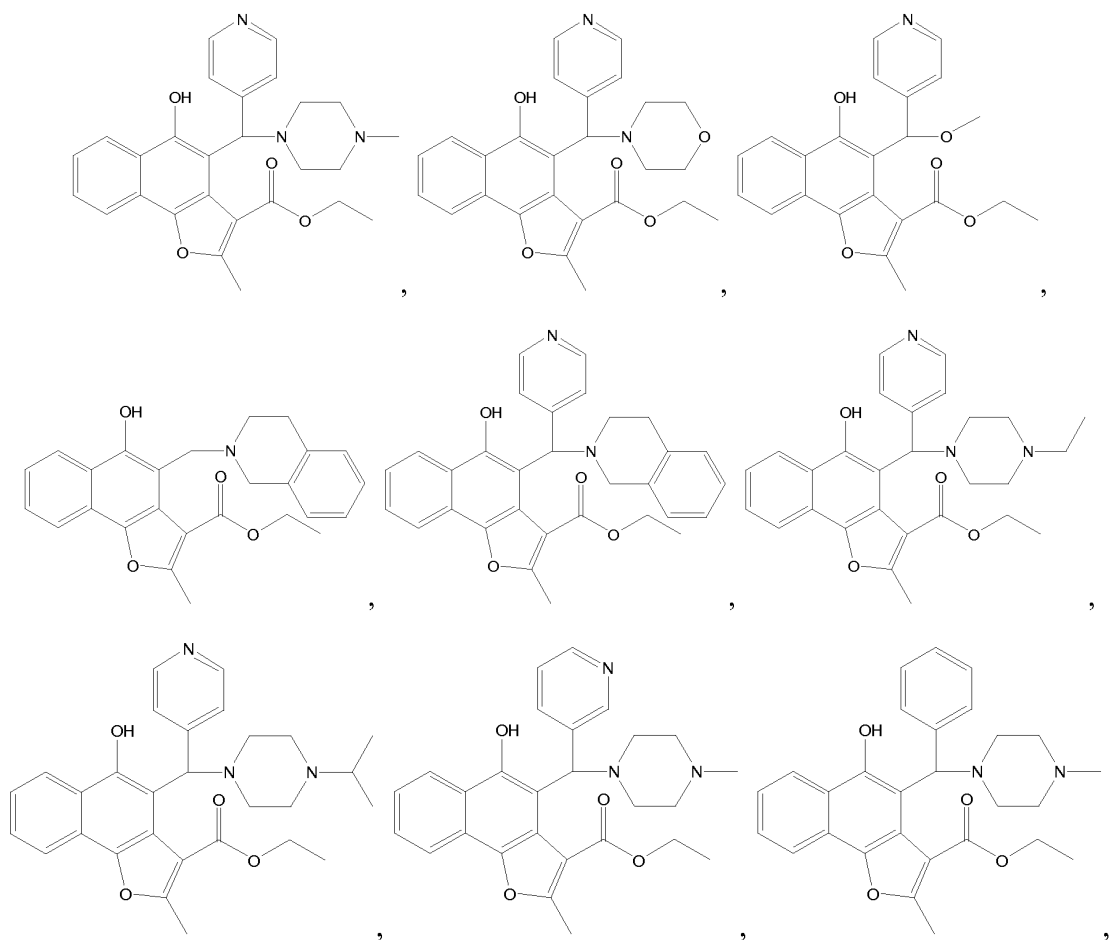


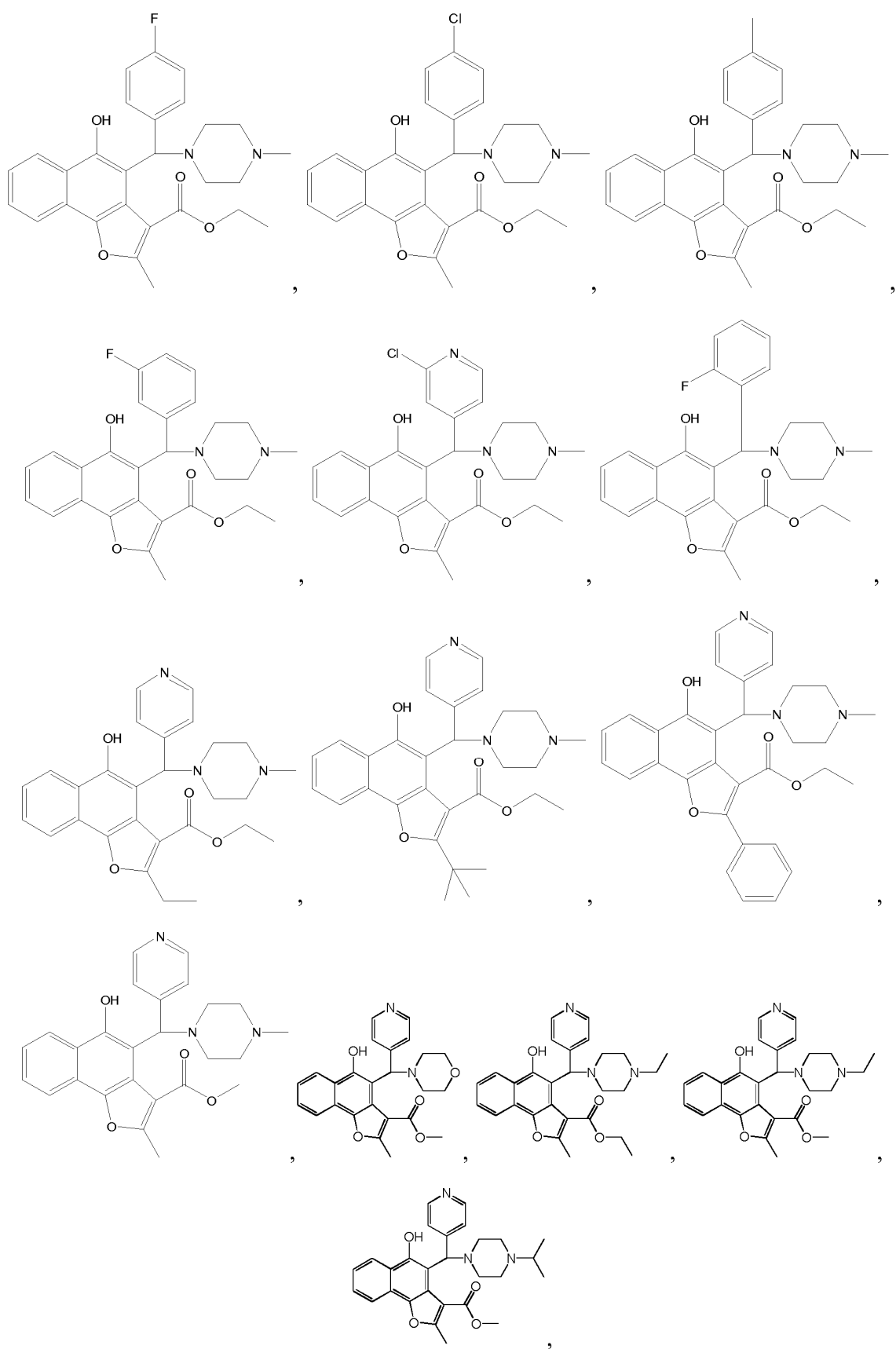
10

metilo y etilo respectivamente.

En algunas realizaciones, los siguientes compuestos están abarcados dentro de la Fórmula I:

15





o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Un aspecto importante de la presente invención es que los compuestos de la invención inducen detención y/o

apoptosis del ciclo celular y también potencian la inducción de la detención y/o apoptosis del ciclo celular solo o en respuesta a señales de inducción de apoptosis adicionales. Por lo tanto, se contempla que estos compuestos sensibilicen las células a la inducción de la detención y/o apoptosis del ciclo celular, incluyendo células que son resistentes a tales estímulos inductores. Los inhibidores de Mcl-1 de la presente invención (por ejemplo, compuestos de [(1-piperazinil)-4-piridinilmetil]-nafto[1,2-b]furano) pueden usarse para inducir la apoptosis en cualquier trastorno que pueda tratarse, mejorarse, o prevenirse por la inducción de la apoptosis. En una realización, los inhibidores pueden usarse para inducir apoptosis en células que comprenden proteínas Mcl-1 funcionales y/o relacionadas con Mcl-1.

En algunas realizaciones, las composiciones y procedimientos de la presente invención se usan en el tratamiento de células, tejidos, órganos enfermos o afecciones patológicas y/o estados de enfermedad en un animal (por ejemplo, un paciente mamífero que incluye, pero no está limitado a, humanos y animales veterinarios). A este respecto, diversas enfermedades y patologías son susceptibles de tratamiento o profilaxis usando los presentes procedimientos y composiciones. Un ejemplo de una lista no limitante de estas enfermedades y afecciones incluye, entre otras, cáncer de páncreas, leucemia mieloide aguda (LMA), cáncer de mama, cáncer de próstata, linfoma, cáncer de piel, cáncer de colon, melanoma, melanoma maligno, cáncer de ovario, cáncer de cerebro, carcinoma cerebral primario, cáncer de cabeza y cuello, glioma, glioblastoma, cáncer de hígado, cáncer de vejiga, cáncer de pulmón de células no pequeñas, carcinoma de cabeza o cuello, carcinoma de mama, carcinoma de ovario, carcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, tumor de Wilms, carcinoma de cuello uterino, carcinoma de testículo, carcinoma de vejiga, carcinoma de páncreas, carcinoma de estómago, carcinoma de colon, carcinoma de próstata, carcinoma genitourinario, carcinoma de tiroides, carcinoma de esófago, mieloma, mieloma múltiple, carcinoma suprarrenal, carcinoma de células renales, carcinoma endometrial, carcinoma de la corteza suprarrenal, insulinooma pancreático maligno, carcinoma carcinoide maligno, coriocarcinoma, micosis fungoide, hipercalcemia maligna, hiperplasia cervical, leucemia, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia granulocítica crónica, leucemia granulocítica aguda, leucemia de células pilosas, neuroblastoma, rhabdomyosarcoma, sarcoma de Kaposi, policitemia vera, trombocitosis esencial, enfermedad de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, sarcoma de tejidos blandos, sarcoma osteogénico, macroglobulinemia primaria y retinoblastoma, y similares, enfermedades autoinmunes mediadas por células T y B; enfermedades inflamatorias; infecciones; enfermedades hiperproliferativas; SIDA; afecciones degenerativas, enfermedades vasculares, y similares. En algunas realizaciones, las células cancerosas que se tratan son metastásicas. En otras realizaciones, las células cancerosas que se tratan son resistentes a agentes anticancerosos. En otras realizaciones, el trastorno es cualquier trastorno que tenga células que tengan proteína Mcl-1 y/o expresión de proteína relacionada con Mcl-1.

Algunas realizaciones de la presente invención proporcionan un compuesto para uso en procedimientos para administrar una cantidad eficaz de dicho compuesto y al menos un agente terapéutico adicional (que incluye, pero no se limita a, antineoplásicos quimioterapéuticos, agentes moduladores de la apoptosis, antimicrobianos, antivirales, antifúngicos y agentes antiinflamatorios) y/o técnica terapéutica (por ejemplo, intervención quirúrgica y/o radioterapias). En una realización particular, el(los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) es(son) un agente anticancerígeno.

Se contemplan una cantidad de agentes anticancerosos adecuados para su uso en los procedimientos de la presente invención. De hecho, la presente invención contempla, pero no se limita a, la administración de numerosos agentes anticancerosos tales como: agentes que inducen apoptosis; polinucleótidos (por ejemplo, antisentido, ribozimas, ARNip); polipéptidos (por ejemplo, enzimas y anticuerpos); miméticos biológicos; alcaloides; agentes alquilantes; antibióticos antitumorales; antimetabolitos; hormonas; compuestos de platino; anticuerpos monoclonales o policlonales (por ejemplo, anticuerpos conjugados con fármacos anticancerosos, toxinas, defensinas), toxinas; radionucleidos; modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferones (por ejemplo, IFN- α) e interleuquinas (por ejemplo, IL-2)); agentes de inmunoterapia adoptiva; factores de crecimiento hematopoyético; agentes que inducen la diferenciación de células tumorales (por ejemplo, ácido todo transretinoico); reactivos de terapia génica (por ejemplo, reactivos de terapia antisentido y nucleótidos); vacunas tumorales; inhibidores de la angiogénesis; inhibidores de proteosoma; moduladores de NF-KB; compuestos anti-CDK; inhibidores de HDAC; y similares. Los expertos en la técnica conocen numerosos otros ejemplos de compuestos quimioterapéuticos y terapias anticancerígenas adecuados para la administración conjunta con los compuestos divulgados.

En ciertas realizaciones, los agentes anticancerosos comprenden agentes que inducen o estimulan la apoptosis. Los agentes que inducen apoptosis incluyen, pero no se limitan a, radiación (por ejemplo, rayos X, rayos gamma, UV); factores relacionados con el factor de necrosis tumoral (TNF) (por ejemplo, proteínas receptoras de la familia TNF, ligandos de la familia TNF, TRAIL, anticuerpos para TRAIL-R1 o TRAIL-R2); inhibidores de la quinasa (por ejemplo, inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento vascular (VGFR), inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR), inhibidor de la quinasa del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFR) Inhibidores de Bcr-Abl quinasa (tales como GLEEVEC)); moléculas antisentido; anticuerpos (por ejemplo, HERCEPTINA, RITUXAN, ZEVALINA y AVASTINA); anti-estrógenos (por ejemplo, raloxifeno y tamoxifeno); antiandrógenos (por ejemplo, flutamida, bicalutamida, finasteride, aminoglutetamida, ketoconazol y corticosteroides); inhibidores de ciclooxigenasa 2 (COX-2) (por ejemplo, celecoxib, meloxicam, NS-398, y fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID)); fármacos antiinflamatorios (por ejemplo, butazolidina, DECADRON, DELTASONA,

dexametasona, dexametasona intensol, DEXONA, HEXADROL, hidroxiclороquina, METICORTEN, ORADExON, ORASONA, oxifenbutazona, PEDIAPRED, fenilbutazona, PLAQUENIL, prednisolona, prednisona, PRELONA y TANDEARIL); y fármacos quimioterapéuticos para el cáncer (por ejemplo, irinotecano (CAMPOTOSAR), CPT-11, fludarabina (FLUDARA), dacarbazina (DTIC), dexametasona, mitoxantrona, MYLOTARG, VP-16, cisplatino, carboplatino, oxaliplatino, 5-FU, doxorubicina, gemcitabina, bortezomib, gefitinib, bevacizumab, TAXOTERE o TAXOL); moléculas de señalización celular; ceramidas y citoquinas; estaurosporina, y similares.

En aún otras realizaciones, las composiciones y procedimientos de la presente invención proporcionan un compuesto de la invención y al menos un agente antihiperproliferativo o antineoplásico seleccionado de agentes alquilantes, antimetabolitos y productos naturales (por ejemplo, hierbas y otras plantas y/o compuestos derivados de animales).

Los agentes alquilantes adecuados para su uso en las presentes composiciones y procedimientos incluyen, pero no se limitan a: 1) mostazas de nitrógeno (por ejemplo, mecloretamina, ciclofosfamida, ifosfamida, melfalán (L-sarcolisina) y clorambucilo); 2) etileniminas y metilmelaminas (por ejemplo, hexametilmelamina y tiotepa); 3) alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfán); 4) nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU), lomustina (CCNU), semustina (metil-CCNU) y estreptozocina (estreptozotocina)); y 5) triazenos (por ejemplo, dacarbazina (DTIC; dimetiltriazenoimid-azolcarboxamida).

En algunas realizaciones, los antimetabolitos adecuados para su uso en las presentes composiciones y procedimientos incluyen, pero no se limitan a: 1) análogos de ácido fólico (por ejemplo, metotrexato (ametopterina)); 2) análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo (5-fluorouracilo, 5-FU), floxuridina (fluorodesoxiuridina, FudR) y citarabina (arabinósido de citosina)); y 3) análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina (6-mercaptopurina, 6-MP), tioguanina (6-tioguanina, TG) y pentostatina (2'-desoxicoformicina)).

En aún otras realizaciones, los agentes quimioterapéuticos adecuados para uso en las composiciones y procedimientos de la presente invención incluyen, pero no se limitan a: 1) alcaloides de vinca (por ejemplo, vinblastina (VLB), vincristina); 2) epipodofilotoxinas (por ejemplo, etopósido y tenipósido); 3) antibióticos (por ejemplo, dactinomicina (actinomicina D), daunorrubicina (daunomicina, rubidomicina), doxorubicina, bleomicina, plicamicina (mitramicina) y mitomicina (mitomicina C)); 4) enzimas (por ejemplo, L-asparaginasa); 5) modificadores de la respuesta biológica (por ejemplo, interferón alfa); 6) complejos de coordinación de platino (por ejemplo, cisplatino (cis-DDP) y carboplatino); 7) antracenodionas (por ejemplo, mitoxantrona); 8) ureas sustituidas (por ejemplo, hidroxurea); 9) derivados de metilhidracina (por ejemplo, procarbazona (N-metilhidracina, MIH)); 10) supresores adrenocorticales (por ejemplo, mitotano (o,p'-DDD) y aminoglutetimida); 11) adrenocorticosteroides (por ejemplo, prednisona); 12) progestinas (por ejemplo, caproato de hidroxiprogesterona, acetato de medroxiprogesterona y acetato de megesterol); 13) estrógenos (por ejemplo, dietilestilbestrol y etinilestradiol); 14) antiestrógenos (por ejemplo, tamoxifeno); 15) andrógenos (por ejemplo, propionato de testosterona y fluoximesterona); 16) antiandrógenos (por ejemplo, flutamida); y 17) análogos de la hormona liberadora de gonadotropina (por ejemplo, leuprolida).

Cualquier agente oncolítico que se use rutinariamente en un contexto de terapia del cáncer encuentra uso en las composiciones y procedimientos de la presente invención. Por ejemplo, la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. mantiene un formulario de agentes oncolíticos aprobados para su uso en los Estados Unidos. Agencias homólogas internacionales a la FDA de los Estados Unidos mantienen formularios similares. La Tabla 1 proporciona una lista de ejemplos de agentes antineoplásicos aprobados para uso en los EE. UU. Los expertos en la materia apreciarán que las "etiquetas de producto" requeridas en todos los productos quimioterapéuticos aprobados por los EE.UU. describen indicaciones aprobadas, información de dosificación, datos de toxicidad y similares, para los ejemplos de agentes

Tabla 1

Aldelesleuquina (des-alanil-1, serina-125 interleuquina 2 humana)	Proleukin	Chiron Corp., Emeryville, CA
Alemtuzumab (IgG1k anticuerpo anti CD52)	Campath	Millennium and ILEX Partners, LP, Cambridge, MA
Alitretinoina (ácido 9-cis-retinoico)	Panretin	Ligand Pharmaceuticals, Inc., San Diego CA
Alopurinol (sal monosódica de 1,5-dihidro-4H-pirazolo[3,4-d]pirimidin-4-ona)	Zyloprim	GlaxoSmithKline, Research Triangle Park, NC
Altretamina (N,N,N',N',N'',N''-hexametil-1,3,5-triazin-2,4,6-triamina)	Hexalen	US Bioscience, West Conshohocken, PA

Amifostina (etanotiol, 2-[(3-aminopropil)amino]-, dihidrógeno fosfato (éster))	Ethyol	US Bioscience
Anastrozol (1,3-benzenodiacetonitrilo, a,a,a',a'-tetrametil-5-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetilo))	Arimidex	AstraZeneca Pharmaceuticals, LP, Wilmington, DE
Trióxido de arsénico	Trisenox	Cell Therapeutic, Inc., Seattle, WA
Asparaginasa (L-asparagina amidohidrolasa, tipo EC-2)	Elspar	Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ
BCG Live (preparación liofilizada de un cepa atenuada de <i>Mycobacterium bovis</i> (<i>Bacillus Calmette-Guérin</i> [BCG], subcapa Montreal)	TICE BCG	Organon Teknika, Corp., Durham, NC
cápsulas de bexaroteno (ácido 4-[1-(5,6,7,8-tetrahidro-3,5,5,8,8-pentametil-2-naptalenil)etenil]benzoico)	Targretin	Ligand Pharmaceuticals
gel de bexaroteno	Targretin	Ligand Pharmaceuticals
Bleomicina (antibióticos glicopeptídicos citotóxicos producidos por <i>Streptomyces verticillus</i> ; bleomicina A ₂ y bleomicina B ₂)	Blenoxane	Bristol-Myers Squibb Co., NY, NY
Capecitabina (5'-desoxi-5-fluoro-N-[(pentiloxi)carbonil]-citidina)	Xeloda	Roche
Carboplatino (platino, diamina [1,1-ciclobutanodicarboxilato(2-)-0,0']-, (SP-4-2))	Paraplatin	Bristol-Myers Squibb
Carmustina (1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea)	BCNU, BiCNU	Bristol-Myers Squibb
Carmustina con Polifeprosan 20 Implant	Gliadel Wafer	Guilford Pharmaceuticals, Inc., Baltimore, MD
Celecoxib (como 4-[5-(4-metilfenil)-3-(trifluorometil)-1H-pirazol-1-il] bencenosulfonamida)	Celebrex	Searle Pharmaceuticals, Inglaterra
Clorambucilo (ácido 4-[bis(2cloretil)amino]bencenobutanoico)	Leukeran	GlaxoSmithKline
Cisplatino (PtCl ₂ H ₆ N ₂)	Platinol	Bristol-Myers Squibb
Cladribina (2-cloro-2'-desoxi-b-D-adenosina)	Leustatin, 2-CdA	R.W. Johnson Pharmaceutical Research Institute, Raritan, NJ
Ciclofosfamida (2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-13,2-oxazafosforina 2-óxido monohidrato)	Cytosan, Neosar	Bristol-Myers Squibb
Citarabina (1-b-D-Arabinofuranosilcitosina, C ₉ H ₁₃ N ₃ O ₅)	Cytosar-U	Pharmacia & Upjohn Company
citarabina liposomal	DepoCyt	Skye Pharmaceuticals, Inc., San Diego, CA
Dacarbazina (5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida (DTIC))	DTIC-Dome	Bayer AG, Leverkusen, Alemania
Dactinomicina, actinomicina D (actinomicina producida por <i>Streptomyces parvullus</i> , C ₆₂ H ₅₆ N ₁₂ O ₁₆)	Cosmegen	Merck
Darbepoetina alfa (péptido recombinante)	Aranesp	Amgen, Inc., Thousand Oaks, CA
Daunorrubicina liposomal (clorhidrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxy-á-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-	DanuoXome	Nexstar Pharmaceuticals, Inc.,

trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona)		Boulder, CO
Daunorrubicina HCl, daunomicina (clorhidrato de (1S,3S)-3-acetil-1,2,3,4,6,11-hexahidro-3,5,12-trihidroxi-10-metoxi-6,11-dioxo-1-naftacenil 3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-lixo-hexopiranosido)	Cerubidine	Wyeth Ayerst, Madison, NJ
Denileukin diftotox (péptido recombinante)	Ontak	Seragen, Inc., Hopkinton, MA
Dexrazoxano ((S)-4,4'-(1-metil-1,2-etanodiol)bis-2,6-piperazindiona)	Zinecard	Pharmacia & Upjohn Company
Docetaxel ((2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, N-terc-butil éster, 13-éster con 5b-20-epoxi-12a,4,7b,10b,13a-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4-acetato 2-benzoato, trihidrato)	Taxotere	Aventis Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
Doxorrubicina HCl, clorhidrato de (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-trideoxi-a-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolil-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona)	Adriamicina, Rubex	Pharmacia & Upjohn Company
doxorrubicina	Adriamicina PFS Inyección intravenosa	Pharmacia & Upjohn Company
doxorrubicina liposomal	Doxil	Sequus Pharmaceuticals, Inc., Menlo Park, CA
propionato de dromostanolona (propionato de 17b-Hidroxi-2a-metil-5a-androstan-3-ona)	Dromostanolona	Eli Lilly & Company, Indianapolis, IN
Propionato de dromostanolona	Masteron inyección	Syntex, Corp., Palo Alto, CA
Solución B de Elliott	Solución B de Elliott	Orphan Medical, Inc
Epirubicina (clorhidrato de (8S-cis)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-a-L-arabino-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-8-(hidroxiacetil)-1-metoxi-5,12-naftacenediona)	Ellence	Pharmacia & Upjohn Company
Epoetina alfa (péptido recombinante)	Epogen	Amgen, Inc
Estramustina (estra-1,3,5(10)-trien-3,17-diol(17(beta))-3-[bis(2-cloroetil)carbamato] 17-(dihidrógeno fosfato), sal disódica, monohidrato, o estradiol 3-[bis(2-cloroetil)carbamato] 17-(dihidrógeno fosfato), sal disódica, monohidrato)	Emcyt	Pharmacia & Upjohn Company
Fosfato de etopósido (4'-Demetilepipodofilotoxina 9-[4,6-O-(R)-etiliden-(beta)-D-glucopiranosido], 4'-(dihidrógeno fosfato))	Etopophos	Bristol-Myers Squibb
etopósido, VP-16 (4'-demetilepipodofilotoxina 9-[4,6-O-(R)-etiliden-(beta)-D-glucopiranosido])	Vepesid	Bristol-Myers Squibb
Exemestano (6-metilenandrosta-1,4-dieno-3, 17-diona)	Aromasin	Pharmacia & Upjohn Company
Filgrastim (r-metHuG-CSF)	Neupogen	Amgen, Inc
floxuridina (intraarterial) (2'-desoxi-5-fluorouridina)	FUDR	Roche
Fludarabina (análogo de nucleótido fluorado del agente antiviral vidarabina, 9-b-D-arabinofuranosiladenina (ara-A))	Fludara	Berlex Laboratories, Inc., Cedar Knolls, NJ
Fluorouracilo, 5-FU (5-fluoro-2,4(1H,3H)-pirimidindiona)	Adrucil	ICN Pharmaceuticals, Inc., Humacao, Puerto Rico
Fulvestrant (7-alpha-[9-(4,4,5,5,5-pentafluoropentilsulfinil)nonil]estra-1,3,5-(10)-trieno-3,17-beta-diol)	Faslodex	IPR Pharmaceuticals, Guayama, Puerto Rico

Gemcitabina (monoclorhidrato de 2'-deoxi-2',2'-difluorocitidina (isómero b))	Gemzar	Eli Lilly
Gemtuzumab Ozogamicina (anti-CD33 hP67.6)	Mylotarg	Wyeth Ayerst
Acetato de goserelina	Zoladex Implante	AstraZeneca Pharmaceuticals
Hidroxiurea	Hydrea	Bristol-Myers Squibb
Ibritumomab Tiuxetano (inmunoconjugado resultante de un enlace covalente tiourea entre al anticuerpo monoclonal Ibritumomab y el enlazador-quelante tiuxetano [N-[2-bis(carboximetil)amino]-3-(p-isotiocianatofenil)-propil]-[N-[2-bis(carboximetil)amino]-2-(metil)-etil] glicina)	Zevalin	Biogen IDEC, Inc., Cambridge MA
Idarrubicina (5,12-Naftacenodiona, 9-acetil-7-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi-(alfa)-L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,9,11-trihidroxihidrocloruro, (7S-cis))	Idamycin	Pharmacia & Upjohn Company
Ifosfamida (3-(2-cloroetil)-2-[(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina 2-óxido)	IFEX	Bristol-Myers Squibb
Mesilato de imatinib (metanosulfonato de 4-[(4-Metil-1-piperazinil)metil]-N-[4-metil-3-[[4-(3-piridinil)-2-pirimidinil]amino]-fenil]benzamida)	Gleevec	Novartis AG, Basilea, Suiza
Interferón alfa-2a (péptido recombinante)	Roferon-A	Hoffmann-La Roche, Inc., Nutley, NJ
Interferón alfa-2b (péptido recombinante)	Intrón A (Betaseron liofilizado)	Schering AG, Berlín, Alemania
Irinotecano HCl (clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)diona trihidrato)	Camptosar	Pharmacia & Upjohn Company
Letrozol (4,4'-(1H-1,2,4-Triazol-1-ilmetilen)dibenzonitrilo)	Femara	Novartis
Leucovorina (ácido L-glutámico, N[4-[(2-amino-5-formil-1,4,5,6,7,8-hexahidro4oxo6-pteridinil)metil]amino]benzoil], sal de calcio (1:1))	Wellcovorina, Leucovorina	Immunex, Corp., Seattle, WA
Levamisol HCl ((-)-(S)-2,3,5,6-tetrahidro-6-fenilimidazo[2,1-b]tiazol monohidroclorhidrato C ₁₁ H ₁₂ N ₂ S·HCl)	Ergamisol	Janssen Research Foundation, Titusville, NJ
Lomustina (1-(2-cloro-etil)-3-ciclohexil-1-nitrosourea)	CeeNU	Bristol-Myers Squibb
Mecloretamina, mostaza de nitrógeno (clorhidrato de 2-cloro-N-(2-cloroetil)-N-metiletanamina)	Mustargen	Merck
Acetato de megestrol 17α(acetiloxi)-6-metilpregna-4,6-dieno-3,20-diona	Megace	Bristol-Myers Squibb
Melfalan, L-PAM (4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina)	Alkeran	GlaxoSmithKline
Mercaptopurina, 6-MP (monohidrato de 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona)	Purinethol	GlaxoSmithKline
Mesna (2-mercaptoetano sulfonato de sodio)	Mesnex	Asta Medica
Metotrexato (ácido N-[4-[(2,4-diamino-6-pteridinil)metil]metilamino]benzoil]-L-glutámico)	Metotrexato	Lederle Laboratories
Metoxsaleno (9-metoxi-7H-furo[3,2-g][1]-benzopiran-7-ona)	Uvadex	Therakos, Inc., Way Exton, Pa
Mitomicina C	Mutamycin	Bristol-Myers Squibb
Mitomicina C	Mitozytrex	SuperGen, Inc., Dublín, CA
Mitotano (1,1-dicloro-2-(o-clorofenil)-2-(p-clorofenil)etano)	Lysodren	Bristol-Myers Squibb

Mitoxantrona (diclorhidrato de 1,4-dihidroxi-5,8-bis[[2-[(2-hidroxietil) amino]etil]amino]-9,10-antracenodiona)	Novantrone	Immunex Corporation
Fenpropionato de Nandrolona	Durabolin-50	Organon, Inc., West Orange, NJ
Nofetumomab	Verluma	Boehringer Ingelheim Pharma KG, Alemania
Oprelvekina (IL-11)	Neumega	Genetics Institute, Inc., Alexandria, VA
Oxaliplatino (cis-[(1R,2R)-1,2-ciclohexanodiamina-N,N'] [oxalato(2-)-O,O'] platino)	Eloxatin	Sanofi Synthelabo, Inc., NY, NY
Paclitaxel (5β, 20-Epoxi-1,2a, 4,7β, 10β, 13a-hexahidroxitax-11-en-9-ona 4,10-diacetato 2-benzoato 13-éster con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina)	TAXOL	Bristol-Myers Squibb
Pamidronato (ácido fosfónico (3-amino-1-hidroxipropiliden)bis-, sal disódica, pentahidratado, (APD))	Aredia	Novartis
Pegademasa ((monometoxipolietilenglicol succinimidil)11-17-adenosin desaminasa)	Adagen (Pegademasa Bovina)	Enzon Pharmaceuticals, Inc., Bridgewater, NJ
Pegaspargasa (monometoxipolietilenglicol succinimidil L-asparaginasa)	Oncaspar	Enzon
Pegfilgrastim (conjugado covalente de metionil G-CSF humana recombinante (Filgrastim) y monometoxipolietilenglicol)	Neulasta	Amgen, Inc
Pentostatina	Nipent	Parke-Davis Pharmaceutical Co., Rockville, MD
Pipobromano	Vercyte	Abbott Laboratories, Abbott Park, IL
Plicamicina, Mitramicina (antibiótico producido por <i>Streptomyces plicatus</i>)	Mithracin	Pfizer, Inc., NY, NY
Porfímero de sodio	Photofrin	QLT Phototherapeutics, Inc., Vancouver, Canadá
Procarbazina (monoclorhidrato de N-isopropil-μ-(2-metilhidrazino)-p-toluamida)	Matulane	Sigma Tau Pharmaceuticals, Inc., Gaithersburg, MD
Quinacrina (6-cloro-9-(1-metil-4-dietilamina)butilamino-2-metoxiacridina)	Atabrine	Abbott Labs
Rasburicasa (péptido recombinante)	Elitek	Sanofi-Synthelabo, Inc.,
Rituximab (anticuerpo recombinante anti-CD20)	Rituxan	Genentech, Inc., South San Francisco, CA
Sargramostim (péptido recombinante)	Prokine	Immunex Corp.
Estreptozocina (estreptozocina 2-desoxi-2-[[[metilnitrosoamino)carbonil] amino]-a(y b)-D-glucopiranosu y 220 mg de ácido cítrico anhidro)	Zanosar	Pharmacia & Upjohn Company
Talco (Mg ₃ Si ₄ O ₁₀ (OH) ₂)	Sclerosol	Bryan, Corp., Woburn, MA
Tamoxifeno ((Z)2-[4-(1,2-difenil-1-butenil)fenoxi]-N,N-dimetiletanamina 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxilato (1:1))	Nolvadex	AstraZeneca Pharmaceuticals
Temozolomida (3,4-dihidro-3-metil-4-oxoimidazo[5,1-d]-as-tetrazina-8-carboxamida)	Temodar	Schering
tenipósido, VM-26 (4'-demetilepipodofilotoxina 9-[4,6-0-(R)-2-teniliden-	Vumon	Bristol-Myers Squibb

(beta)-D-glucopiranosido]		
Testolactona (ácido 13-hidroxi-3-oxo-13,17-secoandrosta-1,4-dien-17-oico [grado]-lactona)	Teslac	Bristol-Myers Squibb
Tioguanina, 6-TG (2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona)	Tioguanina	GlaxoSmithKline
Tiotepa (Aziridina, sulfuro de 1,1',1"-fosfotioilidintris-, o Tris(1-aziridinil) fosfina)	Thioplex	Immunex Corporation
Topotecano HCl ((S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4':6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-diona monoclóhidrato)	Hycamtin	GlaxoSmithKline
Toremifeno, citrato de (2-(p-[(Z)-4-cloro-1,2-difenil-1-butenil]-fenoxi)-N,N-dimetiletilamina (1:1))	Fareston	Roberts Pharmaceutical Corp., Eatontown, NJ
Tositumomab, I 131 Tositumomab (anticuerpo recombinante anti-CD20 IgG _{2a} lambda inmunoterapéutico monoclonal murino (I 131 es un anticuerpo radioinmunoterapéutico))	Bexxar	Corixa Corp., Seattle, WA
Trastuzumab (anticuerpo anti-HER2 IgG ₁ kappa monoclonal recombinante)	Herceptin	Genentech, Inc
Tretinoina, ATRA (ácido todo transretinoico)	Vesanoid	Roche
Mostaza de uracilo	Cápsulas de mostaza de uracilo	Roberts Labs
Valrubicina, N-trifluoroacetiladriamicin-14-valerato ((2S-cis)-2-[1,2,3,4,6,11-hexahidro-2,5,12-trihidroxi-7-metoxi-6,11-dioxo-[[4,2,3,6-tridesoxi-3-[(trifluoroacetil)-amino-α-L-lixo-hexopiranosil]oxil]-2-naftaceniyl]-2-oxoetil pentanoato)	Valstar	Anthra --> Medeva
Vinblastina, Leurocristina (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ •H ₂ SO ₄)	Velban	Eli Lilly
Vincristina (C ₄₆ H ₅₆ N ₄ O ₁₀ •H ₂ SO ₄)	Oncovin	Eli Lilly
Vinorelbina (3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalcoloblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxibutanodioato (1:2)(sal)])	Navelbine	GlaxoSmithKline
Zoledronato, ácido zoledrónico (ácido (1-Hidroxi-2-imidazol-1-il-fosfonoetil) fosfónico monohidrato)	Zometa	Novartis

Los agentes anticancerígenos incluyen además compuestos que se ha identificado que tienen actividad anticancerígena. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, 3-AP, 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato, 17AAG, 852A, ABI-007, ABR-217620, ABT-751, ADI-PEG 20, AE-941, AG-013736, AGRO100, alanosina, AMG 706, anticuerpo G250, antineoplastones, AP23573, apaziquona, APC8015, atiprimod, ATN-161, atrasenten, azacitidina, BB-10901, BCX-1777, bevacizumab, BG00001, bicalutamida, BMS 247550, bortezomib, briostatina-1, buserelina, calcitriol, CCI-779, CDB-2914, cefixima, cetuximab, CG0070, cilengitida, clofarabina, fosfato de combretastatina A4, CP-675,206, CP-724,714, CpG 7909, curcumina, decitabina, DENSPM, doxercalciferol, E7070, E7389, ecteinascidina 743, efaproxiral, eflornitina, EKB-569, enzastaurina, erlotinib, exisulind, fenretinida, flavopiridol, fludarabina, flutamida, fotemustina, FR901228, G17DT, galiximab, gefitinib, genisteína, glufosfamida, GTI-2040, histrelinina, HKI-272, homoharringtonina, HSPPC-96, proteína de fusión hu14.18-interleuquina-2, HuMax-CD4, iloprost, imiquimod, infliximab, interleucina-12, IPI-504, irofulveno, ixabepilona, lapatinib, lenalidomida, lestaurtinib, leuprolida, inmunotoxina LMB-9, lonafarnib, luniliximab, mafosfamida, MB07133, MDX-010, MLN2704, anticuerpo monoclonal 3F8, anticuerpo monoclonal J591, motexafina, MS-275, MVA-MUC1-IL2, nilutamida, nitrocamptotecina, diclorhidrato de nolatrexed, nolvadex, NS-9, O6-bencilguanina, oblimersen sódico, ONYX-015, oregovomab, OSI-774, panitumumab, paraplato, PD-0325901, pemetrexed, PHY906, pioglitazona, pirfenidona, pixantrona, PS-341, PSC 833, PXD101, pirazoloacridina, R115777, RAD001, ranpirnasa, análogo de rebecamicina, proteína rhuAngiostatina, rhuMab 2C4, rosiglitazona, rubitecano, S-1, S-8184, satraplatino, SB-15992, SGN-0010, SGN-40, sorafenib, SR31747A, ST1571, SU011248, ácido suberoilánilida hidroxámico, suramina, talabostat, talampanel, tariquidar, temsirolimus, inmunotoxina TGFα-PE38, talidomida, timalfasina, tipifarnib, tirapazamina, TLK286, trabectedina, glucuronato de trimetrexato, TroVax, UCN-1, ácido valproico, vinflunina, VNP40101M, volociximab, vorinostat, VX-680, ZD1839, ZD6474, zileuton y triclorhidrato de zosuquidar.

Para una descripción más detallada de agentes anticancerígenos y otros agentes terapéuticos, los expertos en la técnica se refieren a cualquier cantidad de manuales instructivos que incluyen, entre otros, Physician's Desk

Reference y Goodman and Gilman's "Pharmaceutical Basis of Therapeutics", décima edición, Eds. Hardman y col., 2002.

La presente invención proporciona un compuesto para uso en procedimientos para administrar dicho compuesto con radioterapia. La invención no está limitada por los tipos, cantidades o sistemas de administración y suministro utilizados para administrar la dosis terapéutica de radiación a un animal. Por ejemplo, el animal puede recibir radioterapia de fotones, terapia de radiación con haces de partículas, otros tipos de radioterapias y combinaciones de los mismos. En algunas realizaciones, la radiación se administra al animal usando un acelerador lineal. En otras formas de realización más, la radiación se administra usando un cuchillo gamma.

La fuente de radiación puede ser externa o interna al animal. La radioterapia externa es más común e implica dirigir un haz de radiación de alta energía a un sitio del tumor a través de la piel utilizando, por ejemplo, un acelerador lineal. Mientras que el haz de radiación se localiza en el sitio del tumor, es casi imposible evitar la exposición del tejido sano y normal. Sin embargo, la radiación externa generalmente es bien tolerada por los animales. La radioterapia interna implica implantar una fuente emisora de radiación, como perlas, alambres, gránulos, cápsulas, partículas y similares, dentro del cuerpo en o cerca del sitio del tumor, incluido el uso de sistemas de administración que se dirigen específicamente a las células cancerosas (por ejemplo, usando partículas unidas a ligandos de unión a células cancerosas). Dichos implantes se pueden eliminar después del tratamiento o dejarlos en el cuerpo inactivos. Los tipos de radioterapia interna incluyen, pero no se limitan a, braquiterapia, irradiación intersticial, irradiación intracavitaria, radioinmunoterapia y similares.

El animal puede recibir opcionalmente radiosensibilizadores (por ejemplo, metronidazol, misonidazol, Budr intraarterial, yododesoxiuridina intravenosa (IudR), nitroimidazol, 4-nitroimidazoles sustituidos en posición 5, 2H-isoindoledionas, [[(2-bromoetil)-amino]metil]-nitro-1H-imidazol-1-etanol, derivados de nitroanilina, citotoxinas selectivas de la hipoxia afín al ADN, ligando de ADN halogenado, óxidos de 1,2,4 benzotriazina, derivados de 2-nitroimidazol, derivados de nitroazol que contienen flúor, benzamida, nicotinamida, intercalador de acridina, derivado de 5-tiotetrazol, 3-nitro-1,2,4-triazol, derivado de 4,5-dinitroimidazol, texafrinas hidroxiladas, cisplatino, mitomicina, tiripazamina, nitrosourea, mercaptopurina, metotrexato, fluorouracilo, bleomicina, vincristina, carboplatino, epirubicina, doxorubicina, ciclofosfamida, vindesina, etopósido, paclitaxel, calor (hipertermia) y similares), radioprotectores (por ejemplo, cisteamina, aminoalquil dihidrógeno fosforotioatos, amifostina (WR 2721), IL-1, IL-6, y similares). Los radiosensibilizadores aumentan la destrucción de las células tumorales. Los radioprotectores protegen el tejido sano de los efectos nocivos de la radiación.

Se puede administrar cualquier tipo de radiación a un animal, siempre que la dosis de radiación sea tolerada por el animal sin efectos secundarios negativos inaceptables. Los tipos adecuados de radioterapia incluyen, por ejemplo, radioterapia ionizante (electromagnética) (por ejemplo, rayos X o rayos gamma) o terapia de radiación con haz de partículas (por ejemplo, radiación de energía lineal alta). La radiación ionizante se define como la radiación que comprende partículas o fotones que tienen energía suficiente para producir ionización, es decir, ganancia o pérdida de electrones (como se describe, por ejemplo, en el documento U.S. 5.770.581 incorporado aquí como referencia en su totalidad). Los efectos de la radiación pueden ser controlados al menos parcialmente por el médico. En una realización, la dosis de radiación se fracciona para exposición máxima de las células objetivo y toxicidad reducida.

En una realización, la dosis total de radiación administrada a un animal es de aproximadamente 0,01 Gray (Gy) a aproximadamente 100 Gy. En otra realización, se administran aproximadamente 10 Gy a aproximadamente 65 Gy (por ejemplo, aproximadamente 15 Gy, 20 Gy, 25 Gy, 30 Gy, 35 Gy, 40 Gy, 45 Gy, 50 Gy, 55 Gy, o 60 Gy) en el transcurso del tratamiento. Aunque en algunas realizaciones se puede administrar una dosis completa de radiación en el transcurso de un día, la dosis total se fracciona idealmente y se administra durante varios días. Deseablemente, la radioterapia se administra en el transcurso de al menos aproximadamente 3 días, por ejemplo, al menos 5, 7, 10, 14, 17, 21, 25, 28, 32, 35, 38, 42, 46, 52 o 56 días (alrededor de 1-8 semanas). Por consiguiente, una dosis diaria de radiación comprenderá aproximadamente 1-5 Gy (por ejemplo, aproximadamente 1 Gy, 1,5 Gy, 1,8 Gy, 2 Gy, 2,5 Gy, 2,8 Gy, 3 Gy, 3,2 Gy, 3,5 Gy, 3,8 Gy, 4 Gy, 4,2 Gy, o 4,5 Gy), o 1-2 Gy (por ejemplo, 1,5-2 Gy). La dosis diaria de radiación debería ser suficiente para inducir la destrucción de las células objetivo. Si se extiende durante un período, en una realización, la radiación no se administra todos los días, permitiendo así que el animal descanse y haga efecto la terapia. Por ejemplo, la radiación deseablemente se administra en 5 días consecutivos, y no se administra en 2 días, por cada semana de tratamiento, permitiendo de ese modo 2 días de descanso por semana. Sin embargo, la radiación se puede administrar 1 día/semana, 2 días/semana, 3 días/semana, 4 días/semana, 5 días/semana, 6 días/semana o todos los 7 días/semana, dependiendo de la respuesta del animal y cualesquier posibles efectos secundarios. La radioterapia puede iniciarse en cualquier momento del período terapéutico. En una realización, la radiación se inicia en la semana 1 o en la semana 2, y se administra durante la duración restante del período terapéutico. Por ejemplo, la radiación se administra en las semanas 1-6 o en las semanas 2-6 de un período terapéutico que comprende 6 semanas para tratar, por ejemplo, un tumor sólido. Alternativamente, la radiación se administra en las semanas 1-5 o en las semanas 2-5 de un período terapéutico que comprende 5 semanas. Sin embargo, estos ejemplos de programas de administración de radioterapia no pretenden limitar la presente invención.

Los agentes terapéuticos antimicrobianos también pueden usarse como agentes terapéuticos en la presente

invención. Se puede usar cualquier agente que pueda matar, inhibir o bien atenuar la función de organismos microbianos, así como también cualquier agente contemplado para tener tales actividades. Los agentes antimicrobianos incluyen, pero no se limitan a, antibióticos naturales y sintéticos, anticuerpos, proteínas inhibidoras (por ejemplo, defensinas), ácidos nucleicos antisentido, agentes para rompimiento de la membrana y similares, usados solos o en combinación. De hecho, se puede usar cualquier tipo de antibiótico que incluye, pero no se limita a, agentes antibacterianos, agentes antivirales, agentes antifúngicos y similares.

En algunas realizaciones de la presente invención, un compuesto de la invención y uno o más agentes terapéuticos o agentes anticancerosos se administran a un animal en una o más de las siguientes condiciones: en diferentes periodicidades, con diferentes duraciones, con diferentes concentraciones, por diferentes rutas de administración, etc. En algunas realizaciones, el compuesto se administra antes del agente terapéutico o anticancerígeno, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 o 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días, o 1, 2, 3 o 4 semanas antes de la administración del agente terapéutico o anticancerígeno. En algunas realizaciones, el compuesto se administra después del agente terapéutico o anticancerígeno, por ejemplo, 0,5, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 12 o 18 horas, 1, 2, 3, 4, 5 o 6 días, o 1, 2, 3 o 4 semanas después de la administración del agente anticancerígeno. En algunas realizaciones, el compuesto y el agente terapéutico o anticanceroso se administran simultáneamente, pero en diferentes horarios, por ejemplo, el compuesto se administra diariamente mientras que el agente terapéutico o anticancerígeno se administra una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas. En otras realizaciones, el compuesto se administra una vez a la semana mientras que el agente terapéutico o anticancerígeno se administra diariamente, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas.

Las composiciones dentro del alcance de esta invención incluyen todas las composiciones en las que los compuestos de la presente invención están contenidos en una cantidad que es eficaz para lograr su propósito previsto. Si bien las necesidades individuales varían, la determinación de intervalos óptimos de cantidades efectivas de cada componente está dentro de la experiencia en la materia. Típicamente, los compuestos se pueden administrar a mamíferos, por ejemplo, humanos, por vía oral a una dosis de 0,0025 a 50 mg/kg, o una cantidad equivalente de la sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, por día del peso corporal del mamífero que se está tratando por trastornos que responden a la inducción de apoptosis. En una realización, se administran aproximadamente 0,01 a aproximadamente 25 mg/kg por vía oral para tratar, mejorar o prevenir tales trastornos. Para inyección intramuscular, la dosis generalmente es aproximadamente la mitad de la dosis oral. Por ejemplo, una dosis intramuscular adecuada sería de aproximadamente 0,0025 a aproximadamente 25 mg/kg, o de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 5 mg/kg.

La dosis oral unitaria puede comprender de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1.000 mg, por ejemplo, aproximadamente 0,1 a aproximadamente 100 mg del compuesto. La dosis unitaria puede administrarse una o más veces al día en forma de una o más comprimidos o cápsulas que contienen cada una desde aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 mg, convenientemente desde aproximadamente 0,25 a 50 mg del compuesto o sus solvatos.

En una formulación tópica, el compuesto puede estar presente a una concentración de aproximadamente 0,01 a 100 mg por gramo de vehículo. En una realización, el compuesto está presente a una concentración de aproximadamente 0,07-1,0 mg/ml, por ejemplo, aproximadamente 0,1-0,5 mg/ml, y en una realización, aproximadamente 0,4 mg/ml.

Además de administrar el compuesto como un producto químico en bruto, los compuestos de la invención se pueden administrar como parte de una preparación farmacéutica que contiene vehículos farmacéuticamente aceptables adecuados que comprenden excipientes y auxiliares que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Las preparaciones, particularmente aquellas preparaciones que pueden administrarse por vía oral o tópica y que pueden usarse para un tipo de administración, tales como comprimidos, grageas, pastillas y cápsulas de liberación lenta, lavados bucales y enjuagues bucales, geles, suspensiones líquidas, enjuagues capilares, geles para el cabello, champús y también preparaciones que pueden administrarse por vía rectal, tales como supositorios, así como soluciones adecuadas para administración por infusión intravenosa, inyección tópica u oral, contienen de aproximadamente 0,01 a 99 por ciento, en una realización de aproximadamente 0,25 a 75 por ciento del compuesto o compuestos activos, junto con el excipiente.

Las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar a cualquier paciente que pueda experimentar los efectos beneficiosos de los compuestos de la invención. Principalmente tales pacientes son mamíferos, por ejemplo, humanos, aunque la invención no pretende ser tan limitada. Otros pacientes incluyen animales veterinarios (vacas, ovejas, cerdos, caballos, perros, gatos y similares).

Los compuestos y composiciones farmacéuticas de los mismos se pueden administrar por cualquier medio que logre su propósito previsto. Por ejemplo, la administración puede ser por vía parenteral, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, transdérmica, bucal, intratecal, intracraneal, intranasal o tópica. Alternativamente, o al mismo tiempo, la administración puede ser por vía oral. La dosis administrada dependerá de la edad, la salud y el peso del receptor, el tipo de tratamiento concurrente, si existe, la frecuencia del tratamiento y la naturaleza del efecto deseado.

Las preparaciones farmacéuticas de la presente invención se fabrican de una manera ya conocida, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, granulación, fabricación de grageas, disolución o liofilización. Por lo tanto, las preparaciones farmacéuticas para uso oral pueden obtenerse combinando los compuestos activos con excipientes sólidos, moliendo opcionalmente la mezcla resultante y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir auxiliares adecuados, si se desea o es necesario, para obtener comprimidos o núcleos de grageas.

Los excipientes adecuados son, en particular, rellenos tales como sacáridos, por ejemplo, lactosa o sacarosa, manitol o sorbitol, preparaciones de celulosa y/o fosfatos de calcio, por ejemplo fosfato tricálcico o hidrogenofosfato de calcio, así como aglutinantes tales como pasta de almidón, usando, por ejemplo, almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de arroz, almidón de patata, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona. Si se desea, pueden añadirse agentes disgregantes tales como los almidones mencionados anteriormente y también carboximetil-almidón, polivinilpirrolidona entrecruzada, agar, o ácido alginico o una sal del mismo, tal como alginato de sodio. Los auxiliares son, ante todo, agentes reguladores de flujo y lubricantes, por ejemplo, sílice, talco, ácido esteárico o sales de los mismos, tales como estearato de magnesio o estearato de calcio, y/o polietilenglicol. Los núcleos de las grageas cuentan con revestimientos adecuados que, si se desea, son resistentes a los jugos gástricos. Para este fin, se pueden usar soluciones de sacáridos concentrados, que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinilpirrolidona, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, soluciones de laca y disolventes orgánicos adecuados o mezclas de disolventes. Para producir revestimientos resistentes a los jugos gástricos, se usan soluciones de preparaciones de celulosa adecuadas tales como ftalato de acetilcelulosa o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se pueden agregar colorantes o pigmentos a las comprimidos o recubrimientos de grageas, por ejemplo, para identificación o para caracterizar combinaciones de dosis de compuestos activos.

Otras preparaciones farmacéuticas que se pueden usar por vía oral incluyen cápsulas duras hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas duras pueden contener los compuestos activos en forma de gránulos que pueden mezclarse con cargas tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores. En cápsulas blandas, los compuestos activos se disuelven o suspenden en una forma de realización en líquidos adecuados, tales como aceites grasos o parafina líquida. Además, se pueden agregar estabilizadores.

Las posibles preparaciones farmacéuticas que pueden usarse rectalmente incluyen, por ejemplo, supositorios, que consisten en una combinación de uno o más de los compuestos activos con una base para supositorios. Las bases de supositorios adecuadas son, por ejemplo, triglicéridos naturales o sintéticos o hidrocarburos parafínicos. Además, también es posible usar cápsulas rectales de gelatina que consisten en una combinación de los compuestos activos con una base. Los materiales base posibles incluyen, por ejemplo, triglicéridos líquidos, polietilenglicoles o hidrocarburos parafínicos.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones acuosas de los compuestos activos en forma soluble en agua, por ejemplo, sales solubles en agua y soluciones alcalinas. Además, se pueden administrar suspensiones de los compuestos activos como suspensiones de inyección oleosas apropiadas. Los disolventes o vehículos lipófilos adecuados incluyen aceites grasos, por ejemplo, aceite de sésamo o ésteres de ácidos grasos sintéticos, por ejemplo, oleato de etilo o triglicéridos o polietilenglicol-400. Las suspensiones de inyección acuosa pueden contener sustancias que aumentan la viscosidad de la suspensión incluyen, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, sorbitol y/o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes.

Las composiciones tópicas de esta invención se formulan en una realización como aceites, cremas, lociones, ungüentos y similares mediante elección de portadores apropiados. Los vehículos adecuados incluyen aceites vegetales o minerales, vaselina blanca (parafina blanca), grasas o aceites de cadena ramificada, grasas animales y alcohol de alto peso molecular (mayor que C₁₂). Los portadores pueden ser aquellos en los que el ingrediente activo es soluble. También se pueden incluir emulsionantes, estabilizadores, humectantes y antioxidantes, así como agentes que impartan color o fragancia, si se desea. Adicionalmente, se pueden emplear potenciadores de la penetración transdérmica en estas formulaciones tópicas. Se pueden encontrar ejemplos de tales potenciadores en la patente de los EE.UU. Nos. 3.989.816 y 4.444.762; cada una incorporado aquí por referencia en su totalidad.

Los ungüentos se pueden formular mezclando una solución del ingrediente activo en un aceite vegetal tal como aceite de almendras con parafina blanda caliente y permitiendo que la mezcla se enfríe. Un ejemplo típico de tal ungüento es uno que incluye aproximadamente 30% de aceite de almendras y aproximadamente 70% de parafina blanda en peso. Las lociones se pueden preparar convenientemente disolviendo el ingrediente activo en un alcohol adecuado de alto peso molecular tal como propilenglicol o polietilenglicol.

Parte experimental

Ejemplo I.

Este ejemplo muestra una ruta sintética para generar compuestos de plomo de la presente invención. En particular, la síntesis de la clase de compuestos UMI-1033 se realizó en dos etapas a partir de materiales de partida acetoacetato de etilo (véase, por ejemplo, Matiichuk, VS y col., Farmatsevtichnii Zhurnal (Kiev) 2002, 6, 45-51; incorporado en este documento por referencia en su totalidad) (1) y naftoquinona (véase, por ejemplo, Kumar, A, y col., Tetrahedron Lett. 2010, 51, 1582-1584; incorporado aquí como referencia en su totalidad) (2). El tratamiento de naftoquinona con acetoacetato de etilo en presencia de un ácido de Lewis, ZnCl_2 en MeOH a reflujo experimentó fácilmente una reacción de ciclocondensación para proporcionar el correspondiente producto de 5-hidroxi-naftofurano (3) con un rendimiento del 36%. El naftofurano resultante se sometió a una reacción de condensación de tipo Mannich calentando a reflujo en presencia de aldehído apropiado y piperazina o morfolina sustituida en una mezcla al 5% en moles de tritón X/agua para proporcionar el producto deseado (4) con rendimientos aislados de 20-60%. La Figura 7 muestra este esquema sintético para desarrollar compuestos de Fórmula I donde R4 es etilo.

Ejemplo II.

Este ejemplo describe la relación de unión entre UMI-1033 y Mcl-1. Se empleó un protocolo de acoplamiento de ajuste inducido (IFD) de Schrödinger para explorar los modos de unión de UMI-1033 a la ranura de unión a BH3 de Mcl-1. Ambos enantiómeros de UMI-1033 se acoplaron en la ranura de unión del péptido de Mcl-1 usando IFD, usando la estructura PDB: 2NLA. Las poses de acoplamiento se agruparon, y aquellas típicas se procesaron mediante simulación dinámica molecular (DM) utilizando dinámica estocástica Monte Carlo (MC/SD) incorporada en MacroModelo 9.8 por Schrödinger. El que podría explicar claramente la relación estructura-actividad (SAR) se muestra en la Figura 5.

En este modelo, UMI-1033 se ajusta y une muy bien a la ranura de unión BH3. El anillo de piridina, que imita el residuo de Leu 62 de Bim, se inserta en el bolsillo h2 y está muy cerca de Leu 267 y Val 253. El anillo de naftaleno, que imita el residuo de Ile 65 de Bim, se acomoda mediante el bolsillo h3, formando interacciones hidrofóbicas principalmente con Val 220, que está en los bordes de los bolsillos h3 y h4. El grupo hidroxilo que une el anillo de naftaleno forma un enlace de hidrógeno con un átomo de nitrógeno en el anillo de imidazol de His 224. El grupo éster, que imita el residuo de Asp conservado de los péptidos BH3 forma una red de enlaces de hidrógeno con Arg 263 y Asn 260. El grupo 4-metil-1-piperazinilo, que está cargado positivamente, se expone al disolvente y no tiene interacciones directas con la proteína de Mcl-1, como se esperaba debido a su naturaleza hidrófila.

Ejemplo III.

Este ejemplo demuestra que la conformación tridimensional rígida del ligando es crítica para mantener una afinidad elevada (véanse, por ejemplo, las Figuras 1 y 6). La estructura del núcleo de ([1-piperazinil]-4-piridinilmetil]-naftofurano) de UMI-1033 es muy rígida. Esta rigidez fuerza los tres anillos diferentes que se unen en el mismo átomo de carbono a formar una disposición de conformación tridimensional específica, que es favorita para unirse a la proteína de Mcl-1: un anillo hidrófobo se inserta en el bolsillo h2; otro anillo fusionado hidrófobo se inserta en el bolsillo h3; el anillo hidrofílico, mientras tanto, se sumerge en disolvente. Se predijo que la interrupción de esta disposición tridimensional específica del compuesto líder disminuiría significativamente la afinidad de unión. Para este propósito, se sintetizaron y probaron varios compuestos (véanse las Figuras 1 y 6). El compuesto UMI-1014, en el que el grupo 4-metil-1-piperazinilo es reemplazado por un grupo metoxilo pequeño, mostró una afinidad de unión a Mcl-1, 125 veces menor con CI_{50} de 9,35 μM . Si el anillo de piridina en la estructura del núcleo está sustituido con H, el compuesto UMI-119 está mostrando una reducción de 28 veces en la unión a Mcl-1 en comparación con UMI-1033. Introduciendo nuevamente un anillo de piridina en la estructura UMI-119 y obteniendo el compuesto UMI-1011, la unión a la proteína se recupera casi por completo (CI_{50} = 190 nM) confirmando que la rigidez de la molécula juega un papel muy importante para la alta afinidad de unión de esta clase de compuestos. Además, los dos fragmentos (compuestos UMI-1031 y UMI-1037), derivados del compuesto líder UMI-1033, que no pueden cumplir el requisito tridimensional específico, tienen una unión significativamente disminuida con la proteína Mcl-1, más de 350 veces. Estos resultados sugieren además que la conformación tridimensional rígida de esta clase de inhibidores es crítica para mantener una alta afinidad con Mcl-1.

Ejemplo IV.

Este ejemplo demuestra adicionalmente las propiedades de unión de los compuestos de la presente invención. Para investigar más y confirmar el modelo de unión predicho, independientemente de si el 4-metil-1-piperazinilo del compuesto UMI-1033 expuesto al solvente y no tiene interacciones directas con la proteína como se indica por el modo en las Figuras 1 y 6, se sintetizaron cuatro diferentes compuestos en los que el grupo 4-metil-1-piperazinilo del compuesto UMI-1033 se reemplazó por otros grupos y se analizaron en cuanto a su capacidad para inhibir Mcl-1 (véase la Figura 2). Cuando este grupo fue reemplazado por grupos similares, pero más voluminosos y más hidrófobos (compuestos UMI-1008 y UMI-1009), la inhibición de Mcl-1 se mantuvo igual, lo que demuestra que los grupos etilo e isopropilo no tienen ningún contacto adicional con la proteína y probablemente están expuestos al disolvente. Cuando este grupo fue reemplazado por un grupo morfolinilo, el compuesto UMI-1007 tiene una unión similar a Mcl-1. Tanto el grupo 4-metil-1-piperazinilo como el grupo morfolinilo son grupos muy comunes

incorporados en muchos fármacos para mejorar las propiedades físico-químicas, en particular la mejora de sus propiedades hidrofílicas. De hecho, cuando el grupo piperazinilo se sustituyó con un grupo más voluminoso y más hidrófobo, como se ilustra por el compuesto UMI-1011, la afinidad de unión a Mcl-1 disminuyó 3 veces con un valor de CI_{50} de 0,190 μ M. Una de las posibles razones es que el grupo 3,4-dihidroisquinolin-2(1H)-ilo del compuesto 1011 es hidrófobo y difícil de remojar en disolvente, lo que conduce a una disminución de la unión a la proteína Mcl-1.

Ejemplo V.

Este ejemplo describe las propiedades de unión de los compuestos de la presente invención (véase la Figura 3). Como indican los cálculos de IFD, el anillo de piridina en el compuesto UMI-1033, que se inserta en el bolsillo h2 de Mcl-1, imita el residuo de Leu 62 de Bim y forma interacciones hidrófobas principalmente con Leu 267 y Val 253 de la proteína. Se esperaba que, si se reemplazaba el anillo de piridina por un anillo más hidrófobo, tal como un anillo de benceno, se incrementaría la inhibición contra Mcl-1. Sin embargo, el compuesto UMI-1001, en el que el anillo de piridina se reemplazó por un anillo de benceno, la afinidad de unión a la proteína Mcl-1 disminuyó aproximadamente 2 veces (véase la Figura 3). Cuando el anillo de 4-piridinilo se cambió a un anillo de 3-piridinilo, que, sin embargo, no cambia las propiedades de hidrofobicidad, la actividad de Mcl-1 cayó aproximadamente 3 veces. Después de examinar cuidadosamente el modo de unión del compuesto UMI-1033 a Mcl-1, se encontró que el átomo de nitrógeno en el anillo de piridina está muy cerca de la cadena lateral de Leu 267. Por lo tanto, el reemplazo del anillo de piridina por un anillo de benceno inducirá conflicto entre el compuesto y la proteína, lo que lleva a la disminución de la unión. Esta tendencia continuó en los compuestos donde los grupos hidrófobos se introdujeron en la posición para del anillo de fenilo (compuestos UMI-118, UMI-117 y UMI-69) y la unión disminuyó 3, 4 y 6 veces, respectivamente. Es digno de mención que cuando se une un átomo de flúor en las tres posiciones diferentes en el anillo de benceno del compuesto UMI-1001, la afinidad de unión cambia significativamente. Un átomo de flúor en la posición para o meta no afecta la unión a la proteína Mcl-1 (compuestos UMI-118 y UMI-1003 con valores CI_{50} de 0,19 y 0,20 μ M respectivamente), mientras que la unión de un átomo de flúor en la posición orto conduce a la disminución significativa en la afinidad de unión con un valor de CI_{50} de 2,6 μ M.

Ejemplo VI.

Este ejemplo describe las propiedades de unión de los compuestos de la presente invención (véase la Figura 4). En el modo de unión del compuesto UMI-1033, el anillo de 2-metil-furano no forma interacciones directas con la proteína de Mcl-1. El grupo metilo en el anillo de furano está cerca de Asn 260, lo que sugiere que los grupos hidrófobos más voluminosos en esta posición no serán tolerados. Se sintetizaron tres compuestos que demostraron esta hipótesis. La sustitución del grupo metilo por grupos etilo, terc-butilo y fenilo conduce a una disminución de la actividad de unión a 0,21, 0,47 y 1,21 μ M, respectivamente.

Ejemplo VII.

Este ejemplo demuestra que los compuestos de la presente invención inhiben el crecimiento celular de un panel de líneas celulares de cáncer de melanoma. La Figura 8 muestra el perfil de expresión de tres miembros de proteínas antiapoptóticas: Mcl-1, Bcl-2 y Bcl-xL en un panel de líneas celulares de melanoma que se usaron en estudios de inhibición del crecimiento celular. Todas las líneas celulares analizadas tienen un alto nivel de expresión de la proteína Mcl-1. La Figura 9 muestra que los compuestos de la presente invención inhiben el crecimiento celular de todas las líneas celulares de melanoma ensayadas.

Ejemplo VIII.

Este ejemplo demuestra la unión selectiva de inhibidores de Mcl-1 contra cinco miembros de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2. Como se muestra en la Tabla 2, los estudios del perfil de unión demostraron que los inhibidores de Mcl-1 mostraron afinidades de unión significativamente disminuidas con el resto de las proteínas antiapoptóticas, lo que demuestra una alta selectividad para unirse a la proteína Mcl-1.

Tabla 2. Afinidad de unión de inhibidores de Mcl-1 contra cinco miembros de proteínas antiapoptóticas de la familia Bcl-2

compuesto	Mcl-1 Ki [μ M]	A1 Ki [μ M]	Bcl-w Ki [μ M]	Bcl-2 Ki [μ M]	Bcl-xL Ki [μ M]
UMI-1033	0,020	>25	>30	16,73	>30
UMI-1007	0,020	>25	>30	>30	>30
UMI-1009	0,015	>25	>30	>30	>30
UMI-1026	0,030	>25	>30	>30	>30
UMI-1033-3	0,120	>25	33	>30	>30

compuesto	Mcl-1 Ki [μ M]	A1 Ki [μ M]	Bcl-w Ki [μ M]	Bcl-2 Ki [μ M]	Bcl-xL Ki [μ M]
UMI-1035	0,015	>25	28	13,83	>30
UMI-1039	0,600	>25	>30	>30	>30

Ejemplo IX.

Este ejemplo demuestra que los inhibidores de Mcl-1 de la presente invención son capaces de unirse a la proteína Mcl-1 endógena celular. Para demostrar que los nuevos inhibidores de clase Mcl-1 pueden unirse a la proteína celular Mcl-1 endógena, se empleó un ensayo de reducción usando un péptido Noxa BH3 marcado con biotina (BL-Noxa) y el lisado celular se obtuvo de líneas celulares de cáncer 2LMP. Como se presenta en la Figura 10, BL-Noxa redujo selectivamente la Mcl-1 celular del lisado de células 2LMP y UMI-1007, interrumpió eficazmente las interacciones entre BL-Noxa y Mcl-1 celular. De acuerdo con los resultados de unión *in vitro*, estos datos demuestran que UMI-1007 se une a la proteína celular Mcl-1 endógena y bloquea la unión de BL-Noxa a Mcl-1.

Ejemplo X.

Este ejemplo, y la Figura 11, demuestran que los inhibidores de Mcl-1 probados inducen la muerte celular mediada por la familia Bcl-2 en mecanismos dependientes de Bax/Bak. Se sabe que los efectores apoptóticos Bak y Bax pueden ser suprimidos por proteínas antiapoptóticas multidominio tales como Mcl-1. Para examinar el mecanismo de acción, se evaluó la actividad de varios inhibidores novedosos de Mcl-1 en células de fibroblastos embrionarios de ratón (MEF) que incluían células de tipo silvestre (TS) así como células deficientes en Bax/Bak (DKO). Todos los compuestos probados, UMI-1035, UMI-1036 y UMI-1042 indujeron la muerte celular en MEF de TS, pero no en las células MEF DKO. Estos resultados demuestran que los inhibidores de Mcl-1 probados indujeron la muerte celular mediada a través de la familia Bcl-2 en los mecanismos dependientes de Bax/Bak.

Ejemplo XI.

Este ejemplo, y la Tabla 3, demuestran que el direccionamiento de Mcl-1 es una estrategia útil para el tratamiento de la LMA. La leucemia mieloide aguda (LMA) con frecuencia recae después del tratamiento inicial. La resistencia a los fármacos en la LMA se ha atribuido a los altos niveles de las proteínas de la familia Bcl-2 antiapoptóticas. De hecho, Mcl-1 es esencial para el desarrollo y la supervivencia de las células de leucemia mielógena aguda. Por lo tanto, se evaluó la actividad celular de los inhibidores de Mcl-1 contra líneas celulares de cáncer humano de LMA. El bloqueo de Mcl-1 por estos inhibidores (véase la Tabla 3) eliminó las líneas celulares derivadas de LMA, HL-60 y MV4-11, pero tuvo un menor impacto en la línea celular derivada de CML humana (K562). Estos resultados demuestran que el direccionamiento de Mcl-1 puede ser una estrategia útil para el tratamiento de LMA.

Tabla 3. Actividad celular de inhibidores de Mcl-1. Valores de CE₅₀ de inhibidores probados contra líneas celulares de tumor humano de leucemia.

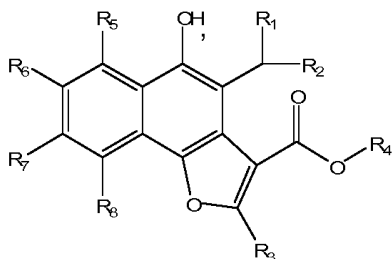
Compuesto	HL-60 CE ₅₀ [μ M]	MV4-11 CE ₅₀ [μ M]	K562 CE ₅₀ [μ M]
1007NB	15,98	12,79	N/A
1009NB	3,98	7,15	>30
1033LM	11,30	7,05	>30
1035LM	12,30	6,16	24,64
1036LM	16,16	8,22	>30
1042LM	14,71	10,10	>30

Ejemplo XIII.

Este ejemplo, y las Figuras 12A y 12B, demuestran que UMI-1009 indujo apoptosis en células humanas de LMA a través de la activación de la ruta apoptótica intrínseca. Para obtener información sobre el mecanismo de acción subyacente para la inhibición del crecimiento celular de esta clase de inhibidores de Mcl-1, se seleccionó e investigó si la apoptosis de la línea celular HL-60 contribuye al efecto antiproliferativo. La inducción de la apoptosis se controló mediante citometría de flujo usando anexina V y doble tinción con yoduro de propidio. De acuerdo con los resultados de unión y funcionales, UMI-1009 indujo apoptosis de una manera dependiente de la dosis y las concentraciones de 5 y 10 μ M dio como resultado 37% y 57%, respectivamente. La inducción de la apoptosis fue acompañada por la activación de caspasa 3. Estos resultados demostraron que UMI-1009 indujo apoptosis en células humanas de LMA a través de la activación de la vía apoptótica intrínseca.

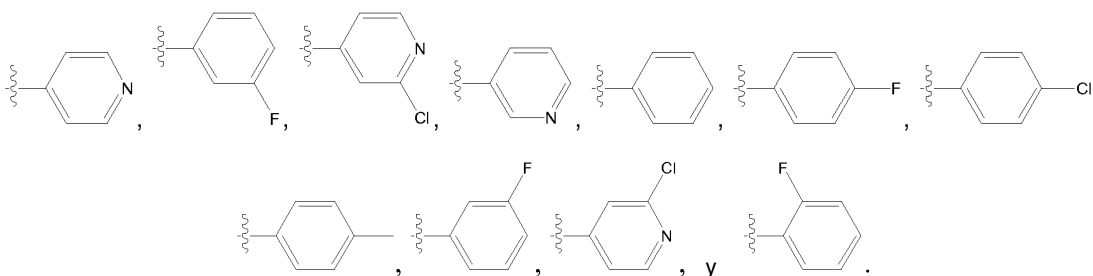
REIVINDICACIONES

1. Compuesto que tiene la Fórmula I:

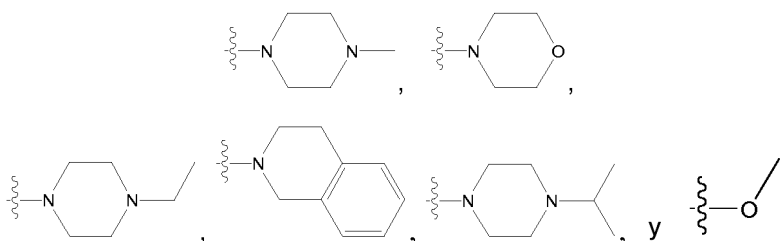


para su uso como un medicamento que incluye sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo;

en la que R₁, se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno,



R₂ se selecciona del grupo que consiste en:

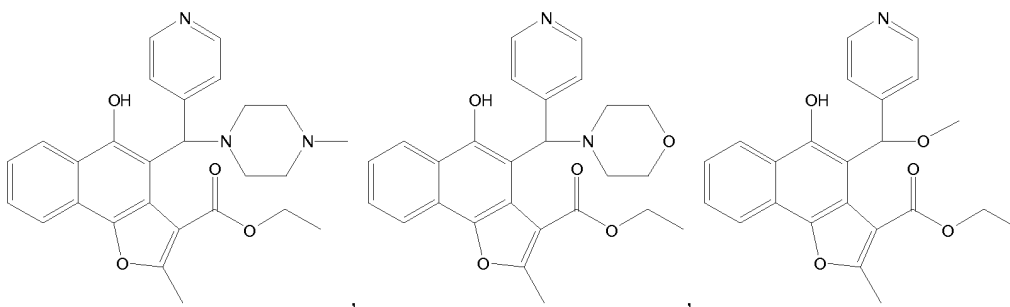


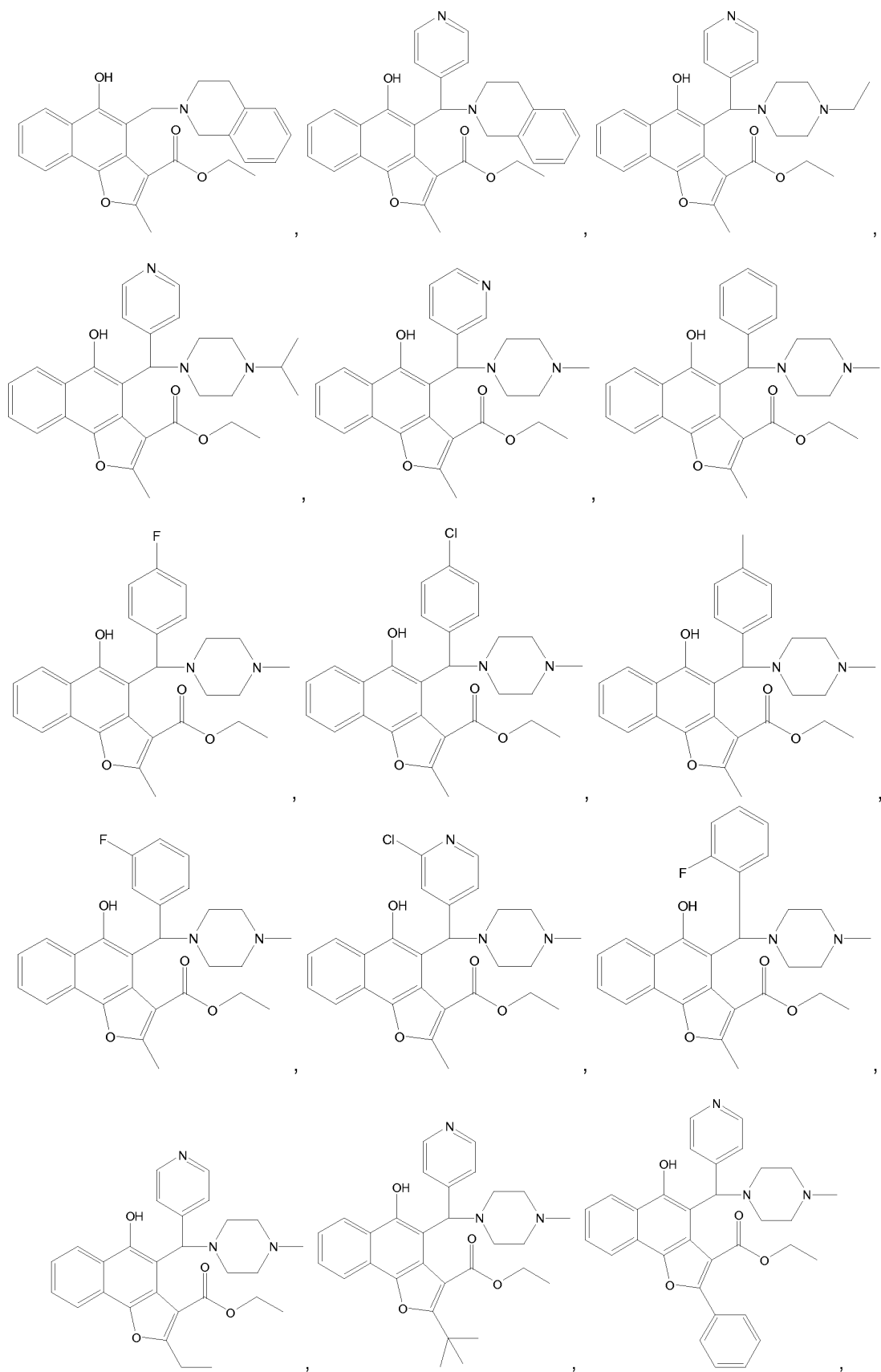
R₃ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, fenilo y terc-butilo

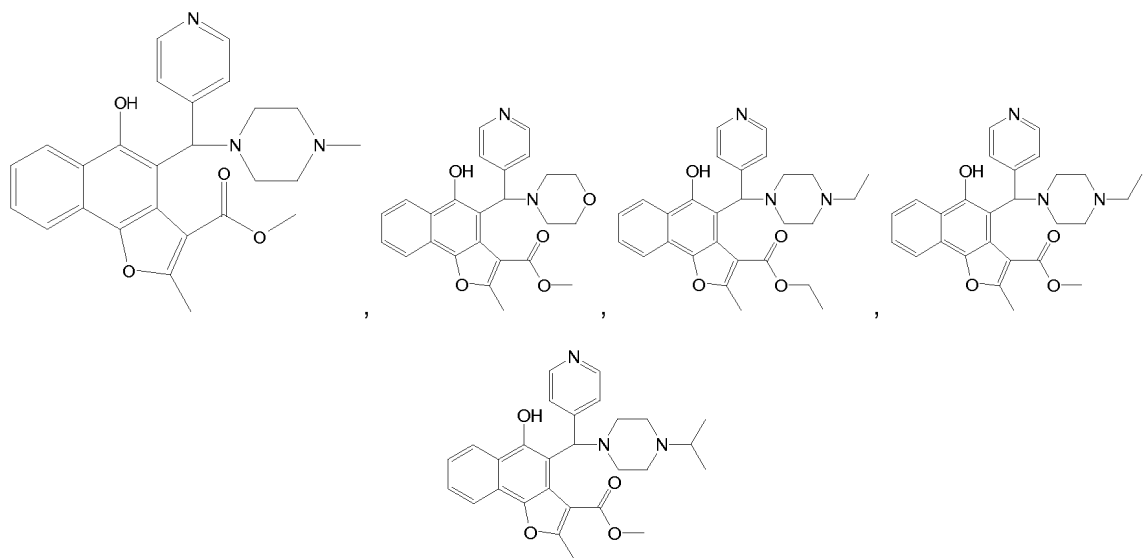
R₄ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo; y

R₅, R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno.

2. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:







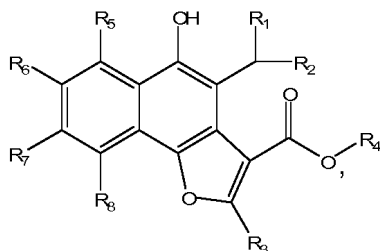
5 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, para su uso en un procedimiento para tratar, mejorar o prevenir una enfermedad hiperproliferativa en un paciente.

10 4. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que dicha enfermedad hiperproliferativa es cáncer, siendo dicho cáncer preferiblemente melanoma o leucemia mieloide aguda.

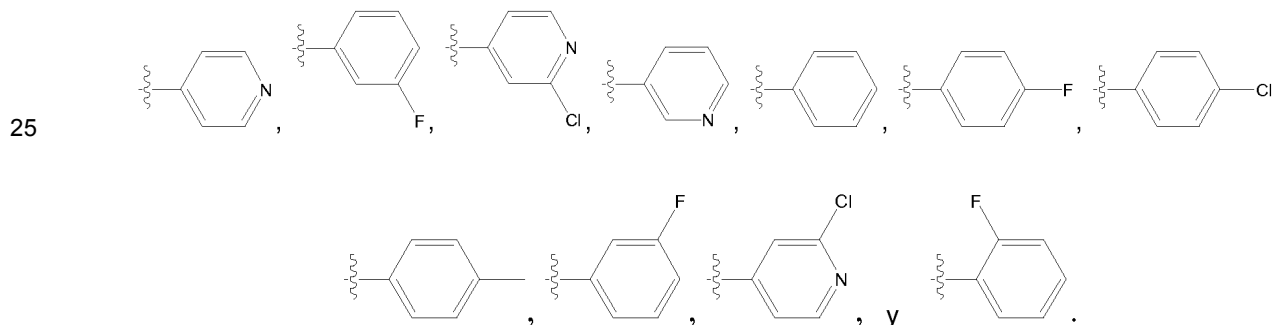
5. Compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el procedimiento comprende además administrar a dicho paciente uno o más agentes anticancerosos, siendo dichos uno o más agentes anticancerosos seleccionados preferiblemente de un agente quimioterapéutico y/o de radioterapia.

6. Compuesto que tiene Fórmula 1:

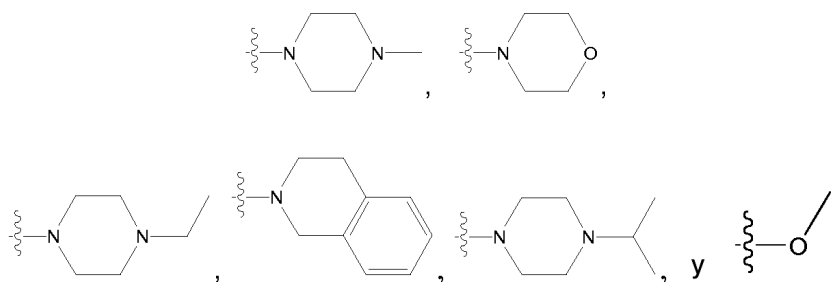


20 incluyendo sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la que:

R₁, se selecciona del grupo que consiste en: hidrógeno,



30 R₂ se selecciona del grupo que consiste en:



5

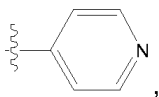
R₃ se selecciona del grupo que consiste en metilo, etilo, fenilo y terc-butilo

R₄ se selecciona del grupo que consiste en metilo y etilo; y

10

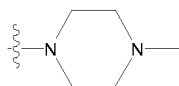
R₅, R₆, R₇ y R₈ son hidrógeno,

en la que cuando R₁ es



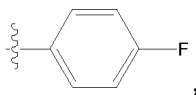
15

R₂, R₃ y R₄ no son simultáneamente



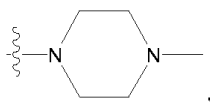
20

metilo y etilo respectivamente,
en la que cuando R₁ es



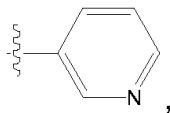
25

R₂, R₃ y R₄ no son simultáneamente



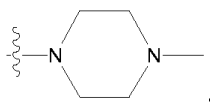
30

metilo y etilo respectivamente,
en la que cuando R₁ es



35

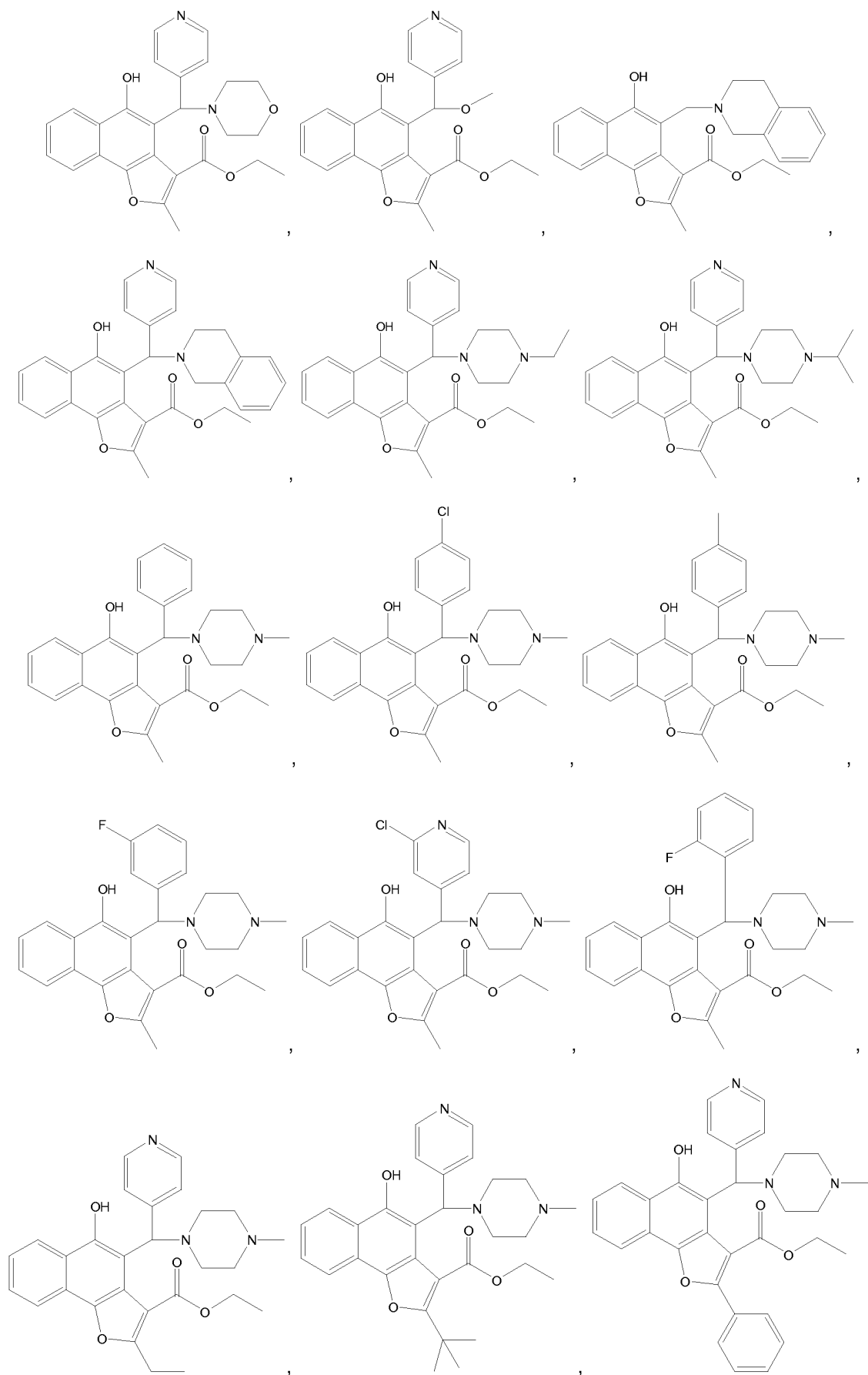
R₂, R₃ y R₄ no son simultáneamente

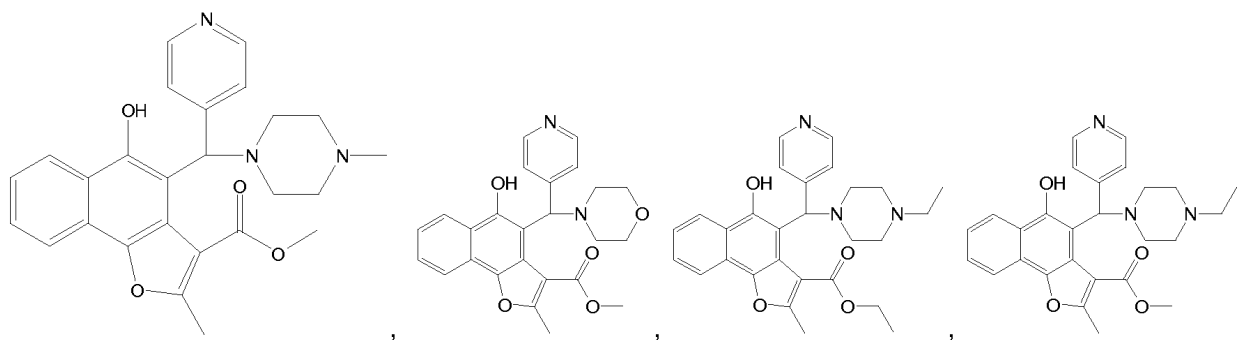


metilo y etilo respectivamente.

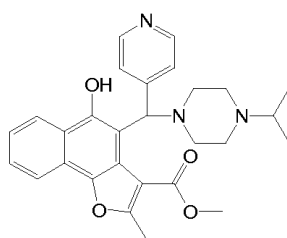
40

7. Compuestos de acuerdo con la reivindicación 6, en los que dicho compuesto se selecciona del grupo que consiste en:





5 y



o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 10 8. Kit que comprende un compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 1 y las instrucciones para administrar dicho compuesto a un paciente que tiene una enfermedad hiperproliferativa.
9. Kit de la reivindicación 8, en el que dicha enfermedad hiperproliferativa es cáncer, siendo dicho cáncer preferentemente melanoma o leucemia mieloide aguda.
- 15 10. Kit de la reivindicación 9, que comprende además uno o más agentes anticancerosos, comprendiendo dicho agente anticanceroso preferiblemente un agente quimioterapéutico.