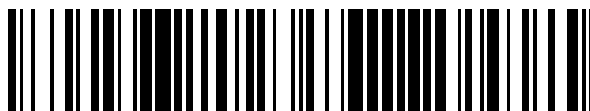


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 367**

51 Int. Cl.:

A61K 31/122 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.03.2011 PCT/US2011/027619**

87 Fecha y número de publicación internacional: **15.09.2011 WO11112635**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.03.2011 E 11709276 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.10.2017 EP 2544674**

54 Título: **Inhibidores de cinasa CDC7 y sus usos**

30 Prioridad:

08.03.2010 US 311741 P

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

28.03.2018

73 Titular/es:

**SLOAN KETTERING INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (100.0%)
Office of Industrial Affairs, 1275 York Avenue
New York, New York 10065, US**

72 Inventor/es:

**FRATTINI, MARK, G.;
DJABALLAH, HAKIM y
KELLY, THOMAS, J.**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 661 367 T3

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

DESCRIPCIÓN

Inhibidores de cinasa CDC7 y sus usos.

Antecedentes de la invención

5 Entender cómo los genomas de las eucariotas se duplican durante cada ciclo celular es un problema fundamental de la biología moderna y un aspecto crítico del problema más general de comprender los mecanismos que controlan la proliferación celular. La transformación de la fase G1 a S es un punto de decisión importante para la célula y está sujeta a controles elaborados cuyos mecanismos todavía no se entienden a nivel molecular. (Bell, S. P. y A. Dutta (2002) *Annu Rev Biochem* 71: 333-74; Dutta, A. y S. P. Bell (1997) *Annu Rev Cell Dev Biol* 13: 293-332; Jallepalli, P. V. and T. J. Kelly (1997) *Curr Opin Cell Biol* 9(3): 358-63; Kelly, T. J. y G. W. Brown (2000) *Annu Rev Biochem* 69: 829-80; Stillman, B. (1996) *Science* 274(5293):1659-64). La estabilidad del genoma depende de la operación precisa de "cambio de replicación" del ADN, así como también del acoplamiento correcto de la replicación de ADN a otros eventos en la célula. Ha quedado bastante claro que la alteración de cualquiera de estos mecanismos puede contribuir al cáncer. (Sherr, C. J. (1996). *Science* 274(5293): 1672-7).

15 Durante la última década, el trabajo en una serie de laboratorios ha conducido a un gran avance en nuestra comprensión de la replicación del ADN celular (Bell, S. P. y A. Dutta, *et al.*; Kelly, T. J. y G. W. Brown, *et al.*). El análisis de sistemas de modelos simples, particularmente de *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe* y *Xenopus laevis*, ha resultado en la identificación de proteínas que actúan en orígenes de replicación de ADN para iniciar la síntesis de ADN. Un avance significativo fue el descubrimiento de Stillman y Bell del complejo de reconocimiento de origen (ORC) de seis subunidades, que se une a orígenes específicos de replicación de ADN en *S. cerevisiae* e incorpora factores de inicio adicionales para formar el complejo de pre-replicación (pre-RC). El complejo ORC se conservado a través de la evolución de las eucariotas. (Chuang, R. Y., L. Chretien, *et al.* (2002) *J Biol Chem* 277(19): 16920-7; Gossen, M., D. T. Pak, *et al.* (1995) *Science* 270(5242): 1674-7; Moon, K. Y., D. Kong, *et al.* (1999) *Proc Natl Acad Sci EE. UU.* A 96(22): 12367-12372; Rowles, A., J. P. Chong, *et al.* (1996) *Cell* 87(2): 287-96; Vashee, S., P. Simancek, *et al.* (2001) *J Biol Chem* 276(28): 26666-73). Sabemos ahora que un conjunto común de proteínas de inicio se ensamblan en orígenes de replicación en todas las eucariotas y que las actividades de estas proteínas son reguladas por proteína cinasas específicas. No obstante, a pesar de este progreso, nuestra comprensión de los mecanismos bioquímicos de inicio de replicación del ADN eucariótico sigue siendo bastante superficial.

30 Los estudios genéticos en levaduras y los estudios bioquímicos en *Xenopus* han demostrado que el inicio de la replicación de ADN eucariótico tiene lugar en dos etapas. (Bell, S. P. y A. Dutta, *et al.*; Kelly, T. J. y G. W. Brown, *et al.*) En la primera etapa, que abarca desde la fase tardía M hasta la fase G1 del ciclo celular, los pre-RC se ensamblan en los orígenes de la replicación de ADN. Al comienzo de la fase S, los pre-RC se activan por la acción de las dos proteínas cinasas heterodiméricas, Cdc7-Dbf4 y cinasa dependiente de ciclina de fase S (S-CDK). Este evento marca la transición a la segunda etapa de inicio, durante la cual se desenrolla el origen y se incorporan proteínas adicionales para formar horquillas de replicación. La presencia de actividad de cinasa dependiente de ciclina (y quizás otros factores inhibidores) previene el ensamblaje de pre-RC durante la segunda etapa de la reacción de inicio. Este mecanismo constituye una "conmutación de replicación" que asegura que los orígenes de replicación del ADN promueven solamente una vez cada ciclo celular, conservando de este modo la integridad genómica.

40 Como se observó anteriormente, la activación del pre-RC requiere las actividades de Cdc7-Dbf4 y S-CDK. Ambas cinasas se activan en el límite G1/S cuando sus respectivas subunidades reguladoras se acumulan en niveles suficientes, y ambas parecen asociarse con el pre-RC. (Brown, G. W., P. V. Jallepalli, *et al.* (1997) *Proc. Natl. Acad. Sci., EE. UU.* 94: 6142-6147; Dowell, S. J., P. Romanowski, *et al.* (1994) *Science* 265(5176): 1243-6; Jallepalli, P. V. y T. J. Kelly; Jares, P. y J. J. Blow (2000) *Genes Dev* 14(12): 528-40; Johnston, L. H., H. Masai, *et al.* (1999) *Trends Cell Biol* 9(7): 249-52; Leatherwood, J., A. Lopez-Girona, *et al.* (1996) *Nature* 379(6563): 360-3; Walter, J. C. (2000) *J. Biol. Chem.* 275(50): 39773-8). Si bien se ha demostrado que la regulación de la actividad de S-CDK es bastante compleja con múltiples subunidades de ciclina que se conectan con múltiples subunidades de múltiple Cdk, la actividad de Cdc7 es estrictamente regulada por la expresión de la subunidad Dbf4, que está estrictamente regulada por el ciclo celular, en donde la expresión máxima ocurre en el límite G1/S. (Bell, S. P. y A. Dutta, *et al.*). Se ha demostrado que la actividad de Cdc7 es necesaria para el ingreso en la fase S del ciclo celular. Los estudios en levadura han demostrado que las células que carecen de esta actividad de cinasa pasan de la fase G1 a M sin una fase S interviniente, lo que produce la muerte celular (Bell, S. P. y A. Dutta, *et al.*; Kelly, T. J. y G. W. Brown, *et al.*), y se ha demostrado que las células madre embrionarias (ES) de ratones transgénicos acondicionados para Dbf4 exhiben el cese de la fase S con apoptosis resultante cuando se silencia la expresión de genes. (Yamashita, N., Kim, J-M, *et al.* (2005) *Genes to Cells* 10: 551-563). Los datos genéticos demuestran que el complejo de mantenimiento de minicromosomas de seis subunidades (MCM2-7), la supuesta actividad de helicasa para el desenrollamiento del origen y el inicio de la replicación del ADN (Bell, S. P. y A. Dutta, *et al.*; Kelly, T. J. y G. W. Brown, *et al.*), es una diana de regulación por la cinasa Cdc7-Dbf4, y la proteína Mcm2 es un excelente sustrato para la cinasa Cdc7:Dbf4 *in vitro*. (Sclafani, R. A. (2000) *J Cell Sci* 113(Pt 12): 2111-7). Se ha demostrado que las proteínas MCM y Cdc7 se expresan en forma excesiva en la mayoría de los tipos de cáncer, incluidos tumores sólidos y tumores malignos hematológicos. (Hess, G.F., Drong, R.F., *et al.* (1998) *Gene* 211 (1):133-40; Velculescu, V.E., Madden, S.L., *et al.*

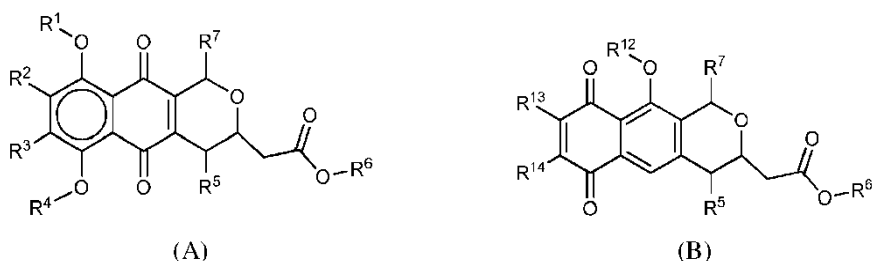
(1999) *Nature Genetics* 23: 387-88). Cabe destacar que recientemente se demostró que la expresión excesiva de Cdc7 en muestras de melanoma cutáneo se asoció con enfermedad de bajo riesgo y resistencia a la quimioterapia. (Nambiar, S., Mirmohammadsadegh, A., *et al.* (2007) *Carcinogenesis* 12: 2501-2510). Además, se demostró también la expresión excesiva de Cdc7 en carcinoma tiroideo papilar no diferenciado agresivo y en cáncer de cabeza y cuello agresivo positivos para el virus del papiloma humano (Fluge, O., Bruland, O., Akslen, L.A., *et al.* (2006) *Thyroid* 16 (2): 161-175; Slebos, R.J.C, Yi, Y., Ely, K., *et al.* (2006) *Clin Cancer Res* 12(3): 701-709). De hecho, se están desarrollando sistemas de ensayo sensibles en Europa y Estados Unidos para detectar la presencia de proteínas MCM en la orina de pacientes con malignidades genitourinarias, además de pacientes con cáncer de mama, y esto parece correlacionarse con una malignidad más agresiva. La actividad de Cdc7 también se conserva de la levadura al ser humano, convirtiéndola en un candidato como diana terapéutica. La interpretación lógica de estos datos es que Cdc7:Dbf4 es una auténtica diana terapéutica.

Compendio de la invención

La presente invención surge a partir de una apreciación de las funciones críticas de las proteínas cinasas tales como Cdc7, y del descubrimiento de que una clase conocida de compuestos, las benzoisocromanoquinonas (BIQ), tales como las granaticinas, inhiben la actividad de la proteína cinasa. Se descubrió que las granaticinas, en particular, inhiben la actividad de la cinasa Cdc en base a hits identificados en estudios de selección de alto rendimiento (HTS) de más de 300.000 compuestos por su capacidad de inhibir un heterodímero de una cinasa (Cdc7) y un activador (Dbf4) que fosforila residuos serina y treonina. Se descubrió también que las granaticinas pueden exhibir propiedades útiles para tratar trastornos proliferativos como el cáncer.

Las granaticinas son miembros de una clase de antibióticos aromáticos de *Streptomyces* conocidos como benzoisocromanoquinonas (BIQ; Ichinose *et al.*, *Actinomycetologica* (1998) 12: 99-109), que también incluye medermicina (también conocida como lactoquinomicina A) y actinorodina. Son de particular interés las modificaciones en C-10 mediante un enlace C-C o bien por glucosilación (de medermicina y granaticina) o por dimerización (en actinorodina) (véanse, p. ej., Hopwood, *Chem Rev* (1997) 97: 2465-2497; Floss *et al.*, *J Nat Prod.* (1986) 49:957-70, Toral-Barza *et al.*, *Mol. Cancer Ther.* (2007) 6:3028-3038; y Salaski *et al.*, *J. Med. Chem.* (2009) 23:2181-2184), o por modificación química o enzimática del 8-diol del grupo 3-metil-2-oxabicyclo[2.2.2]oct-5-eno-4,8-diol de granaticina A (p. ej., acoplamiento de un resto carbohidrato o azúcar), p. ej., para proporcionar compuestos tales como granaticina B. Las benzoisocromanoquinonas, granaticinas y productos naturales asociados se incorporan a los métodos de uso, composiciones farmacéuticas y kits que se describen en este documento.

En un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de la Fórmula (A) o (B):



o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, en donde:

cada caso de R¹ y R⁴ se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

cada caso de R² y R³ se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, carbonilo, sililo, sulfonilo, sulfonilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R² y R³ se unen para formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁵ es hidrógeno y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R⁶ se unen para formar un enlace directo;

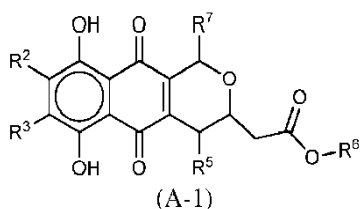
R⁷ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 R¹² es hidrógeno, carbonilo, sililo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; y

10 cada caso de R¹³ y R¹⁴ se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, carbonilo, sililo, sulfinilo, sulfonilo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R¹³ y R¹⁴ se unen para formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

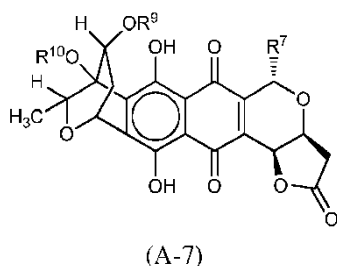
para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo.

En determinadas realizaciones, el compuesto es de la Fórmula (A-3):



o su sal farmacéuticamente aceptable.

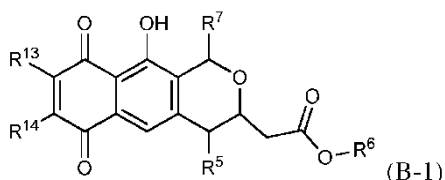
En determinadas realizaciones, el compuesto es de la Fórmula (A-7):



o su sal farmacéuticamente aceptable,

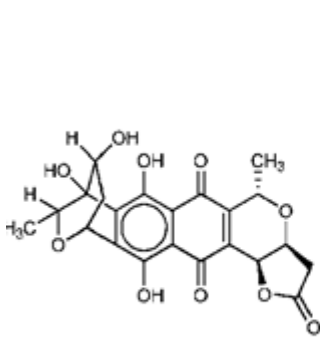
25 en donde cada caso de R⁹ y R¹⁰ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueniilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbonilo, sililo, sulfonilo y sulfinilo.

En determinadas realizaciones, el compuesto es de la Fórmula (B-1):

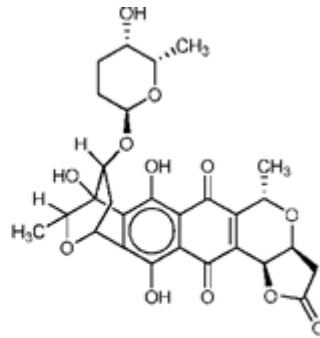


o su sal farmacéuticamente aceptable.

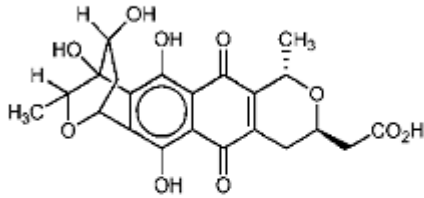
30 En determinadas realizaciones, el compuesto se selecciona del grupo que consiste en:



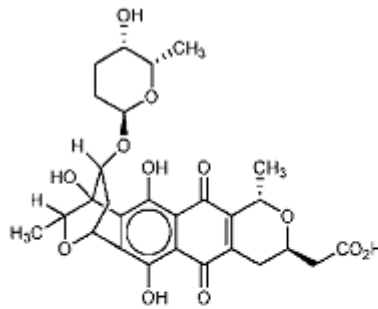
granaticina A (I),



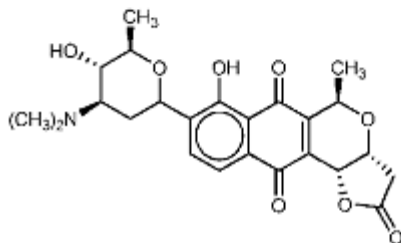
granaticina B (II),



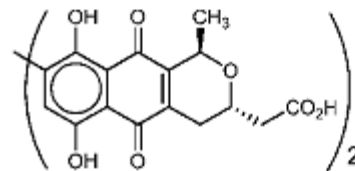
dihidrogranaticina A (III),



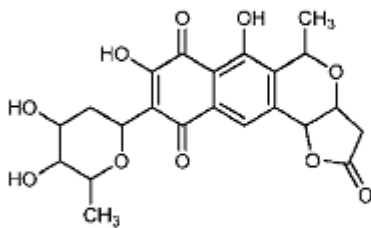
dihidrogranaticina B (IV),



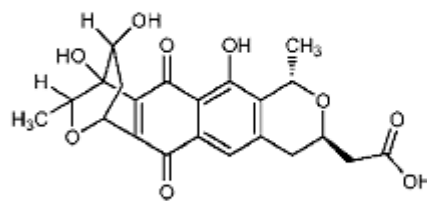
medermicina (V),



actinorodina (VI),



Derivado 1 (VII)



y Derivado 2 (VIII),

5 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

En determinadas realizaciones, el compuesto es un inhibidor de una proteína cinasa; y en donde la inhibición de una proteína cinasa es útil para el tratamiento o la prevención del trastorno proliferativo. En determinadas realizaciones, la proteína cinasa es cinasa Cdc7 o la subunidad reguladora Dbf4 de cinasa Cdc7, y en donde la inhibición de cinasa Cdc7 o de la subunidad reguladora Dbf4 de cinasa Cdc7 es útil para el tratamiento o la prevención del

10

trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste en cáncer, trastornos mieloproliferativos, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis,

proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, trastornos fibróticos, fibrosis pulmonar, artritis, artritis reumatoidea, glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica, restenosis, trastornos de proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos de proliferación de las células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, diabetes y degeneración muscular. En determinadas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer.

En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en óseo, de cerebro, del tejido conjuntivo, glándulas endocrinas, corteza suprarrenal, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, laringe hipofaringe, mesotelioma, músculo, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, uréter, vagina y vulva; cáncer de vejiga; cáncer de mama; cáncer de colon; cáncer de riñón; cáncer de hígado; cáncer de pulmón; cáncer de esófago; cáncer de vesícula biliar; cáncer de ovario; cáncer de páncreas; cáncer de estómago; cáncer cervicouterino; cáncer de tiroides; cáncer de próstata; carcinoma tiroideo papilar; malignidades genitourinarias; retinoblastoma; tumor de Wilms; síndrome mielodisplásico; neoplasia de células plasmáticas; síndromes paraneoplásicos; carcinoma de células renales; sarcoma de Ewing; tumores desmoplásicos de células redondas pequeñas; mesotelioma; cáncer de piel, en donde dicho cáncer de piel es carcinoma de células escamosas; cáncer hematológico [p. ej., cánceres hematopoyéticos de linaje linfóide, en donde dichos cánceres son leucemia, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfoblástica aguda, linfoma, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (p. ej., linfoma de células del manto (MCL), linfoma de células vellosas y linfoma de Burkitt; leucemia linfocítica crónica (CLL); cánceres hematopoyéticos de linaje mielóide, en donde dichos cánceres son mieloma múltiple, leucemia mielóide crónica (CML) y leucemia mielóide aguda (AML) (p. ej., leucemia megacarioblástica aguda (AMKL); síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica]; tumores de origen mesenquimal, en donde los tumores son fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, en donde dichos tumores son astrocitoma, neuroblastoma, glioma (p. ej., glioblastoma) y schwannomas; y otros tumores, en donde dichos tumores son melanoma, melanoma cutáneo, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa, queratocantoma, cáncer folicular tiroideo, sarcoma de Kaposi, cánceres de sitio primario desconocido; tumores sólidos, cánceres hematológicos y malignidades relacionadas con el SIDA.

En determinadas realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, cáncer cervicouterino, glioblastoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, cáncer de mama, mesotelioma, melanoma, carcinoma tiroideo, sarcoma de Ewing o un tumor sólido.

En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación genética. En determinadas realizaciones, la mutación genética comprende una mutación de RAS, una mutación de EGFR, una mutación de KRAS, una mutación de p53, una mutación de BRAF, una mutación de EVI1, una mutación de Flt-3, una mutación de WT-1, una mutación de ciclina D, una mutación de PTEN, una mutación de cinasa ABL o una anomalía cromosómica.

En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer resistente a múltiples fármacos (MDR).

En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer recurrente y/o refractario.

En determinadas realizaciones, el método además comprende administrar por lo menos una otra terapia o agente terapéutico. En determinadas realizaciones, el método además comprende administrar radiación.

También se dan a conocer una composición farmacéutica y kits útiles en cualquiera de los métodos.

Los detalles de una o más realizaciones de la invención se exponen en las Figuras adjuntas y en la Descripción detallada. Otras características, objetos y ventajas de la invención serán obvios a partir de la descripción y de las reivindicaciones.

Definiciones

Los compuestos útiles en la presente invención incluyen inhibidores de cinasa Cdc7 y/o Dbf4. Las definiciones de grupos funcionales específicos y términos químicos se describen en más detalle a continuación. Los elementos químicos se identifican de acuerdo con la Tabla Periódica de los Elementos, versión CAS, Handbook of Chemistry and Physics, 75ª Ed., portada interna, y los grupos funcionales específicos en general se definen como se describe en dicha bibliografía. A su vez, los principios generales de química orgánica, además de restos funcionales específicos y reactividad, se describen en Organic Chemistry, Thomas Sorrell, University Science Books, Sausalito, 1999; Smith and March March's Advanced Organic Chemistry, 5ª Edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, 2001; Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers, Inc., Nueva York, 1989; y Carruthers, Some Modern Methods of Organic Synthesis, 3ª Edición, Cambridge University Press, Cambridge, 1987.

Los compuestos descritos en este documento pueden comprender uno o más centros asimétricos, y por lo tanto pueden existir en diversas formas isométricas, p. ej., enantiómeros y/o diastereómeros. Por ejemplo, los compuestos descritos en este documento pueden adoptar la forma de un enantiómero, diastereómero o isómero geométrico individual, o pueden adoptar la forma de una mezcla de estereoisómeros, incluidas mezclas racémicas y mezclas enriquecidas en uno o más estereoisómeros. Los isómeros se pueden aislar de mezclas a través de métodos conocidos por los expertos en la técnica, incluidas cromatografía quiral de líquidos de alta presión (HPLC) y la

formación y cristalización de sales quirales; o se pueden preparar isómeros preferidos por síntesis asimétricas. Véanse, por ejemplo, Jacques *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); y Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972). La invención abarca también los compuestos como isómeros individuales prácticamente libres de otros isómeros, y alternativamente, como mezclas de distintos isómeros.

Cuando se enumera un intervalo de valores, se pretende abarcar cada valor y sub-intervalo dentro del intervalo. Por ejemplo, "alquilo C₁₋₆" pretende abarcar alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₁₋₆, C₁₋₅, C₁₋₄, C₁₋₃, C₁₋₂, C₂₋₆, C₂₋₅, C₂₋₄, C₂₋₃, C₃₋₆, C₃₋₅, C₃₋₄, C₄₋₆, C₄₋₅ y C₅₋₆.

10 Tal como se emplea en la presente memoria, "alquilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado saturado de cadena lineal o ramificado que tiene 1 a 10 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene entre 1 y 9 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 8 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 7 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 5 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 a 2 átomos de carbono ("alquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 1 átomo de carbono ("alquilo C₁"). En algunas realizaciones, un grupo alquilo tiene 2 a 6 átomos de carbono ("alquilo C₂₋₆"). Los ejemplos de grupos alquilo C₁₋₆ incluyen metilo (C₁), etilo (C₂), n-propilo (C₃), isopropilo (C₃), n-butilo (C₄), terc-butilo (C₄), sec-butilo (C₄), iso-butilo (C₄), n-pentilo (C₅), 3-pentano (C₅), amilo (C₅), neopentilo (C₅), 3-metil-2-butano (C₅), amilo terciario (C₅) y n-hexilo (C₆). Los ejemplos adicionales de grupos alquilo incluyen n-heptilo (C₇), n-octilo (C₈) y similares. A menos que se indique otra cosa, cada caso de un grupo alquilo está, en forma independiente, insustituido (un "alquilo insustituido") o sustituido (un "alquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ insustituido (p. ej., -CH₃). En determinadas realizaciones, el grupo alquilo es un alquilo C₁₋₁₀ sustituido.

"Perhaloalquilo" es un grupo alquilo sustituido como se define en este documento, en donde todos los átomos de hidrógeno se reemplazan en forma independiente con un halógeno, p. ej., fluoro, bromo, cloro o yodo. En algunas realizaciones, el resto alquilo tiene 1 a 8 átomos de carbono ("perhaloalquilo C₁₋₈"). En algunas realizaciones, el resto alquilo tiene 1 a 6 átomos de carbono ("perhaloalquilo C₁₋₆"). En algunas realizaciones, el resto alquilo tiene 1 a 4 átomos de carbono ("perhaloalquilo C₁₋₄"). En algunas realizaciones, el resto alquilo tiene 1 a 3 átomos de carbono ("perhaloalquilo C₁₋₃"). En algunas realizaciones, el resto alquilo tiene 1 a 2 átomos de carbono ("perhaloalquilo C₁₋₂"). En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con fluoro. En algunas realizaciones, todos los átomos de hidrógeno se reemplazan con cloro. Los ejemplos de grupos perhaloalquilo incluyen -CF₃, -CF₂CF₃, -CF₂CF₂CF₃, -CCl₃, -CFCl₂, -CF₂Cl, y similares.

35 Tal como se emplea en la presente memoria, "alqueno" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono y uno o más dobles enlaces carbono-carbono ("alqueno C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene 2 a 9 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene 2 a 8 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene 2 a 7 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene 2 a 6 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene 2 a 5 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene 2 a 4 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene 2 a 3 átomos de carbono ("alqueno C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alqueno tiene 2 átomos de carbono ("alqueno C₂"). Uno o más de los dobles enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butenilo) o terminales (como en 1-butenilo). Los ejemplos de grupos alqueno C₂₋₄ incluyen etenilo (C₂), 1-propenilo (C₃), 2-propenilo (C₃), 1-butenilo (C₄), 2-butenilo (C₄), butadienilo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos alqueno C₂₋₆ incluyen los grupos alqueno C₂₋₄ anteriormente mencionados, además de pentenilo (C₅), pentadienilo (C₅), hexenilo (C₆) y similares. Los ejemplos adicionales de alqueno incluyen heptenilo (C₇), octenilo (C₈), octatrienilo (C₈) y similares. A menos que se indique otra cosa, cada caso de un grupo alqueno está, en forma independiente, insustituido (un "alqueno insustituido") o sustituido (un "alqueno sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo alqueno es un alqueno C₂₋₁₀ insustituido. En determinadas realizaciones, el grupo alqueno es un alqueno C₂₋₁₀ sustituido.

Tal como se emplea en este documento, "alquino" hace referencia a un radical de un grupo hidrocarbonado de cadena lineal o ramificado que tiene entre 2 y 10 átomos de carbono y uno o más triples enlaces carbono-carbono ("alquino C₂₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo alquino tiene 2 a 9 átomos de carbono ("alquino C₂₋₉"). En algunas realizaciones, un grupo alquino tiene 2 a 8 átomos de carbono ("alquino C₂₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo alquino tiene 2 a 7 átomos de carbono ("alquino C₂₋₇"). En algunas realizaciones, un grupo alquino tiene 2 a 6 átomos de carbono ("alquino C₂₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo alquino tiene 2 a 5 átomos de carbono ("alquino C₂₋₅"). En algunas realizaciones, un grupo alquino tiene 2 a 4 átomos de carbono ("alquino C₂₋₄"). En algunas realizaciones, un grupo alquino tiene 2 a 3 átomos de carbono ("alquino C₂₋₃"). En algunas realizaciones, un grupo alquino tiene 2 átomos de carbono ("alquino C₂"). Uno o más de los triples enlaces carbono-carbono pueden ser internos (tal como en 2-butinilo) o terminales (como en 1-butinilo). Los ejemplos de

grupos alquínulo C₂₋₄ incluyen, aunque sin limitarse a ello, etínulo (C₂), 1-propínulo (C₃), 2-propínulo (C₃), 1-butínulo (C₄), 2-butínulo (C₄) y similares. Los ejemplos de grupos alquénulo C₂₋₆ incluyen los grupos alquínulo C₂₋₄ precedentemente mencionados, además de pentínulo (C₅), hexínulo (C₆) y similares. Los ejemplos adicionales de alquínulo incluyen heptínulo (C₇), octínulo (C₈) y similares. A menos que se indique otra cosa, cada caso de un grupo alquínulo está, en forma independiente, insustituído (un "alquínulo insustituído") o sustituido (un "alquínulo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo alquínulo es un alquínulo C₂₋₁₀ insustituído. En determinadas realizaciones, el grupo alquínulo es un alquínulo C₂₋₁₀ sustituido.

Tal como se emplea en la presente memoria, "carbociclilo" se refiere a un radical de un grupo hidrocarbonado no aromático que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono del anillo ("carbociclilo C₃₋₁₀") y cero heteroátomos en el sistema de anillos no aromático. En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene entre 3 y 8 átomos de carbono del anillo ("carbociclilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene entre 3 y 6 átomos de carbono del anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene entre 3 y 6 átomos de carbono del anillo ("carbociclilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo carbociclilo tiene entre 5 y 10 átomos de carbono del anillo ("carbociclilo C₅₋₁₀"). Los grupos carbociclilo C₃₋₆ ilustrativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, ciclopropilo (C₃), ciclopropenilo (C₃), ciclobutilo (C₄), ciclobutenilo (C₄), ciclopentilo (C₅), ciclopentenilo (C₅), ciclohexilo (C₆), ciclohexenilo (C₆), ciclohexadienilo (C₆) y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₈ ilustrativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, los grupos carbociclilo C₃₋₆ antes mencionados, además de cicloheptilo (C₇), cicloheptenilo (C₇), cicloheptadienilo (C₇), cicloheptatrienilo (C₇), ciclooctilo (C₈), ciclooctenilo (C₈), biciclo[2.2.1]heptanilo (C₇), biciclo[2.2.2]octanilo (C₈) y similares. Los grupos carbociclilo C₃₋₁₀ ilustrativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, los grupos carbociclilo C₃₋₈ anteriormente mencionados, además de ciclononilo (C₉), ciclononenilo (C₉), ciclodecilo (C₁₀), ciclodecenilo (C₁₀), octahidro-1*H*-indenilo (C₉), decahidronaftalenilo (C₁₀), espiro[4.5]decanilo (C₁₀) y similares. Como ilustran los ejemplos anteriores, en determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es o bien monocíclico ("carbociclilo monocíclico") o policíclico (p. ej., que contiene un sistema de anillo condensado, en puente o espiro tal como un sistema bicíclico ("carbociclilo bicíclico") o sistema tricíclico ("carbociclilo tricíclico")) y puede estar saturado o contener uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono. "Carbociclilo" también incluye sistemas de anillos en donde el anillo carbociclilo, como se definió anteriormente, se condensa con uno o más grupos arilo o heteroarilo en donde el punto de sujeción está en el anillo carbociclilo, y en dichos casos, el número de carbonos sigue designando el número de carbonos en el sistema de anillos carbocíclicos. A menos que se indique otra cosa, cada caso de un grupo carbociclilo está, en forma independiente, insustituído (un "carbociclilo insustituído") o sustituido (un "carbociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C₃₋₁₀ insustituído. En determinadas realizaciones, el grupo carbociclilo es un carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido.

En algunas realizaciones, "cicloalquilo" es un grupo carbociclilo monocíclico, saturado que tiene entre 3 y 10 átomos de carbono del anillo ("cicloalquilo C₃₋₁₀"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 8 átomos de carbono del anillo ("cicloalquilo C₃₋₈"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene entre 3 y 6 átomos de carbono del anillo ("cicloalquilo C₃₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene entre 5 y 6 átomos de carbono del anillo ("cicloalquilo C₅₋₆"). En algunas realizaciones, un grupo cicloalquilo tiene entre 5 y 10 átomos de carbono del anillo ("cicloalquilo C₅₋₁₀"). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₅₋₆ incluyen ciclopentilo (C₅) y ciclohexilo (C₅). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₆ incluyen los grupos cicloalquilo C₅₋₆ antes mencionados, además de ciclopropilo (C₃) y ciclobutilo (C₄). Los ejemplos de grupos cicloalquilo C₃₋₈ incluyen los grupos cicloalquilo C₃₋₆ antes mencionados, además de cicloheptilo (C₇) y ciclo-octilo (C₈). A menos que se indique otra cosa, cada caso de un grupo cicloalquilo está, en forma independiente, insustituído (un "cicloalquilo insustituído") o sustituido (un "cicloalquilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₁₀ insustituído. En determinadas realizaciones, el grupo cicloalquilo es un cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido.

Tal como se emplea en la presente memoria, "heterociclilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos no aromático de 3 a 14 miembros que tienen átomos de carbono del anillo y 1 a 4 heteroátomos del anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona en forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 3-14 miembros"). En grupos heterociclilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de sujeción puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, según lo permita la valencia. Un grupo heterociclilo puede o bien ser monocíclico ("heterociclilo monocíclico") o policíclico (p. ej., un sistema de anillos condensado, puente o espiro, tal como un sistema bicíclico ("heterociclilo bicíclico") o sistema tricíclico ("heterociclilo tricíclico")), y puede ser saturado o puede contener uno o más dobles o triples enlaces carbono-carbono. Los sistemas de anillos policíclicos de heterociclilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heterociclilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, como se definió anteriormente, se condensa con uno o más grupos carbociclilo en donde el punto de sujeción está o bien en el anillo carbociclilo o heterociclilo, o sistemas de anillos en los que el anillo heterociclilo, como se definió anteriormente, está condensado con uno o más grupos arilo o heteroarilo, en donde el punto de sujeción está en el anillo heterociclilo, y en dichos casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos heterociclilo. A menos que se indique otra cosa, cada caso de heterociclilo está en forma independiente insustituído (un "heterociclilo insustituído") o sustituido (un "heterociclilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3-14 miembros insustituído. En determinadas realizaciones, el grupo heterociclilo es un heterociclilo de 3-14 miembros sustituido.

En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromático de 5-10 miembros que tiene átomos de carbono en el anillo y 1-4 heteroátomos en el anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona en forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y 1-4 heteroátomos del anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona en forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heterociclilo es un sistema de anillos no aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y 1-4 heteroátomos del anillo, en donde cada heteroátomo se selecciona en forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heterociclilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-3 heteroátomos del anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene 1-2 heteroátomos del anillo seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heterociclilo de 5-6 miembros tiene un 1 heteroátomo del anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre.

Los grupos heterociclilo de 3 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azirdinilo, oxiranilo, tiorenilo. Los grupos heterociclilo de 4 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, azetidino, oxetanilo y tienilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, entre otros, tetrahidrofuranilo, dihidrofuranilo, tetrahidrotiofenilo, dihidrotiofenilo, pirrolidinilo, dihidropirrolilo y pirrolil-2,5-diona. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, dioxolanilo, oxatolanilo y ditolanilo. Los grupos heterociclilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 3 heteroátomos incluyen, sin limitación, triazolínilo, oxadiazolínilo y tiadiazolínilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, sin limitación, piperidinilo, tetrahidropiranilo, dihidropiridinilo y tianilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, sin limitación, piperazinilo, morfolinilo, ditianilo, dioxanilo. Los grupos heterociclilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, entre otros, triazinanilo. Los grupos heterociclilo de 7 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, entre otros, azepanilo, oxepanilo y tiepanilo. Los grupos heterociclilo de 8 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, entre otros, azocanilo, oxecanilo y tiocanilo. Los grupos heterociclilo bicíclicos ilustrativos incluyen, sin limitación, indolinilo, isoindolinilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotienilo, tetrahidrobenzotienilo, tetrahidrobenzofuranilo, tetrahidroindolilo, tetrahidroquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, decahidroquinolinilo, decahidroisoquinolinilo, octahidrocromenilo, octahidroisocromenilo, decahidronaftiridinilo, decahidro-1,8-naftiridinilo, octahidropirrollo[3,2-b]pirrol, indolinilo, ftalimidilo, naftalimidilo, cromanilo, cromenilo, 1H-benzo[e][1,4]diazepinilo, 1,4,5,7-tetrahidropirano[3,4-b]pirrolilo, 5,6-dihidro-4H-furo[3,2-b]pirrolilo, 6,7-dihidro-5H-furo[3,2-b]piranilo, 5,7-dihidro-4H-tieno[2,3-c]piranilo, 2,3-dihidro-1H-pirrollo[2,3-b]piridinilo, 2,3-dihidrofuro[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirrollo-[2,3-b]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrofuro[3,2-c]piridinilo, 4,5,6,7-tetrahidrotieno[3,2-b]piridinilo, 1,2,3,4-tetrahidro-1,6-naftiridinilo y similares.

Tal como se emplea en la presente memoria, "arilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico o tricíclico) $4n+2$ aromático (p. ej., que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una ordenación cíclica) que tiene 6-14 átomos de carbono del anillo y cero heteroátomos provistos en el sistema de anillos aromáticos ("arilo C_{6-14} "). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 6 átomos de carbono del anillo ("arilo C_6 "; p. ej., fenilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 10 átomos de carbono del anillo ("arilo C_{10} "; p. ej., naftilo tal como 1-naftilo y 2-naftilo). En algunas realizaciones, un grupo arilo tiene 14 átomos de carbono del anillo ("arilo C_{14} "; p. ej., antracilo). "Arilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo del arilo, como se definió anteriormente, se condensa con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo, en donde el radical o el punto de sujeción está en el anillo del arilo, y en tales casos, el número de átomos de carbono sigue designando el número de átomos de carbono en el sistema de anillos del arilo. A menos que se indique otra cosa, cada caso de un grupo arilo está en forma independiente insustituido (un "arilo insustituido") o sustituido (un "arilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C_{6-14} insustituido. En determinadas realizaciones, el grupo arilo es un arilo C_{6-14} sustituido.

"Aralquilo" es un subconjunto de "alquilo" y hace referencia a un grupo alquilo definido en este documento sustituido con un grupo arilo, como se define aquí, en donde el punto de sujeción está en el resto alquilo.

Tal como se emplea en la presente memoria, "heteroarilo" se refiere a un radical de un sistema de anillos aromático de 5-14 miembros monocíclico o policíclico (p. ej., bicíclico o tricíclico) $4n+2$ (p. ej., que tiene 6, 10 o 14 electrones π compartidos en una ordenación cíclica) que tiene átomos de carbono del anillo y 1-4 heteroátomos del anillo provistos en el sistema de anillos aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona en forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-14 miembros"). En los grupos heteroarilo que contienen uno o más átomos de nitrógeno, el punto de sujeción puede ser un átomo de carbono o nitrógeno, en la medida que la valencia lo permita. Los sistemas de anillos policíclicos de heteroarilo pueden incluir uno o más heteroátomos en uno o ambos anillos. "Heteroarilo" incluye sistemas de anillos en los que el anillo del heteroarilo, como se definió anteriormente, se condensa con uno o más grupos carbociclilo o heterociclilo en donde el punto de sujeción está en el anillo heteroarilo, y en dichos casos, el número de miembros del anillo sigue designando el número de miembros del anillo en el sistema de anillos del heteroarilo. "Heteroarilo" también incluye sistemas de anillos en los que el anillo del heteroarilo, como se definió anteriormente, se condensa con uno o más grupos arilo en donde el punto de sujeción está o bien en el anillo arilo o heteroarilo, y en dichos casos, el número de miembros del anillo designa el número de miembros del anillo en el sistema de anillos policíclico (arilo/heteroarilo) condensado. En los grupos

heteroarilo policíclicos en los que un anillo no contiene un heteroátomo (p. ej., indolilo, quinolinilo, carbazolilo y similares), el punto de sujeción puede ser o bien el anillo, es decir, o bien el anillo porta un heteroátomo (p. ej., 2-indolilo) o el anillo no contiene un heteroátomo (p. ej., 5-indolilo).

5 En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos de 5-10 miembros aromático que tiene átomos de carbono del anillo y heteroátomos de 1-4 anillos provistos en el sistema de anillos aromáticos, en donde cada heteroátomo se selecciona en forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-10 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromático de 5-8 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y heteroátomos de 1-4 anillos provistos en el sistema de anillos aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona en forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-8 miembros"). En algunas realizaciones, un grupo heteroarilo es un sistema de anillos aromático de 5-6 miembros que tiene átomos de carbono del anillo y heteroátomos de 1-4 anillos provistos en el sistema de anillos aromático, en donde cada heteroátomo se selecciona en forma independiente entre nitrógeno, oxígeno y azufre ("heteroarilo de 5-6 miembros"). En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene heteroátomos de 1-3 anillos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene heteroátomos de 1-2 anillos seleccionados entre nitrógeno, oxígeno y azufre. En algunas realizaciones, el heteroarilo de 5-6 miembros tiene un heteroátomo de 1 anillo seleccionado entre nitrógeno, oxígeno y azufre. A menos que se indique otra cosa, cada caso de un grupo heteroarilo está, en forma independiente, insustituido (un "heteroarilo insustituido") o sustituido (un "heteroarilo sustituido") con uno o más sustituyentes. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-14 miembros insustituido. En determinadas realizaciones, el grupo heteroarilo es un heteroarilo de 5-14 miembros sustituido.

Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, entre otros, pirrolilo, furanilo y tiofenilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, entre otros, imidazolilo, pirazolilo, oxazolilo, isoxazolilo, tiazolilo e isotiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 3 heteroátomos incluyen, entre otros, triazolilo, oxadiazolilo y tiadiazolilo. Los grupos heteroarilo de 5 miembros ilustrativos que contienen 4 heteroátomos incluyen, entre otros, tetrazolilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, entre otros, piridinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 2 heteroátomos incluyen, entre otros, piridazinilo, pirimidinilo y pirazinilo. Los grupos heteroarilo de 6 miembros ilustrativos que contienen 3 o 4 heteroátomos incluyen, entre otros, triazinilo y tetrazinilo, respectivamente. Los grupos heteroarilo de 7 miembros ilustrativos que contienen 1 heteroátomo incluyen, entre otros, azepinilo, oxepinilo y tiepinilo. Los grupos heteroarilo 5,6-bicíclicos ilustrativos incluyen, entre otros, indolilo, isoindolilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, isobenzotiofenilo, benzofuranilo, benzoisofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, bencisoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzisotiazolilo, benztiadiazolilo, indolizínilo y purinilo. Los grupos heteroarilo 6,6-bicíclicos ilustrativos incluyen, entre otros, naftiridinilo, pteridinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, cinnolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo y quinazolinilo. Los grupos heteroarilo tricíclicos ilustrativos incluyen, entre otros, fenantridinilo, dibenzofuranilo, carbazolilo, acridinilo, fenotiazinilo, fenoxazinilo y fenazinilo.

"Heteroaralquilo" es un subconjunto de "alquilo" y se refiere a un grupo alquilo, como se define en este documento, sustituido con un grupo heteroarilo, como se define en este documento, en donde el punto de sujeción está en el resto alquilo.

40 Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "parcialmente insaturado" se refiere a un resto del anillo que incluye por lo menos un doble o triple enlace. La expresión "parcialmente insaturado" pretende abarcar anillos que tienen múltiples sitios de insaturación, pero no pretende incluir grupos aromáticos (p. ej., restos arilo o heteroarilo) como se define en este documento.

45 Tal como se emplea en la presente memoria, un "enlace directo" se refiere a la sujeción directa de un grupo mediante un enlace sencillo.

Los grupos alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo, como se definen en este documento, están opcionalmente sustituidos (p. ej., un grupo alquilo "sustituido" o "insustituido", alqueno "sustituido" o "insustituido", alquino "sustituido" o "insustituido", carbociclilo "sustituido" o "insustituido", heterociclilo "sustituido" o "insustituido", arilo "sustituido" o "insustituido" o heteroarilo "sustituido" o "insustituido"). En general, el término "sustituido", o bien precedido por el término "opcionalmente" o no, significa que por lo menos un hidrógeno presente en un grupo (p. ej., un átomo de carbono o nitrógeno) se reemplaza con un sustituyente permisible, p. ej., un sustituyente que tras la sustitución resulta en un compuesto estable, p. ej., un compuesto que no se somete espontáneamente a la transformación tal como por reordenación, ciclización, eliminación u otra reacción. A menos que se indique otra cosa, un grupo "sustituido" tiene un sustituyente en una o más posiciones sustituibles del grupo, y cuando más de una posición en una estructura determinada se sustituye, el sustituyente es o bien igual o distinto en cada posición. Se contempla que el término "sustituido" incluye la sustitución con todos los sustituyentes permisibles de compuestos orgánicos, cualquiera de los sustituyentes descritos en este documento que resulta en la formación de un compuesto estable. La presente invención contempla todas y cada una de dichas combinaciones con el fin de arribar a un compuesto estable. Para los fines de la presente invención, los heteroátomos tales como nitrógeno pueden tener sustituyentes hidrógeno y/o cualquier sustituyente adecuado descrito en este documento que satisfaga las valencias de los heteroátomos y resulte en la formación de un resto estable.

Los sustituyentes de átomos de carbono ilustrativos incluyen, entre otros, halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{aa}, -ON(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₂, -N(R^{bb})₃⁺X⁻, -N(OR^{cc})R^{bb}, -SH, -SR^{aa}, -SSR^{cc}, -C(=O)R^{aa}, -CO₂H, -CHO, -C(OR^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -OC(=O)R^{aa}, -OCO₂R^{aa}, -C(=O)N(R^{bb})₂, -OC(=O)N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=O)R^{aa}, -NR^{bb}CO₂R^{aa}, -NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})₂, -C(=NR^{bb})R^{aa}, -C(=NR^{bb})OR^{aa}, -OC(=NR^{bb})R^{aa}, -OC(=NR^{bb})OR^{aa}, -C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -OC(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})₂, -C(=O)NR^{bb}SO₂R^{aa}, -NR^{bb}SO₂R^{aa}, -SO₂N(R^{bb})₂, -SO₂R^{aa}, -SO₂OR^{aa}, -OSO₂R^{aa}, -S(=O)R^{aa}, -OS(=O)R^{aa}, -Si(R^{aa})₃, -OSi(R^{aa})₃, -C(=S)N(R^{bb})₂, -C(=O)SR^{aa}, -C(=S)SR^{aa}, -SC(=S)SR^{aa}, -SC(=O)SR^{aa}, -OC(=O)SR^{aa}, -SC(=O)OR^{aa}, -SC(=O)R^{aa}, -P(=O)₂R^{aa}, -OP(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(R^{aa})₂, -OP(=O)(OR^{cc})₂, -P(=O)₂N(R^{bb})₂, -OP(=O)₂N(R^{bb})₂, -P(=O)(NR^{bb})₂, -OP(=O)(NR^{bb})₂, -NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})₂, -NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})₂, -P(R^{cc})₂, -P(R^{cc})₃, -OP(R^{cc})₂, -OP(R^{cc})₃, -B(R^{aa})₂, -B(OR^{cc})₂, -BR^{aa}(OR^{cc}), alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₄, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄, y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye en forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

o dos hidrógenos geminales en un átomo de carbono se reemplazan con el grupo =O, =S, =NN(R^{bb})₂, =NNR^{bb}C(=O)R^{aa}, =NNR^{bb}C(=O)OR^{aa}, =NNR^{bb}S(=O)₂R^{aa}, =NR^{bb}, o =NOR^{cc};

15 cada caso de R^{aa} se selecciona, en forma independiente, entre alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{aa} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo del heteroarilo de 5-14 miembros en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye en forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

20 cada caso de R^{bb} se selecciona, en forma independiente, entre hidrógeno, -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -CN, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{bb} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo del heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye en forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

30 cada caso de R^{cc} se selecciona, en forma independiente, entre hidrógeno, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alqueno C₂₋₁₀, alquino C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo del heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye en forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd};

35 cada caso de R^{dd} se selecciona en forma independiente entre halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -OR^{ee}, -ON(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₂, -N(R^{ff})₃⁺X⁻, -N(OR^{ee})R^{ff}, -SH, -SR^{ee}, -SSR^{ee}, -C(=O)R^{ee}, -CO₂H, -CO₂R^{ee}, -OC(=O)R^{ee}, -OCO₂R^{ee}, -C(=O)N(R^{ff})₂, -OC(=O)N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=O)R^{ee}, -NR^{ff}CO₂R^{ee}, -NR^{ff}C(=O)N(R^{ff})₂, -C(=NR^{ff})OR^{ee}, -OC(=NR^{ff})R^{ee}, -OC(=NR^{ff})OR^{ee}, -C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -OC(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}C(=NR^{ff})N(R^{ff})₂, -NR^{ff}SO₂R^{ee}, -SO₂N(R^{ff})₂, -SO₂R^{ee}, -SO₂OR^{ee}, -OSO₂R^{ee}, -S(=O)R^{ee}, -Si(R^{ee})₃, -OSi(R^{ee})₃, -C(=S)N(R^{ff})₂, -C(=O)SR^{ee}, -C(=S)SR^{ee}, -SC(=S)SR^{ee}, -P(=O)₂R^{ee}, -P(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(R^{ee})₂, -OP(=O)(OR^{ee})₂, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀, heteroarilo de 5-10 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye en forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg} o dos sustituyentes R^{dd} geminales se pueden unir para formar =O o =S;

40 cada caso de R^{ee} se selecciona, en forma independiente, entre alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, arilo C₆₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros y heteroarilo de 3-10 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye en forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg};

45 cada caso de R^{ff} se selecciona, en forma independiente, entre hidrógeno, alquilo C₁₋₆, perhaloalquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-10 miembros, arilo C₆₋₁₀ y heteroarilo de 5-10 miembros, o dos grupos R^{ff} se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o anillo del heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alqueno, alquino, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye en forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{gg}; y

50 cada caso de R^{gg} es en forma independiente halógeno, -CN, -NO₂, -N₃, -SO₂H, -SO₃H, -OH, -O-alquilo C₁₋₆, -ON(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₂, -N(alquilo C₁₋₆)₃⁺X⁻, -NH(alquilo C₁₋₆)₂⁺X⁻, -NH₂(alquilo C₁₋₆)⁺X⁻, -NH₃⁺X⁻, -N(O-alquilo C₁₋₆)(alquilo C₁₋₆), -N(OH)(alquilo C₁₋₆), -NH(OH), -SH, -S-alquilo C₁₋₆, -SS(alquilo C₁₋₆), -C(=O)(alquilo C₁₋₆), -CO₂H, -CO₂(alquilo C₁₋₆), -OC(=O)(alquilo C₁₋₆), -OCO₂(alquilo C₁₋₆), -C(=O)NH₂, -C(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)(alquilo C₁₋₆), -N(alquilo C₁₋₆)C(=O)(alquilo C₁₋₆), -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=O)NH(alquilo C₁₋₆), -NHC(=O)NH₂, -C(=NH)O(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)(alquilo C₁₋₆), -OC(=NH)O-alquilo C₁₋₆, -C(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -C(=NH)NH(alquilo C₁₋₆), -C(=NH)NH₂, -OC(=NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -OC(NH)NH(alquilo C₁₋₆), -OC(NH)NH₂, -NHC(NH)N(alquilo C₁₋₆)₂, -NHC(=NH)NH₂, -NHCO₂(alquilo C₁₋₆), -SO₂N(alquilo C₁₋₆)₂, -SO₂NH(alquilo C₁₋₆), -SO₂NH₂, -SO₂-alquilo C₁₋₆, -SO₂O-alquilo C₁₋₆, -OSO₂-alquilo C₁₋₆, -SOC-alquilo C₁₋₆, -Si(alquilo C₁₋₆)₃, -OSi(alquilo C₁₋₆)₃, -C(=S)N(alquilo C₁₋₆)₂, C(=S)NH(alquilo C₁₋₆), C(=S)NH₂,

$-C(=O)S(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-C(=S)S\text{-alquilo } C_{1-6}$, $-SC(=S)S\text{-alquilo } C_{1-6}$, $-P(=O)_2(\text{alquilo } C_{1-6})$, $-P(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-OP(=O)(\text{alquilo } C_{1-6})_2$, $-OP(=O)(O\text{-alquilo } C_{1-6})_2$, $\text{alquilo } C_{1-6}$, $\text{perhaloalquilo } C_{1-6}$, $\text{alqueno } C_{2-6}$, $\text{alquino } C_{2-6}$, $\text{carbociclo } C_{3-10}$, $\text{arilo } C_{6-10}$, $\text{heterociclo de 3-10 miembros}$, $\text{heteroarilo de 5-10 miembros}$; o dos sustituyentes R^{99} germinales se pueden unir para formar $=O$ o $=S$;

5 en donde X^- es un contraión.

Tal como se emplea en la presente memoria el término "hidroxilo" o "hidroxi" se refiere al grupo $-OH$. La expresión "hidroxilo sustituido" se refiere a un grupo hidroxilo en el que el átomo de oxígeno unido directamente a la molécula original se sustituye con un grupo distinto de hidrógeno, e incluye grupos entre otros, $-OR^{aa}$, $-ON(R^{bb})_2$, $-OC(=O)SR^{aa}$, $-OC(=O)R^{aa}$, $-OCO_2R^{aa}$, $-OC(=O)N(R^{bb})_2$, $-OC(=NR^{bb})R^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-OC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-OS(=O)R^{aa}$, $-OSO_2R^{aa}$, $-OSi(R^{aa})_3$, $-OP(R^{cc})_2$, $-OP(R^{cc})_3$, $-OP(=O)_2R^{aa}$, $-OP(=O)(R^{aa})_2$, $-OP(=O)(OR^{cc})_2$, $-OP(=O)_2N(R^{bb})_2$ y $-OP(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa} , R^{bb} y R^{cc} son como se definen en este documento.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "tiol" o "tio" se refiere al grupo $-SH$. El término "tiol sustituido" o "tio sustituido" por extensión, se refiere a un grupo tiol en donde el átomo de azufre unido directamente a la molécula original se sustituye con un grupo distinto de hidrógeno, e incluye grupos seleccionados entre $-SR^{aa}$, $-S=SR^{cc}$, $-SC(=S)SR^{aa}$, $-SC(=O)SR^{aa}$, $-SC(=O)OR^{aa}$ y $-SC(=O)R^{aa}$, en donde R^{aa} y R^{cc} son como se definen en este documento.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término, "amino" se refiere al grupo $-NH_2$. La expresión "amino sustituido" por extensión, se refiere a un amino monosustituido o a un amino disustituido o a un amino trisustituido, como se define en este documento. En determinadas realizaciones, el "amino sustituido" es un grupo amino monosustituido o un grupo amino disustituido.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "monoamino sustituido" se refiere a un grupo amino en donde el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula original se sustituye con un grupo hidrógeno y un grupo distinto de hidrógeno, e incluye grupos seleccionados entre $-NH(R^{bb})$, $-NHC(=O)R^{aa}$, $-NHCO_2R^{aa}$, $-NHC(=O)N(R^{bb})_2$, $-NHC(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NHSO_2R^{aa}$, $-NHP(=O)(OR^{cc})_2$ y $-NHP(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa} , R^{bb} y R^{cc} son como se definen en este documento, y en donde R^{bb} del grupo $-NH(R^{bb})$ no es hidrógeno.

Tal como se emplea en esta memoria, la expresión "amino disustituido" se refiere a un grupo amino en el que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula original se sustituye con dos grupos distintos de hidrógeno e incluye grupos seleccionados entre $-N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=O)R^{aa}$, $-NR^{bb}CO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}C(=O)N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$, $-NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-NR^{bb}P(=O)(OR^{cc})_2$, y $-NR^{bb}P(=O)(NR^{bb})_2$, en donde R^{aa} , R^{bb} y R^{cc} son como se definen en este documento, con la salvedad que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula original no se sustituye con hidrógeno.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "amino trisustituido" se refiere a un grupo amino en el que el átomo de nitrógeno directamente unido a la molécula original se sustituye con tres grupos, e incluye grupos seleccionados entre $-N(R^{bb})_3$ y $-N(R^{bb})_3^+X^-$, en donde R^{bb} y X^- son como se definen en este documento.

35 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "sulfonilo" se refiere a un grupo seleccionado entre $-SO_2N(R^{bb})_2$, $-SO_2R^{aa}$ y $-SO_2OR^{aa}$, en donde R^{aa} y R^{bb} son como se definen en este documento.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "sulfinilo" se refiere al grupo $-S(=O)R^{aa}$, en donde R^{aa} es como se define en este documento.

40 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "carbonilo" se refiere a un grupo en el que el carbono directamente unido a la molécula original es sp^2 hibridado, y está sustituido con un átomo de oxígeno, nitrógeno o azufre, p. ej., un grupo seleccionado entre cetonas ($-C(=O)R^{aa}$), ácidos carboxílicos ($-CO_2H$), aldehídos ($-CHO$), ésteres ($-CO_2R^{aa}$, $-C(=O)SR^{aa}$, $-C(=S)SR^{aa}$), amidas ($-C(=O)N(R^{bb})_2$, $-C(=O)NR^{bb}SO_2R^{aa}$, $-C(=S)N(R^{bb})_2$) e iminas ($-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})OR^{aa}$, $-C(=NR^{bb})N(R^{bb})_2$), en donde R^{aa} y R^{bb} son como se definen en este documento.

45 Tal como se emplea en la presente memoria, el término "sililo" se refiere al grupo $-Si(R^{aa})_3$, en el que R^{aa} es como se define en este documento.

50 Tal como se emplea en la presente memoria, un "contraión" es un grupo negativamente cargado asociado con una amina cuaternaria positivamente cargada con el fin de mantener neutralidad electrónica. Los contraiones ilustrativos incluyen iones de haluro (p. ej., F^- , Cl^- , Br^- , I^-), NO_3^- , ClO_4^- , OH^- , $H_2PO_4^-$, HSO_4^- , iones de sulfonato (p. ej., metanosulfonato, trifluorometanosulfonato, p-toluenosulfonato, benenosulfonato, 10-alcanfor sulfonato, naftaleno-2-sulfonato, ácido naftalen-1-sulfónico-5-sulfonato, ácido-2-sulfonato etan-1-sulfónico y similares), e iones de carboxilato (p. ej., acetato, etanoato, propanoato, benzoato, glicerato, lactato, tartrato, glicolato y similares).

55 Los átomos de nitrógeno pueden estar sustituidos o insustituidos según la valencia lo permita, e incluyen átomos de nitrógeno primarios, secundarios, terciarios y cuaternarios. Los sustituyentes de átomos de nitrógeno ilustrativos incluyen, entre otros, hidrógeno, $-OH$, $-OR^{aa}$, $-N(R^{cc})_2$, $-CN$, $-C(=O)R^{aa}$, $-C(=O)N(R^{cc})_2$, $-CO_2R^{aa}$, $-SO_2R^{aa}$, $-C(=NR^{bb})R^{aa}$, $-C(=NR^{cc})OR^{aa}$, $-C(=NR^{cc})N(R^{cc})_2$, $-SO_2N(R^{cc})_2$, $-SO_2R^{cc}$, $-SO_2OR^{cc}$, $-SOR^{aa}$, $-C(=S)N(R^{cc})_2$,

-C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, -P(=O)₂R^{aa}, -P(=O)(R^{aa})₂, -P(=O)₂N(R^{cc})₂, -P(=O)(NR^{cc})₂, alquilo C₁₋₁₀, perhaloalquilo C₁₋₁₀, alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, o dos grupos R^{cc} unidos a un átomo N se unen para formar un heterociclilo de 3-14 miembros o un anillo heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, arilo y heteroarilo se sustituye en forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}, y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definieron anteriormente.

En determinadas realizaciones, el sustituyente presente en el átomo de nitrógeno es un grupo protector amino. Los grupos protectores amino incluyen, entre otros, grupos -OH, -OR^{aa}, -N(R^{cc})₂, -C(=O)R^{aa}, -C(=O)N(R^{cc})₂, -CO₂R^{aa}, -SO₂R^{aa}, -C(=NR^{cc})R^{aa}, -C(=NR^{cc})OR^{aa}, -C(=NR^{cc})N(R^{cc})₂, -SO₂N(R^{cc})₂, -SO₂R^{cc}, -SO₂OR^{cc}, -SOR^{aa}, -C(=S)N(R^{cc})₂, -C(=O)SR^{cc}, -C(=S)SR^{cc}, alquilo C₁₋₁₀ (p. ej., aralquilo, heteroaralquilo), alquenilo C₂₋₁₀, alquinilo C₂₋₁₀, carbociclilo C₃₋₁₀, heterociclilo de 3-14 miembros, arilo C₆₋₁₄ y heteroarilo de 5-14 miembros, en donde cada alquilo, alquenilo, alquinilo, carbociclilo, heterociclilo, aralquilo, arilo y heteroarilo se sustituye en forma independiente con 0, 1, 2, 3, 4 o 5 grupos R^{dd}, y en donde R^{aa}, R^{bb}, R^{cc} y R^{dd} son como se definen en este documento. Los grupos protectores amino se conocen en la técnica e incluyen aquellos descritos en detalle en *Protecting Groups in Organic Synthesis*, T. W. Greene y P. G. M. Wuts, 3ª edición, John Wiley & Sons, 1999.

Estos y otros sustituyentes ilustrativos se describen en más detalle en la Descripción detallada, los Ejemplos y las reivindicaciones. La invención no pretende estar limitada en modo alguno por las listas ilustrativas de sustituyentes enumeradas anteriormente.

Los compuestos útiles en la presente invención pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. La presente invención contempla dentro de su alcance todos esos compuestos, incluidos isómeros *cis* y *trans*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), sus mezclas racémicas y otras mezclas de estos. Tal como se emplea en la presente memoria, el término "isómeros" incluye todos y cada uno de los isómeros y estereoisómeros geométricos. Por ejemplo, "isómeros" incluye isómeros *cis* y *trans*, isómeros *E* y *Z*, enantiómeros *R* y *S*, diastereómeros, isómeros (D), isómeros (L), sus mezclas racémicas y otras mezclas de estos dentro del alcance de la invención. Por ejemplo, un isómero/enantiómero puede, en algunas realizaciones, proporcionarse sustancialmente libre del correspondiente enantiómero, y puede además hacerse referencia a este como "ópticamente enriquecido". "Ópticamente enriquecido", tal como se emplea en la presente memoria, significa que el compuesto está conformado por una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En determinadas realizaciones, el compuesto de la presente invención está conformado por al menos aproximadamente 90% en peso de un enantiómero particular. En otras realizaciones, el compuesto está conformado por al menos aproximadamente 95%, 98% o 99% en peso de un enantiómero particular. Un enantiómero deseado puede aislarse de una mezcla racémica por cualquier método conocido por el experto en la técnica, incluida cromatografía quiral de líquidos de alta presión (HPLC) o la formación y cristalización de sales quirales, o el enantiómero puede prepararse por síntesis asimétricas. Véanse, por ejemplo, Jacques, *et al.*, *Enantiomers, Racemates and Resolutions* (Wiley Interscience, Nueva York, 1981); Wilen, S.H., *et al.*, *Tetrahedron* 33:2725 (1977); Eliel, E.L. *Stereochemistry of Carbon Compounds* (McGraw-Hill, NY, 1962); Wilen, S.H. *Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions* pág. 268 (E.L. Eliel, Ed., Univ. of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "tautómero" incluye dos o más compuestos interconvertibles que resultan de por lo menos una migración formal de un átomo de hidrógeno y por lo menos un cambio en valencia (p. ej., un enlace sencillo a un doble enlace, un enlace triple a un enlace sencillo o viceversa). La relación exacta de los tautómeros depende de varios factores, incluidos temperatura, disolvente y pH. Las tautomerizaciones (es decir, la reacción que proporciona un par tautomérico) se pueden catalizar por ácido o base. Las tautomerizaciones ilustrativas incluyen tautomerizaciones ceto a enol; amida a imida; lactama a lactima; enamina a imina; y enamina a enamina (una diferente).

El término "carbohidrato" se refiere a un azúcar o polímero de azúcares. Los términos "sacárido", "polisacárido", "carbohidrato" y "oligosacárido", se pueden usar de manera intercambiable. La mayoría de los carbohidratos son aldehídos o cetonas con muchos grupos hidroxilo, usualmente uno en cada átomo de carbono de la molécula. Los carbohidratos en general tienen la fórmula molecular C_nH_{2n}O_n. Un carbohidrato puede ser un monosacárido, un disacárido, un trisacárido, un oligosacárido o un polisacárido. El carbohidrato más básico es un monosacárido, tal como glucosa, sacarosa, galactosa, manosa, ribosa, arabinosa, xilosa y fructosa. Los disacáridos son dos monosacáridos unidos. Los disacáridos ilustrativos incluyen sacarosa, maltosa, celobiosa y lactosa. Por lo general, un oligosacárido incluye entre tres y seis unidades de monosacárido (p. ej., rafinosa, estaquiosa), y los polisacáridos incluyen seis o más unidades de monosacáridos. Los polisacáridos ilustrativos incluyen almidón, glucógeno y celulosa. Los carbohidratos pueden contener unidades de sacáridos modificadas tales como 2'-desoxirribosa, en donde se elimina un grupo hidroxilo, 2'-fluororribosa, en donde un grupo hidroxilo se reemplaza con un flúor, o N-acetilglucosamina, una forma de glucosa que contiene nitrógeno. (p. ej., 2'-fluororribosa, desoxirribosa y hexosa). Los carbohidratos pueden existir en muchas formas distintas, por ejemplo, confómeros, formas cíclicas, formas acíclicas, estereoisómeros, tautómeros, anómeros e isómeros.

La frase, "derivado farmacéuticamente aceptable", tal como se emplea en la presente memoria, indica cualquier sal farmacéuticamente aceptable, éster o sal de dicho éster, de dicho compuesto, o cualquier aducto o derivado que, tras la administración a un paciente, es capaz de proveer (directa o indirectamente) un compuesto como se describió

en este documento, o su metabolito o residuo. Los derivados farmacéuticamente aceptables incluyen, entre otros, profármacos.

Tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a aquellas sales que son, dentro del alcance del criterio médico seguro, adecuadas para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, y con una relación razonable de riesgo/beneficio. Las sales farmacéuticamente aceptables se conocen en la técnica. Por ejemplo, Berge *et al.*, describe sales farmacéuticamente aceptables en detalle en J. Pharmaceutical Sciences, 1977, 66, 1 - 19. Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos útiles en la presente invención incluyen aquellas derivadas de ácidos y bases inorgánicos y orgánicos adecuados. Los ejemplos incluyen de sales de adición de ácido no tóxicas farmacéuticamente aceptables de un grupo amino formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico y ácido perclórico o con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido oxálico, ácido maleico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido succínico o ácido malónico, o usando otros métodos que se emplean en la técnica tales como intercambio iónico. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de adipato, alginato, ascorbato, aspartato, bencenosulfonato, benzoato, bisulfato, borato, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dodecilsulfato, etanosulfonato, formiato, fumarato, glucoheptonato, glicerofosfato, gluconato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hidroyoduro, 2-hidroxi-etanosulfonato, lactobionato, lactato, laurato, lauril sulfato, malato, maleato, malonato, metanosulfonato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfato, picrato, pivalato, propionato, estearato, succinato, sulfato, tartrato, tiocianato, p-toluenosulfonato, undecanoato, valerato y similares. Las sales derivadas de bases apropiadas incluyen sales de metal alcalino, metal alcalino térreo, amonio y N^+ (alquilo C_{1-4})₄. Las sales representativas de metal alcalino o metal alcalino térreo incluyen sodio, litio, potasio, calcio, magnesio y similares. Otras sales farmacéuticamente aceptables incluyen, cuando es apropiado, cationes no tóxicos de amonio, amonio cuaternario y amina formados usando contraiones tales como haluro, hidróxido, carboxilato, sulfato, fosfato, nitrato, alquilo inferior-sulfonato y aril sulfonato.

A su vez, tal como se emplea en la presente memoria, la expresión "éster farmacéuticamente aceptable" se refiere a ésteres que se hidrolizan *in vivo* e incluye aquellos que se descomponen fácilmente en el cuerpo humano para dejar el compuesto original o su sal. Los grupos éster adecuados incluyen, por ejemplo, aquellos derivados de ácidos alifáticos farmacéuticamente aceptables, particularmente ácidos alcanoico, alquenoico, cicloalcanoico y alcanodioico, en los que cada resto alquilo o alquenoilo ventajosamente no posee más de 6 átomos de carbono. Los ejemplos de ésteres particulares incluyen formiatos, acetatos, propionatos, butiratos, acrilatos y etilsuccinatos.

Asimismo, la expresión "profármacos farmacéuticamente aceptables", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a aquellos profármacos de los compuestos útiles en la presente invención que son, dentro del alcance del criterio médico seguro, adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales inferiores sin toxicidad indebida, irritación, respuesta alérgica y similares, con una relación razonable de riesgo/beneficio, y eficaces para el uso que se tiene como fin, además de formas zwitteriónicas, si es posible, de los compuestos útiles en la invención. El término "profármaco" se refiere a compuestos que se transforman rápidamente *in vivo* para producir el compuesto original de la fórmula anterior, por ejemplo, por hidrólisis en la sangre. Un profármaco es un derivado de un compuesto, usualmente con actividad farmacológica significativamente reducida, que contiene un resto adicional, que es susceptible a eliminación *in vivo* produciendo la molécula original como la especie farmacológicamente activa. Un ejemplo de un profármaco es un éster o un éter que se escinde *in vivo* para dar un compuesto de interés. Los profármacos de una diversidad de compuestos, y materiales y métodos para derivar los compuestos originales a fin de crear los profármacos se conocen y se pueden adaptar a la presente invención. La actividad biológica de los profármacos y los profármacos pueden también modificarse añadiendo una funcionalidad al compuesto, que se puede catalizar con una enzima. Además, se incluyen reacciones de oxidación y reducción, incluidas la oxidación catalizada por enzimas y reacciones de reducción. Se expone un análisis exhaustivo de profármacos en T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 del A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

Tal como se emplea en la presente memoria el término "inhibir" significa reducir la cantidad de actividad de cinasa hasta un nivel o cantidad que es estadísticamente significativa menos que un nivel inicial, lo que puede ser un nivel basal de actividad cinasa.

Tal como se emplea en la presente memoria, los términos "tratamiento", "tratar" y "tratando" hacen referencia a revertir, aliviar, demorar el inicio de o inhibir el progreso de una enfermedad o trastorno, o uno o más de sus síntomas, como se describe en este documento. En algunas realizaciones, el tratamiento se puede administrar después de que han aparecido uno o más síntomas. En otras realizaciones, el tratamiento se puede administrar en ausencia de síntomas. Por ejemplo, el tratamiento se puede administrar a un individuo susceptible antes del inicio de los síntomas (p. ej., en vista de un antecedente de síntomas y/o en vista de factores genéticos u otros de susceptibilidad). Los tratamientos también pueden continuar después de que los síntomas se han resuelto, por ejemplo para prevenir o demorar su recurrencia.

Tal como se emplea en la presente memoria, a menos que se indique otra cosa, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" contemplan una acción que ocurre antes de que un sujeto comience a sufrir la enfermedad o trastorno especificado, lo que inhibe o reduce la gravedad de la enfermedad o el trastorno.

5 Los términos "administrar", "administrando" o "administración", tal como se emplean en esta memoria, se refieren a implantar, absorber, ingerir, inyectar o inhalar el compuesto.

10 El término "sujeto" se refiere a cualquier animal. El sujeto puede estar en cualquier etapa de desarrollo. Un "sujeto" para el cual se contempla la administración incluye, aunque sin limitarse a ello, seres humanos (es decir, un hombre o una mujer de cualquier grupo de edad, p. ej., un sujeto pediátrico (p. ej., bebé, niño, adolescente) adulto (p. ej., adulto joven, adulto de mediana edad o adulto mayor)) y/u otros primates (p. ej., monos cynomolgus, monos rhesus); mamíferos, incluidos mamíferos comercialmente relevantes como ganado, cerdos, caballos, ovejas, cabras, gatos y/o perros; y/o aves, incluidas aves comercialmente relevantes como pollos, patos, gansos y/o pavos. En algunas realizaciones, el sujeto es un roedor. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal experimental tal como un ratón, rata, perro o primate no humano. En determinadas realizaciones, el sujeto es un animal transgénico.

15 La expresión "trastorno proliferativo", tal como se emplea en la presente memoria, se refiere a cualquier enfermedad asociada con una proliferación indeseada y/o anormal de las células. Las células pueden ser cualquier tipo de células que se encuentre en el sujeto. La proliferación se puede deber a cualquier causa (p. ej., cualquier mutación genética, cualquier señal).

20 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto comprende administrar una cantidad necesaria para lograr un resultado deseado. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad, el estado general del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el agente antineoplásico particular, su modo de administración, el resultado deseado y similares. En determinadas realizaciones de la presente invención, una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto o composición farmacéutica es aquella cantidad eficaz para inhibir la proliferación celular en un sujeto o muestra biológica (p. ej., en células). En determinadas realizaciones, la proliferación de las células se inhibe en aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%,
25 aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 99%. En determinadas realizaciones, el compuesto inhibe la proliferación celular en por lo menos aproximadamente 25%, por lo menos aproximadamente 50%, por lo menos aproximadamente 75% o por lo menos aproximadamente 90%. En determinadas realizaciones de la presente invención, una "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de un compuesto o
30 composición suficiente para inhibir la proliferación celular, o se refiere a una cantidad de un compuesto o composición suficiente para reducir la carga del tumor en un sujeto. En determinadas realizaciones, la carga del tumor se reduce por aproximadamente 1%, aproximadamente 5%, aproximadamente 10%, aproximadamente 20%, aproximadamente 30%, aproximadamente 40%, aproximadamente 50%, aproximadamente 60%, aproximadamente 70%, aproximadamente 80%, aproximadamente 90%, aproximadamente 95% o aproximadamente 99%. En
35 determinadas realizaciones, la carga del tumor se reduce al menos aproximadamente 25%, al menos aproximadamente 50%, al menos aproximadamente 75% o al menos aproximadamente 90%. En determinadas realizaciones de la presente invención, una "cantidad terapéuticamente eficaz" del compuesto o la composición farmacéutica es aquella cantidad eficaz para reducir o inhibir el crecimiento de células tumorales y/o inactivar las células del tumor.

40 Tal como se emplea en la presente memoria, una "cantidad profilácticamente eficaz" de un compuesto es una cantidad suficiente para prevenir una enfermedad o trastorno, o uno o más síntomas asociados con la enfermedad o el trastorno, o prevenir su recurrencia. Una cantidad profilácticamente eficaz de un compuesto significa una cantidad de un agente terapéutico, solo o combinado con otros agentes, que provee un beneficio profiláctico en la prevención de la enfermedad o el trastorno. La expresión "cantidad profilácticamente eficaz" puede abarcar una cantidad que
45 mejora la profilaxis general o potencia la eficacia profiláctica de otro agente profiláctico.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1. Rol de Cdc7 en la transición de la fase G1→S: Diagrama esquemático del inicio de la replicación de ADN en células mamíferas. El proceso se puede dividir en varias fases distintas: ensamblaje, activación y estiramiento. Durante el ensamblaje, el origen de la replicación de ADN (ori) se une mediante ORC1-6, el complejo de reconocimiento de origen que sirve como plataforma para el ensamblaje del complejo pre-replicación (pre-RC) durante la fase G1 del ciclo celular. Esto incluye unir las proteínas accesorias Cdc6, Cdt1 y el complejo de proteínas MCM2-7 que sirve como la helicasa replicativa. En la transición de fases G1/S, los pre-RC se activan mediante cinasa dependiente de ciclina (CDK) y cinasa Cdc7, lo que resulta en el establecimiento de la horquilla de replicación. El establecimiento de la horquilla incluye la incorporación de la proteína de unión de ADN de cadena sencilla (RPA) y polimerasas de ADN requeridas para la síntesis de cadenas adelantadas y retrasadas. La regulación de Cdc6 y Cdt1 mediante fosforilación y ensamblaje del complejo de proteínas con geminina inhibe respectivamente el posterior ensamblaje de pre-RC funcionales, asegurando la integridad genómica.

Figura 2. Perfil de elutriación de PhALL3.1: Se usó elutriación centrífuga para sincronizar la línea celular de leucemia linfoblástica aguda de cromosoma Filadelfia positivo recientemente establecida (PhALL3.1). Se sedimentó un cultivo

asincrónico (4 litros), se resuspendió en un volumen pequeño (20 ml) y se cargó a un rotor de elutriación como lo indica el fabricante (Beckman). Después de equilibrar y lavar, las muestras de células se eluyeron del rotor según el tamaño, en donde las células más pequeñas salieron del rotor primero. Se tomaron diez fracciones (250 ml) en todo el gradiente y se realizó el análisis FACS estándar en 10 ml de cada fracción mirando al contenido de ADN. Las poblaciones celulares de las fases G1, S y G2 se indican en el perfil asincrónico. Este método permite el aislamiento de poblaciones celulares específicas de fases.

Figura 3. La granaticina A inhibe la transición G1→S: La granaticina A induce la detención del ciclo celular en células de fase G1. Las células Ph-ALL3.1 se sometieron a condiciones de elutriación centrífuga estándar y la fracción de la fase G1, según lo determinado por análisis FACS (Hora cero), se liberó en granaticina A (1 mM) o vehículo control (DMSO) durante los tiempos indicados. Las muestras de células post-liberación en granaticina A o vehículo control (DMSO) se pulsaron durante 2 horas con ³H-timidina y las muestras se recogieron, se lavaron y se midieron los recuentos precipitables de ácido por recuento de centelleos. El eje X es el tiempo post-liberación en el compuesto o control (en horas) y el eje Y es los recuentos por minuto (CPM). El gráfico demuestra que si bien las células control progresan a una fase S normal con un pico en incorporación como se espera del perfil del ciclo celular observado, las muestras tratadas con granaticina A dejan de incorporar ³H-timidina, en donde los perfiles del ciclo celular muestran una detención de la fase G1. Esto implica que hay un bloqueo completo para ingresar en la fase S (y activar el desencadenamiento de origen) en la población de G1, correspondiente a la inhibición de la actividad de cinasa Cdc7.

Figura 4. La granaticina A induce la apoptosis mediada por caspasa 3: 10 horas después de la liberación de células PhALL3.1 sincronizadas con G1 o bien al control (DMSO) o a granaticina A; se tomaron muestras celulares y se midió la actividad de caspasa 3 usando un ensayo fluorométrico estándar como se describe en Gao et al., "Dimeric Smac/Diablo Peptide Directly Relieves Caspase-3 Inhibition by XIAP" Journal Biological Chemistry (2007) 282:30718-30727.

Figura 5. La granaticina A induce la detención y la apoptosis en células de fase S: La granaticina A induce la detención del ciclo celular y la apoptosis en las células de fase S. Las células Ph-ALL3.1 se sometieron a condiciones de elutriación centrífuga estándar y la fracción de la fase S, según lo determinado por análisis FACS, se liberó en la granaticina A (1 μM) o en vehículo control (DMSO) durante los tiempos indicados, y se efectuó el análisis FACS. Se exhiben los perfiles de FACS con contenido de ADN en el eje x y el número de células en el eje y, demostrando la progresión del ciclo celular en las muestras control y la detención en las muestras tratadas con granaticina A con posterior apoptosis a medida que aumenta la fracción sub-G1 con el tiempo. La apoptosis se confirmó en experimentos independientes adicionales. Asincrónico y hora cero corresponden a una muestra celular asincrónica y la fracción de la fase S elutriada antes de la liberación respectivamente.

Figura 6. Incorporación de timidina en la fase S: Incorporación de ³H-timidina durante el experimento de liberación señalado en la figura anterior. Las muestras celulares post-liberación en granaticina A o vehículo control (DMSO) se pulsaron durante 2 horas con ³H-timidina, las muestras se recogieron y lavaron, y se midieron los recuentos precipitables de ácido por recuento de centelleos. El eje x es el tiempo post-liberación en el compuesto o control (en horas) y el eje y es los recuentos por minuto (CPM). El gráfico demuestra que si bien las células control progresan a una fase S normal con un pico en incorporación esperado a partir del perfil del ciclo celular observado, las muestras tratadas con granaticina A exhiben una incorporación marcadamente reducida tempranamente y eventualmente cesan de incorporar ³H-timidina, en donde los perfiles del ciclo celular muestran la detención de la fase S. Esto implica que no solamente se inhibe la activación del origen tardío, sino que además también se inhibe la progresión de la horquilla de replicación por granaticina A.

Figura 7. La granaticina A inhibe la fosforilación de Mcm2: Después de la sincronización y liberación en la fase S; se recogieron las células PhALL3.1 de los experimentos de la Figura 5 y la Figura 6 en los tiempos indicados post-liberación o bien en control (DMSO) o en granaticina A, y los extractos se sometieron a inmunotransferencia Western para detectar la proteína Mcm2 total. Esta inmunotransferencia demuestra la inhibición de la fosforilación de Mcm2 tan pronto como 2 horas después de la liberación en granaticina A y confirma la inhibición diana por granaticina A dentro de la célula.

Figura 8. Fosforilación de Mcm2 por Cdc7: Las formas fosforiladas de Mcm2 migran más rápido en geles de SDS-PAGE. Usando Cdc7 recombinante humana altamente purificada y Mcm2, se llevaron a cabo reacciones de cinasa estándar *in vitro* en presencia de ATP radiactivo, y los productos se separaron en geles SDS-PAGE, se tiñeron con plata, y se realizó una autorradiografía para detectar formas fosforiladas de Mcm2. El control es un control negativo para la actividad de cinasa, DMSO es un control positivo para la actividad de cinasa, granaticina A es un inhibidor de moléculas pequeñas de la actividad de cinasa Cdc7.

Figura 9. La granaticina A induce la detención del ciclo celular en células HeLa S3: Las células HeLa S3 (carcinoma cervicouterino) se sincronizaron en la transición G1/S usando un doble bloque de timidina estándar y se liberaron. Las células sincronizadas (hora cero) se liberaron en medio que contenía granaticina A por los tiempos indicados, y se realizó el análisis FACS estándar mirando el contenido de ADN. Este estudio demuestra que en las células HeLa, la progresión a la fase S también es bloqueada por la exposición a la granaticina A.

Figura 10. La granaticina B induce la detención del ciclo celular en células HeLa S3: Se llevó a cabo un experimento idéntico a aquel descrito en la Figura 9, usando granaticina B, y reveló resultados similares.

Figura 11. Detención del ciclo celular en células HeLa S3: Aspecto morfológico de células HeLa S3 tratadas con control (DMSO), granaticina A y granaticina B después de 15 horas de la liberación de un doble bloque con timidina. Si bien las células control lucen normales y sanas, las células tratadas con granaticina A parecen detenidas con morfología aplanada y vacuolización perinuclear concordante con inducción de apoptosis. Este fenotipo es más pronunciado en las células tratadas con granaticina B, ya que se observan burbujas nucleares y muerte celular. Se exponen los correspondientes perfiles de FACS.

Figuras 12-14. Inhibición de la actividad de caspasa 3 inducida por granaticina A en células HeLa. Se efectuaron las curvas de crecimiento en presencia de concentraciones micromolares de granaticina A y se midió la actividad de caspasa 3 después de la adición de un sustrato que cuando es escindido por la caspasa 3 resulta en emisión de luz, que se cuantifica con un fluorímetro (eje y) como una función de tiempo (eje x). Figura 12: Células HeLa solas; Figura 13: Bcl-XL que expresa excesivamente células HeLa; y Figura 14: Bcl-XL que expresa excesivamente células HeLa en presencia de Ac-DEVD-CHO 10 micromolar (un inhibidor de aldehído de péptido caspasa 3) que demuestra la activación de caspasa 3 y apoptosis en células HeLa tratadas con granaticina A que se rescata por la expresión excesiva de Bcl-XL y la inhibición química de la actividad de caspasa 3.

Figura 15. La granaticina A no activa el punto de control de la fase S en células HeLa: La exposición de las células HeLa a granaticina A no activa el punto de control de la fase S y resulta en mayores rupturas de ADN bicatenario. Las células HeLa se incubaron en presencia de granaticina A o vehículo control (DMSO) por los tiempos indicados, y los extractos de células enteras se sometieron a análisis SDS-PAGE e inmunotransferencia western. Asin= células que se desarrollan en forma asíncrona. HU= células HeLa expuestas a hidroxurea por el tiempo indicado. Se usó HU como control para el agente de daño del ADN que se sabe que inhibe la respuesta del punto de control de daño del ADN. Nuevamente, se observó que la movilidad de Mcm2 se desplaza en las células tratadas con granaticina A. La movilidad de MCM2 no se ve afectada por HU. La activación del punto de control de daño/replicación del ADN se correlaciona con la fosforilación dependiente de ATM/ATR de Chk1 en Ser345. Los niveles de Chk1 Ser345 están por debajo de los límites de detección, lo que sugiere que con la inhibición de Cdc7, un punto de control de replicación de ADN o bien no se activa eficientemente o se mantiene, y que las señales inhibitoras que evitan que las células avancen en el ciclo celular podría no generarse.

Figuras 16A-16B. La granaticina A y la granaticina B inhiben múltiples tipos de tumores: Las líneas celulares indicadas y muestras primarias de pacientes se ensayaron contra los compuestos mencionados en ensayos de toxicidad estándar (respuesta de dosis de 12 puntos usando reducción de azul Alamar como un indicador de la viabilidad celular). Los ensayos se realizaron por triplicado y se efectuaron las determinaciones de IC50 en diluciones seriales de 12 puntos de 10 mM a 5 nM. Los valores IC50 se exhiben con sombras más oscuras para indicar valores nanomolares bajos y con sombras más claras para indicar valores micromolares altos, respectivamente. Las Figuras 16A y 16B sintetizan las determinaciones de IC50 para granaticina A y granaticina B, además de los Derivados 1 y 2 (Figura 16A) contra múltiples líneas celulares de cáncer de pulmón de células no pequeñas, líneas celulares de cáncer de ovario, líneas celulares de mesotelioma, sarcoma y melanoma, incluidas células aisladas de muestras primarias de melanoma ocular de pacientes (124859-A y -SB). Estas incluyen líneas celulares que contienen la mutación vigilante (gatekeeper) EGFR y ras además de líneas de células mutantes p53 y otras líneas celulares resistentes a la quimioterapia conocidas. Concretamente, esto incluyó líneas celulares con fenotipo resistente a múltiples fármacos (con expresión expresiva de MDR) de múltiples líneas celulares de tumores hematológicos y sólidos. La Tabla 2 expuesta en este documento resume los datos provistos en la Figura 16B (ver Ejemplos). La Tabla 1 resalta una serie de muestras primarias de leucemia de pacientes, tanto agudas como crónicas, y sin haberse sometido a tratamiento o resistentes contra los Derivados 1 y 2 de las granaticinas A y B (ver Ejemplos). Las Figuras 16A y 16B, y las Tablas 1-2, juntas, demuestran que la granaticina A, los Derivados 1 y 2, y especialmente la granaticina B, son pan-activos contra múltiples líneas de células tumorales y en muestras primarias de pacientes con leucemias crónicas y agudas que no se sometieron a tratamiento y resistentes a quimioterapia.

Figura 17. t(9;22)(q34;q11) Línea celular de leucemia linfocítica: En función de los resultados de los ensayos de citotoxicidad, se escogieron la granaticina A y la granaticina B para realizar estudios en ratones usando el modelo de ratón Ph-ALL3.1. La línea celular de PhALL3.1 se transdujo en forma retroviral con una luciferasa de luciérnaga GFP que expresa el constructo usando técnicas estándar. Las células infectadas se clasificaron por FACS para co-expresión de CD19 y GFP. El Panel A es el perfil FACS de las células antes de la transducción y el Panel B es el perfil FACS de las células después de la transducción, demostrando células CD19-GFP doblemente positivas que se usaron luego para inyectar a ratones SCID-Beige inmunocomprometidos. Se aislaron células Ph+ ALL del fluido pleural de pacientes tratados en el Servicio de Leucemia y se usaron para crear una línea celular que se desarrolla rápidamente en cultivo. Se confirmaron las citogenéticas por análisis de cariotipo, FISH, RT-PCR e inmunotransferencia Western para p190 bcr-abl. La línea celular se transdujo luego con un retrovirus-constructo de luciferasa de luciérnaga GFP. Se ha demostrado que la granaticina A es muy activa contra esta línea celular en los ensayos basados en células.

Figuras 18A-18B. Supervivencia de ratones después de la inoculación de células tumorales: Se inyectaron 5 millones de células tumorales PhALL3.1 en las venas del rabo de una cohorte de ocho ratones

inmunocomprometidos SCID-Beige, y se vigiló el avance de la enfermedad en los días indicados, usando imágenes de bioluminiscencia *in vivo*. La *Figura 18A* demuestra que este modelo de ratón de leucemia linfoblástica aguda humana duplica fielmente el avance observado en la enfermedad humana. La *Figura 18B* demuestra que cuando no recibieron tratamiento, estos ratones alcanzaron los criterios para la eutanasia alrededor del día 41, lo cual indica una leucemia rápida, progresiva y letal.

Figuras 19A-19B. La granaticina A inhibe el desarrollo de PhALL3.1 *in vivo*: Usando un modelo de tumor intraperitoneal de ratón SCID-Beige de PhALL3.1, los ratones fueron tratados por vía intraperitoneal con vehículo control (DMSO) o con las dosis indicadas de granaticina A los días 3, 6, 9 y 12. Se exponen las imágenes de bioluminiscencia *in vivo* del día 16 (*Figura 19A*) y la cuantificación del volumen del tumor (*Figura 19B*), las cuales indican 90% de reducción del volumen del tumor en el Día 16 en los ratones tratados con la dosis más alta (3,0 mg/kg). Los datos separados de la autopsia no revelaron toxicidad orgánica significativa (grado 2 o mayor) en ninguno de los ratones examinados en cada nivel de dosis.

Figuras 20A-20C. La granaticina B inhibe el desarrollo de Ph-ALL3.1 *in vivo*: Dado el rápido aclaramiento intravenoso de la granaticina A por el hígado, se usó granaticina B en un experimento de infusión continua con el modelo animal PhALL3.1. Las bombas de difusión que contenían granaticina B se implantaron quirúrgicamente en los flancos de 5 cohortes de ratones el día +3 después de la inyección de 5 millones de células mediante las venas del rabo, y se dejó difundir el fármaco (o control-C-DMSO) en la concentración indicada durante siete días antes de la extracción de la bomba. Se obtuvieron imágenes de los ratones el día 12 (*Figuras 20A-20B*) y se calculó el volumen del tumor restante (*Figura 20C*). Se observó una reducción de 95% en la dosis más alta. Los ratones toleraron el procedimiento sin toxicidad orgánica obvia, según lo observado en la autopsia, lo cual indica que la granaticina B es lo suficientemente estable cuando se administra por vía intravenosa para lograr eficacia contra este modelo de tumor letal.

Figura 21. Comparación del estudio de estabilidad de granaticina B en HP/MP: Se llevaron a cabo estudios de estabilidad en plasma convencionales con granaticina B. La recuperación de granaticina B se midió por espectrometría de masas.

Figura 22A-22C. La granaticina B es eficaz contra múltiples tumores sólidos: la granaticina B es eficaz contra modelos de ratón de melanoma (*Figura 22A*), cáncer de pulmón de células no pequeñas (*Figura 22B*) y cáncer de ovario (*Figura 22C*). Para los experimentos de cáncer de ovario, ratones SCID-Beige recibieron inyecciones con 5 millones de células OVCAR3 que se habían transducido con un plásmido que expresa luciferasa de luciérnaga GFP (Fratini, M.G. y Brentjens, R.J., datos no publicados). Estas células se inyectaron luego por vía intraperitoneal en 4 cohortes de ratones el día 1. Entre los días 7-14, los ratones recibieron inyecciones diarias con las concentraciones indicadas de granaticina B en el espacio intraperitoneal. Las imágenes (actividad de luciferasa) se adquirieron el día 42 y prácticamente no revelaron enfermedad en los ratones tratados con 3 mg/kg granaticina B. Para los modelos de melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas, se usaron células SKMEL-28 y A459, respectivamente en experimentos de xenoinjertos de ratón atímico estándar. Los ratones atímicos se trataron con 2,5 mg/kg/día de granaticina B en un modo continuo, usando bombas de difusión osmóticas. Se muestran los cortes de los xenoinjertos tratados después de la eutanasia en el día 28 y tinción H&E. Los cortes control no revelaron datos de necrosis ni de muerte celular (no se muestran).

Figura 23A-23C. Las granaticinas A y B no son tóxicas para células diploides normales: *Figuras 23A-23B*: La exposición a granaticina B no es tóxica para las células diploides normales. O bien células HeLa o RPE (células epiteliales de pigmento retinal, una línea de células diploides humanas) se incubaron en vehículo control (DMSO) o en granaticina B (1 microM) durante 24 horas, y las muestras se sometieron a análisis FACS estándar, en donde el eje x indica el contenido de ADN (*Figura 23A*). El perfil del ciclo celular para las células RPE prácticamente no se ve afectado por la exposición a granaticina B, mientras que el perfil del ciclo celular de HeLa indica muerte celular apoptótica con un incremento en células que contienen ADN sub-G1 y pérdida de progresión normal del ciclo celular. Los extractos de células en los tiempos indicados, expuestos o bien a DMSO o a granaticina B (1 microM), se usaron en ensayos de actividad de caspasa 3 estándar para vigilar la inducción de apoptosis, y demuestran que la caspasa 3 se activa solamente en células HeLa expuestas a granaticina B (*Figura 23B*). La exposición a granaticina B no resulta en la activación de la caspasa 3 en células RPE. *Figura 23C*: La exposición a granaticina A no es tóxica para las células diploides normales. Se incubaron o bien células HeLa o RPE (células epiteliales de pigmento retinal, una línea de células diploides normales) en vehículo control (DMSO) o granaticina A durante 24 horas, y las muestras se sometieron a análisis FACS estándar, en donde FL2 indicaba contenido de ADN. El perfil del ciclo celular de las células RPE no se ve afectado por la exposición a granaticina A, mientras que el perfil del ciclo celular de HeLa indica muerte celular apoptótica con un incremento en células que contienen ADN sub-G1.

Figuras 24A-24B. La granaticina B es muy eficaz contra células JOKE-2. Se derivó la línea celular JOKE-2 de un paciente con leucemia linfoblástica aguda con cromosoma Filadelfia positivo (Ph-ALL). El paciente era clínicamente resistente a mesilato de imatinib, y se halló que la cinasa Bcr-Abl tenía las siguientes mutaciones de resistencia de alto riesgo en el dominio de cinasa Abl (F317L, F359V, T315I y E255K). *Figura 24A*: Se desarrollaron células Joke-2 en presencia de DMSO control o granaticina B (1 microM) durante los tiempos indicados y se midió la viabilidad después de teñir una muestra de células en azul de tripano (Sigma-Aldrich). *Figura 24B*: Los extractos de las células en los tiempos indicados, expuestos o bien a DMSO o a granaticina B (1 microM), se usaron en ensayos estándar de

actividad de caspasa 3 para vigilar la inducción de apoptosis y demostraron que la caspasa 3 se activa solamente en las células expuestas a la granaticina B.

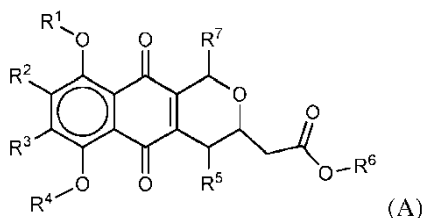
Descripción detallada de determinadas realizaciones de la invención

5 La presente invención deriva del descubrimiento de que las benzoisocromanoquinonas (BIQ), tales como las granaticinas, inhiben la actividad de la proteína cinasa. Se descubrió que las granaticinas, en particular, inhiben la actividad de cinasa Cdc en base a hits identificados en estudios de selección de alto rendimiento (HTS) de más de 300.000 compuestos por su capacidad de inhibir un heterodímero de una cinasa (Cdc7) y un activador (Dbf4) que fosforila residuos serina y treonina.

10 La presente invención da a conocer métodos para la inhibición de la actividad de la proteína cinasa, como la actividad de cinasa Cdc, y particularmente, la actividad de cinasa Cdc7. Los compuestos inhibidores útiles en los métodos incluyen, aunque sin limitarse a ellos, granaticina A, granaticina B, dihidrogranaticina A, dihidrogranaticina B, medermicina, actinorodina, benzoisocromanoquinonas, como se muestra en este documento. Los métodos de la presente invención son útiles en el tratamiento de enfermedades o trastornos relacionados con cinasas. Concretamente, los métodos son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos tales como cáncer, tumores
15 benignos, trastornos inflamatorios y sus complicaciones. La presente invención también da a conocer composiciones farmacéuticas y kits para el tratamiento de diversas enfermedades.

Compuestos útiles en la invención

La presente invención utiliza compuestos de la Fórmula (A):



20 o sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

cada caso de R¹ y R⁴ se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 cada caso de R² y R³ se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, carbonilo, sililo, sulfonilo, sulfonilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R² y R³ se unen para formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo
30 opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

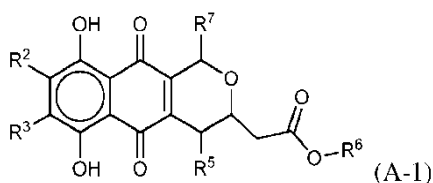
R⁵ es hidrógeno y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; o R⁵ y R⁶ se unen para formar un enlace directo; y

35 R⁷ es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, R¹ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R¹ es carbonilo, sililo, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo
40 opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, R⁴ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁴ es carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

45 En determinadas realizaciones, tanto R¹ como R⁴ son hidrógeno, p. ej., para proporcionar un compuesto de la Fórmula (A-1):

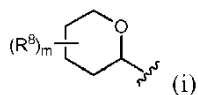


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen en este documento.

- 5 En determinadas realizaciones, R^2 es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^2 es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R^2 es carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R^2 es heterociclilo opcionalmente sustituido (p. ej., tetrahidropiraniilo opcionalmente sustituido).

En determinadas realizaciones, R^2 es un grupo tetrahidropiraniilo opcionalmente sustituido de la fórmula (i):



en donde:

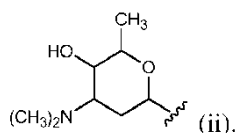
- 15 cada caso de R^8 se selecciona en forma independiente entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, -N₂, carbonilo, sililo, sulfonilo y sulfinilo; y

m es 0 o un número entero entre 1 y 5, inclusive.

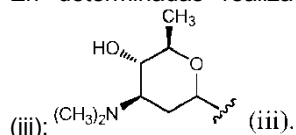
- 20 En determinadas realizaciones, cada caso de R^8 se selecciona en forma independiente entre alquilo opcionalmente sustituido, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, carbonilo y sililo. En determinadas realizaciones, cada caso de R^7 se selecciona en forma independiente entre alquilo opcionalmente sustituido, -OH, hidroxilo sustituido, -NH₂ y amino sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de R^8 se selecciona en forma independiente entre alquilo opcionalmente sustituido, -OH y amino sustituido (p. ej., amino disustituido). En determinadas realizaciones, cada caso de R^8 se selecciona en forma independiente entre -CH₃, -OH y -N(CH₃)₂.

- 25 En determinadas realizaciones, m es un número entero entre 1 y 4, inclusive. En determinadas realizaciones, m es un número entero entre 1 y 3, inclusive. En determinadas realizaciones, m es un número entero entre 1 y 2, inclusive. En determinadas realizaciones, m es 3.

- 30 En determinadas realizaciones, cada caso de R^8 se selecciona en forma independiente entre -CH₃, -OH y -N(CH₃)₂, y m es un número entero entre 1 y 3, inclusive. Por ejemplo, en este caso, en ciertas realizaciones, R^2 es un grupo tetrahidropiraniilo sustituido de la fórmula (ii):

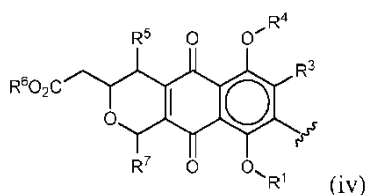


En determinadas realizaciones, el grupo tetrahidropiraniilo sustituido de la fórmula (ii) es de la fórmula



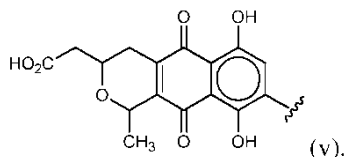
- 35 Alternativamente, en determinadas realizaciones, R^2 es un arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R^2 es un arilo opcionalmente sustituido (p. ej., una benzoisocromanoquinona).

En determinadas realizaciones R^2 es benzoisocromanoquinona sustituida de la fórmula (iv):



en donde R^1 , R^3 , R^4 , R^5 , R^6 y R^7 son como se definen en este documento.

En determinadas realizaciones, la benzoisocromanona sustituida de fórmula (iv) es de la fórmula (v):

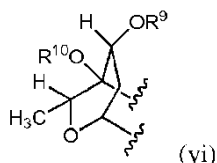


5

Alternativamente, en determinadas realizaciones, R^2 y R^3 se unen para formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R^2 y R^3 se unen para formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R^2 y R^3 se unen para formar un grupo heterociclilo opcionalmente sustituido (p. ej., un grupo 2-oxabicyclo[2.2.2]octenilo opcionalmente sustituido).

10

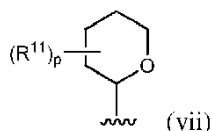
En determinadas realizaciones, R^2 y R^3 se unen para formar un grupo 2-oxabicyclo[2.2.2]octenilo sustituido de la fórmula (vi):



15 en donde cada caso de R^9 y R^{10} se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbonilo, sililo, sulfonilo y sulfinilo.

20 En determinadas realizaciones, R^9 es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^9 es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R^9 es carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R^9 es heterociclilo opcionalmente sustituido (p. ej., tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido).

25 En determinadas realizaciones, R^9 es un grupo tetrahidropiranilo opcionalmente sustituido de la fórmula (vii):

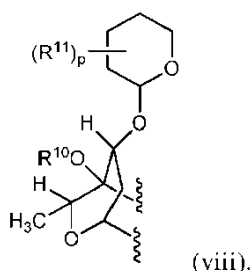


en donde:

30 cada caso de R^{11} se selecciona en forma independiente entre alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, -N₂, carbonilo, sililo, sulfonilo y sulfinilo; y

p es 0 o un número entero entre 1 y 5, inclusive.

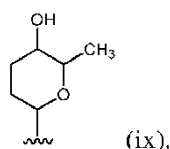
35 En este caso, en determinadas realizaciones, R^2 y R^3 se unen para formar un grupo 2-oxabicyclo[2.2.2]octenilo sustituido de la fórmula (viii):



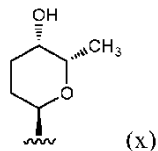
5 En determinadas realizaciones, cada caso de R^{11} se selecciona en forma independiente entre alquilo opcionalmente sustituido, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, carbonilo y sililo. En determinadas realizaciones, cada caso de R^{10} se selecciona en forma independiente entre alquilo opcionalmente sustituido, -OH e hidroxilo sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de R^{11} se selecciona en forma independiente entre alquilo opcionalmente sustituido y -OH. En determinadas realizaciones, cada caso de R^{11} se selecciona en forma independiente entre -CH₃ y -OH.

10 En determinadas realizaciones, p es un número entero entre 1 y 4, inclusive. En determinadas realizaciones, p es un número entero entre 1 y 3, inclusive. En determinadas realizaciones, p es un número entero entre 1 y 2, inclusive. En determinadas realizaciones, p es 2.

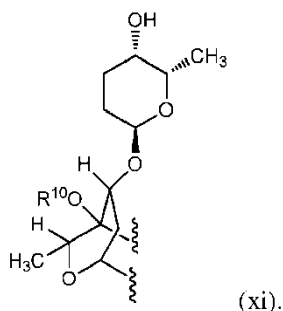
En determinadas realizaciones, cada caso de R^{11} se selecciona en forma independiente entre -CH₃ y -OH, y p es un número entero entre 1 y 2, inclusive. Por ejemplo, en este caso, en determinadas realizaciones, R^{11} es un grupo tetrahidropiraniilo sustituido de la fórmula (ix):



15 En determinadas realizaciones, el grupo tetrahidropiraniilo sustituido de la fórmula (ix) es de la fórmula (x):

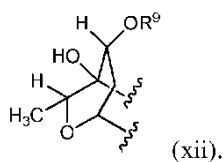


En este caso, en determinadas realizaciones, R^2 y R^3 se unen para formar un grupo 2-oxabicyclo[2.2.2]octenilo sustituido de la fórmula (xi):



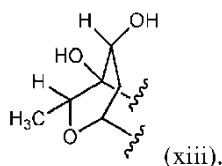
20 En determinadas realizaciones, R^{10} es alquilo opcionalmente sustituido, alquenoilo opcionalmente sustituido, alquinoilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbonilo, sililo, sulfonilo o sulfinilo.

No obstante, en determinadas realizaciones, R^{10} es hidrógeno. En este caso, en determinadas realizaciones, R^2 y R^3 se unen para formar un grupo 2-oxabicyclo[2.2.2]octenilo sustituido de la fórmula (xii):



25

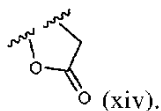
En determinadas realizaciones, tanto R⁹ como R¹⁰ son hidrógeno. En este caso, en determinadas realizaciones, R² y R³ se unen para formar un grupo 2-oxabicyclo[2.2.2]octenilo sustituido de la fórmula (xiii):



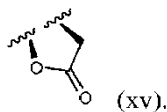
5 En determinadas realizaciones, R⁵ es hidrógeno y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido.

10 En determinadas realizaciones, tanto R⁵ como R⁶ son hidrógeno. No obstante, en determinadas realizaciones, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido.

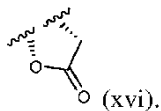
Alternativamente, en determinadas realizaciones, R⁵ y R⁶ se unen para formar un enlace directo, p. ej., para proporcionar una dihidrofuran-2-ona de la fórmula (xiv):



15 En determinadas realizaciones, la dihidrofuran-2-ona de la fórmula (xiv) es de la fórmula (xv):

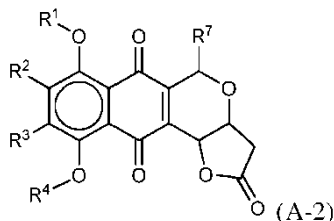


En determinadas realizaciones, la dihidrofuran-2-ona de la fórmula (xiv) es de la fórmula (xvi):



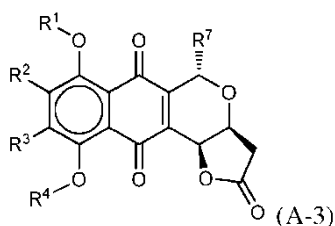
20 En determinadas realizaciones, R⁷ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ y similares). En determinadas realizaciones, R⁷ es -CH₃.

25 En determinadas realizaciones, en donde R⁵ y R⁶ se unen para formar un enlace directo, es decir, para proporcionar una dihidrofuran-2-ona de la fórmula (xiv), el compuesto de Fórmula (A) es de la Fórmula (A-2):



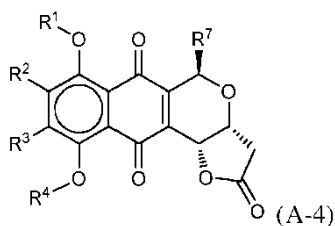
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, R⁷ es -CH₃. En determinadas realizaciones, R¹ y R⁴ son hidrógeno.

30 En determinadas realizaciones, en donde R⁵ y R⁶ se unen para formar una dihidrofuran-2-ona de la fórmula (xv), el compuesto de Fórmula (A-2) es de la Fórmula (A-3):



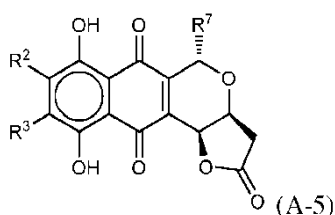
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, R^7 es $-CH_3$. En determinadas realizaciones, R^1 y R^4 son hidrógeno.

- 5 En determinadas realizaciones, en donde R^5 y R^6 se unen para formar una dihidrofuran-2-ona de la fórmula (xvi), el compuesto de la Fórmula (A-2) es de la Fórmula (A-4):



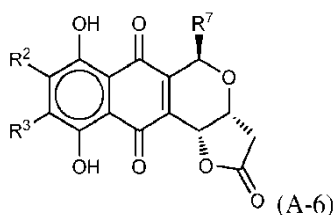
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, R^7 es $-CH_3$. En determinadas realizaciones, R^1 y R^4 son hidrógeno.

- 10 En determinadas realizaciones, en donde R^1 y R^4 son hidrógeno, el compuesto de Fórmula (A-3) es de la Fórmula (A-5):



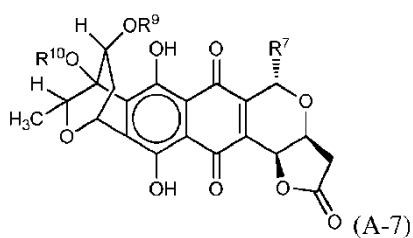
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, R^7 es $-CH_3$.

- 15 En determinadas realizaciones, en donde R^1 y R^4 son hidrógeno, el compuesto de la Fórmula (A-4) es de la Fórmula (A-6):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, R^7 es $-CH_3$.

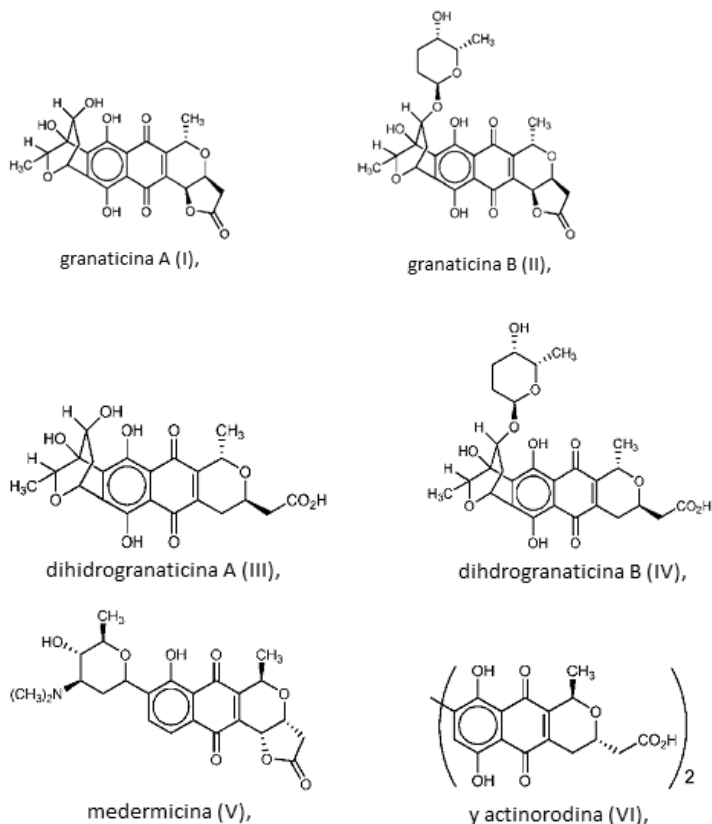
En determinadas realizaciones, en donde R^2 y R^3 se unen para formar un grupo oxabicyclo[2.2.2]octenilo sustituido de la fórmula (vi), el compuesto de Fórmula (A-5) es de la Fórmula (A-7):



- 20

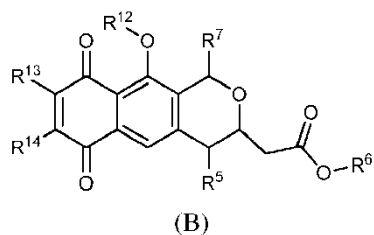
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, R^7 es $-CH_3$.

Los compuestos ilustrativos de la Fórmula (A) incluyen, entre otros:



5 o sus sales farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también utiliza compuestos de la Fórmula (B):



o sus sales farmacéuticamente aceptables,

10 en donde:

R^{12} es hidrógeno, carbonilo, sililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 cada caso de R^{13} y R^{14} se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, carbonilo, sililo, sulfinilo, sulfonilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R^{13} y R^{14} se unen para formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

20 R^5 es hidrógeno y R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido; o R^5 y R^6 se unen para formar un enlace directo; y

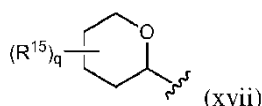
R^7 es hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido.

5 En determinadas realizaciones, R^{12} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{12} es carbonilo, sililo, carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

10 En determinadas realizaciones, R^{13} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{13} es halógeno, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, carbonilo, sililo, sulfinilo, sulfonilo, alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R^{13} es -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido. En determinadas realizaciones, R^{13} es -OH o hidroxilo sustituido. En determinadas realizaciones, R^{13} es -OH.

15 En determinadas realizaciones, R^{14} es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R^{14} es alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R^{14} es carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R^{14} es heterociclo opcionalmente sustituido (p. ej., tetrahidropirano opcionalmente sustituido).

20 En determinadas realizaciones, R^{14} es un grupo tetrahidropirano opcionalmente sustituido de la fórmula (xvii):



en donde:

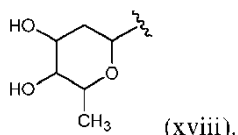
25 cada caso de R^{15} se selecciona en forma independiente entre alquilo opcionalmente sustituido, alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, carbonilo, sililo, sulfonilo y sulfinilo; y

q es 0 o un número entero entre 1 y 5, inclusive.

30 En determinadas realizaciones, cada caso de R^{15} se selecciona en forma independiente entre alquilo opcionalmente sustituido, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, carbonilo y sililo. En determinadas realizaciones, cada caso de R^{15} se selecciona en forma independiente entre alquilo opcionalmente sustituido, -OH, hidroxilo sustituido, -NH₂ y amino sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de R^{15} se selecciona en forma independiente entre alquilo opcionalmente sustituido, -OH e hidroxilo sustituido. En determinadas realizaciones, cada caso de R^{15} se selecciona en forma independiente entre -CH₃ y -OH.

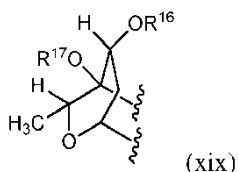
35 En determinadas realizaciones, q es un número entero entre 1 y 4, inclusive. En determinadas realizaciones, q es un número entero entre 1 y 3, inclusive. En determinadas realizaciones, q es un número entero entre 1 y 2, inclusive. En determinadas realizaciones, q es 3.

En determinadas realizaciones, cada caso de R^{15} se selecciona en forma independiente entre -CH₃, -OH, y m es un número entero entre 1 y 3, inclusive. Por ejemplo, en este caso, en determinadas realizaciones, R^{15} es un grupo tetrahidropirano sustituido de la fórmula (xviii):



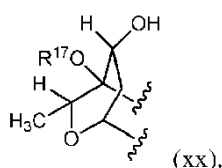
40 Alternativamente, en determinadas realizaciones, R^{13} y R^{14} se unen para formar un grupo carbociclo opcionalmente sustituido, heterociclo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R^{13} y R^{14} se unen para formar un grupo carbociclo opcionalmente sustituido o heterociclo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R^{13} y R^{14} se unen para formar un grupo heterociclo opcionalmente sustituido (p. ej., un grupo 2-oxabicyclo[2.2.2]octeno opcionalmente sustituido).

45 En determinadas realizaciones, R^{13} y R^{14} se unen para formar un grupo 2-oxabicyclo[2.2.2]octeno sustituido de la fórmula (xix):

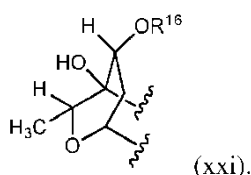


en donde cada caso de R¹⁶ y R¹⁷ se selecciona en forma independiente entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, carbonilo, sililo, sulfonilo y sulfínilo.

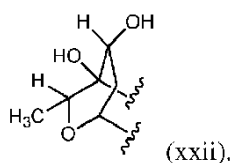
En determinadas realizaciones, R¹⁶ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R¹⁶ es carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido. No obstante, en determinadas realizaciones, R¹⁶ es hidrógeno, p. ej., y R¹³ y R¹⁴ se unen para formar un grupo 2-oxabicyclo[2.2.2]octenilo sustituido de la fórmula (xx):



En determinadas realizaciones, R¹⁷ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R¹⁷ es carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido. No obstante, en determinadas realizaciones, R¹⁷ es hidrógeno, p. ej., y R¹³ y R¹⁴ se unen para formar un grupo 2-oxabicyclo[2.2.2]octenilo sustituido de la fórmula (xxi):



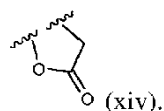
En determinadas realizaciones, tanto R¹⁶ como R¹⁷ son hidrógeno. En este caso, en determinadas realizaciones, R¹³ y R¹⁴ se unen para formar un grupo 2-oxabicyclo[2.2.2]octenilo sustituido de la fórmula (xxii):



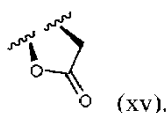
En determinadas realizaciones, R⁵ es hidrógeno y R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, tanto R⁵ como R⁶ son hidrógeno. No obstante, en determinadas realizaciones, R⁵ es hidrógeno y R⁶ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido.

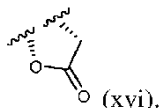
Alternativamente, en determinadas realizaciones, R⁵ y R⁶ se unen para formar un enlace directo, p. ej., para proveer una dihidrofuran-2-ona de la fórmula (xiv):



En determinadas realizaciones, la dihidrofuran-2-ona de la fórmula (xiv) es de la fórmula (xv):

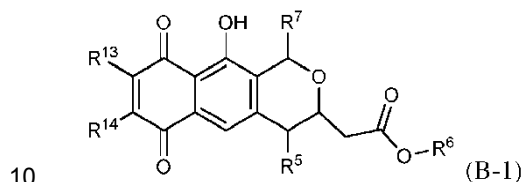


En determinadas realizaciones, la dihidrofuran-2-ona de la fórmula (xiv) es de la fórmula (xvi):



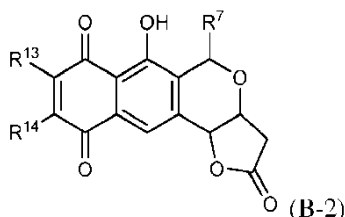
- 5 En determinadas realizaciones, R⁷ es hidrógeno. En determinadas realizaciones, R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R⁷ es alquilo opcionalmente sustituido (p. ej., -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂ y similares). En determinadas realizaciones, R⁷ es -CH₃.

En determinadas realizaciones, en donde R¹² es hidrógeno, el compuesto de Fórmula (B) es de la Fórmula (B-1):



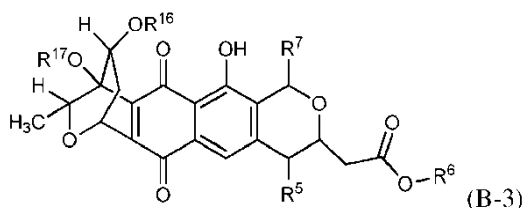
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, R⁷ es -CH₃.

En determinadas realizaciones, en donde R⁵ y R⁶ se unen para formar un enlace directo, el compuesto de Fórmula (B-1) es de la Fórmula (B-2):



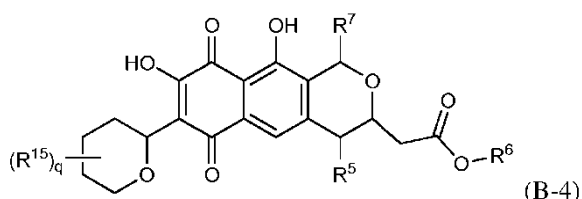
- 15 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, R⁷ es -CH₃.

En determinadas realizaciones, en donde R¹³ y R¹⁴ se unen para formar un grupo 2-oxabicyclo[2.2.2]octenilo sustituido (xix), el compuesto de Fórmula (B-1) es de la Fórmula (B-3):



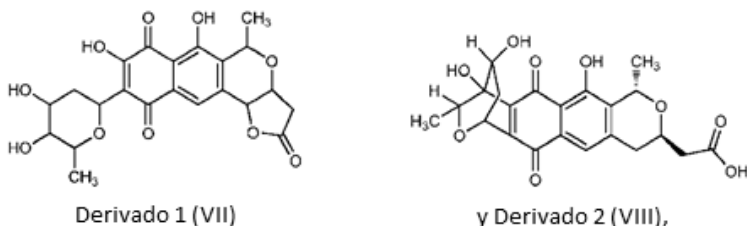
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, R⁷ es -CH₃.

- 20 En determinadas realizaciones, en donde R¹³ es -OH y R¹⁴ es un grupo tetrahidropiraniilo opcionalmente sustituido de la fórmula (xvii), el compuesto de Fórmula (B-1) es de la Fórmula (B-4):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables. En determinadas realizaciones, R⁷ es -CH₃.

Los compuestos ilustrativos de la Fórmula (B) incluyen, entre otros:



o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 En determinadas realizaciones, los compuestos de Fórmula (A) y (B) tienen un valor IC_{50} de menos de aproximadamente 100 μM , p. ej., menos de aproximadamente 10 μM , p. ej., menos de aproximadamente 1 μM , p. ej., menos de aproximadamente 0,1 μM o p. ej., menos de aproximadamente 0,01 μM .

Los compuestos descritos en la presente invención pueden ser útiles en métodos, composiciones farmacéuticas y kits, por ejemplo, en el tratamiento y la prevención de trastornos proliferativos como el cáncer, tumores benignos, trastornos inflamatorios y complicaciones de estos.

10 Proteína cinasas, Cdc7 y Dbf4

Los compuestos útiles en la presente invención son inhibidores de proteína cinasas. Las proteína cinasas constituyen un grupo de enzimas que catalizan la fosforilación de grupos hidroxilo de residuos de proteína específicos tales como tirosina, serina o treonina. Dichas fosforilaciones pueden modificar ampliamente la función de las proteínas; por lo tanto, las proteína cinasas cumplen una función importante en la regulación de una gran variedad de procesos celulares, que notablemente incluyen metabolismo, proliferación celular, diferenciación celular o supervivencia celular. Entre las diversas funciones celulares en las que está implicada la actividad de una proteína cinasa, ciertos procesos representan dianas atractivas para tratar determinadas enfermedades. Como ejemplo, se pueden mencionar notablemente la angiogénesis y el control del ciclo celular, en donde las proteína cinasas pueden cumplir una función esencial. Estos procesos son esenciales para el desarrollo de tumores sólidos, además del desarrollo de otras enfermedades.

Las proteína cinasas participan en eventos de señalización que controlan la activación, el desarrollo y la diferenciación de células en respuesta o bien a mediadores extracelulares o a cambios en el entorno. En general, estas cinasas pertenecen a dos grupos: aquellos que fosforilan residuos serina y/o treonina preferencialmente, y aquellos que fosforilan residuos tirosina preferencialmente (S. K. Hanks y T. Hunter, FASEB. J., 1995, 9, páginas 576-596). Las serina/treonina cinasas, por ejemplo, son isoformas de proteína cinasas C (A. C. Newton, J. Biol. Chem., 1995, 270, páginas 28495-28498) y un grupo de cinasas dependientes de ciclina, como Cdc2 (Cdk1) (J. Pines, Trends in Biochemical Sciences, 1995, 18, páginas 195-197). Las tirosina cinasas incluyen receptores de los factores de crecimiento, como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) (S. Iwashita y M. Kobayashi, Cellular Signalling, 1992, 4, páginas 123-132), y cinasas citosólicas tales como p56tck, p59fYn, ZAP-70 y las cinasas csk (C. Chan *et al.*, Ann. Rev. Immunol., 1994, 12, páginas 555-592).

Se han descrito niveles anormalmente altos de actividad de proteína cinasa con muchas enfermedades, lo que produce funciones celulares anormales. Esto puede ocurrir directa o indirectamente, a partir del funcionamiento erróneo en los mecanismos de control de la actividad de cinasa, asociados por ejemplo con una mutación, expresión excesiva o activación inadecuada de la enzima, o con la producción excesiva o producción deficiente de citocinas u otros factores de crecimiento que también están implicados en la transducción de señales en dirección 5' o en dirección 3' de las cinasas. En todos estos casos, la inhibición selectiva de la acción de todas las cinasas ofrece la expectativa de un efecto beneficioso. Entre estas proteína cinasas se puede mencionar muy particularmente la proteína cinasa Cdc7. Cdc7 es una serina/treonina cinasa que se ha caracterizado a nivel molecular como un factor esencial para el inicio de la replicación de ADN.

La actividad catalítica de Cdc7, que se conserva en todas las eucariotas, depende de su subunidad reguladora Dbf4. Si bien la expresión de Cdc7 (a nivel de ARN mensajero y proteína) es contante en todo el ciclo celular, el nivel de expresión de Dbf4 depende en cambio del ciclo celular, que induce un incremento en la actividad de la cinasa Cdc7 durante la transición G1-S. Por este motivo, Cdc7 recibe la denominación DDK (cinasa dependiente de Dbf-4).

La actividad principal del complejo Cdc7/Dbf4 ocurre al inicio de la replicación del ADN durante la fase S. Fosforila MCM2 que por lo tanto activa el complejo MCM (mantenimiento de minicromosomas), que es un componente esencial de la actividad de ADN-helicasa.

Cdc7 también cumple una función importante en la mutagénesis, principalmente inducida por la acción a nivel de las vías y puntos de control de daño del ADN, en particular el punto de control dependiente de ATR, que previene el

inicio de la replicación al ADN en respuesta al daño monocatenario causado por agentes químicos tales como etopósido.

5 Cdc7 y Dbf4 se expresan en forma excesiva en líneas de células tumorales humanas y en muchas muestras tumorales (pulmón, mama, tiroides, colon-recto, esófago, útero, testículo, hígado) en comparación con los tejidos normales correspondientes (Hess, G.F., Drong, R.F., *et al.* 1998).

10 Los experimentos de supresión de expresión de Cdc7 con el uso de tecnología de interferencia de ARN (ARNi) demuestran que la inhibición de la expresión de Cdc7 induce la detención del ciclo celular y previene la proliferación celular de las líneas celulares de tumores humanos HeLa y HCT116, pero tiene un efecto limitado sobre las células normales (fibroblastos de piel humana normales). Esto se refleja en el cese prolongado en G1 que induce la apoptosis en células que carecen de p53 (>50% de tumores) pero es reversible en células normales [A. Montagnoli *et al.*, CANCER RESEARCH 64, 7110-7116, Oct. 1, 2004].

15 Los inhibidores de actividad de Cdc7 cinasa pueden constituir una nueva categoría de terapia citotóxica dirigida, además de inhibidores de replicación de ADN. Dichos inhibidores inhibirían la replicación antes de que se establezcan las horquillas de replicación, bloqueando así la replicación sin dañar el ADN. La presente solicitud se refiere por tanto a nuevos inhibidores de proteína cinasa Cdc7 que se pueden utilizar notablemente para el tratamiento de proliferación celular anormal y más particularmente en oncología.

Métodos de tratamiento

Los métodos implican el uso de un compuesto de Fórmula (A) o (B), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

20 En un aspecto, la presente invención da a conocer un compuesto de Fórmula (A) o (B), o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.

En determinadas realizaciones, el sujeto es un ser humano.

En determinadas realizaciones, el compuesto induce apoptosis. En determinadas realizaciones, el compuesto induce la detención de la fase S.

25 En determinadas realizaciones, el compuesto es un inhibidor de una proteína cinasa y donde la inhibición de una proteína cinasa es útil para el tratamiento o la prevención del trastorno proliferativo. En determinadas realizaciones, la proteína cinasa es cinasa Cdc7 o la subunidad reguladora Dbf4 de cinasa Cdc7, y en donde la inhibición de cinasa Cdc7 o la subunidad reguladora Dbf4 de cinasa Cdc7 es útil para el tratamiento o la prevención del trastorno proliferativo. En algunas realizaciones, el inhibidor de proteína cinasa es un inhibidor de cinasa Cdc7 de la subunidad reguladora Dbf4 de cinasa Cdc7.

30 En determinadas realizaciones, el trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste en cáncer, trastornos mieloproliferativos (p. ej., policitemia vera, trombocitosis esencial, mielofibrosis y leucemia mielógena crónica (CML)), hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, trastornos fibróticos, fibrosis pulmonar, artritis, artritis reumatoidea, glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica, restenosis, trastornos de proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos de proliferación de células mesangiales, trastornos metabólicos, alergias, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, diabetes y degeneración muscular. En determinadas realizaciones, el trastorno proliferativo es cáncer.

40 En determinadas realizaciones, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de huesos, cerebro, tejido conjuntivo, glándulas endocrinas, corteza suprarrenal, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, laringe e hipofaringe, mesotelioma, músculo, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, uréter, vagina y vulva; vejiga; cáncer de mama; cáncer de colon; cáncer de riñón; cáncer de hígado; cáncer de pulmón; cáncer de esófago; cáncer de vesícula biliar; cáncer de ovario; cáncer pancreático; cáncer de estómago; cáncer cervicouterino; cáncer de tiroides; cáncer de próstata; carcinoma tiroideo papilar; tumores genitourinarios; retinoblastoma; tumor de Wilms; síndrome mielodisplásico; neoplasia celular plasmática; síndromes paraneoplásicos; carcinoma de células renales; sarcoma de Ewing; tumores desmoplásicos de células redondas pequeñas; mesotelioma; cáncer de piel, en donde dicho cáncer de piel es carcinoma de células escamosas; cáncer hematológico [p. ej., cáncer hematológico de linaje linfocitario, en donde dichos tumores son leucemia, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfoblástica aguda, linfoma, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (p. ej., linfoma de células del manto (MCL), linfoma de células vellosas y linfoma de Burkitt; leucemia linfocítica crónica (CLL); tumores hematopoyéticos de linaje mieloide, en donde dichos tumores son mieloma múltiple, leucemia mieloide crónica (CML) y leucemia mieloide aguda (AML) (p. ej., leucemia megacarioblástica aguda (AMKL); síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica]; tumores de origen mesenquimal, en donde los tumores son fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, en donde dichos tumores son astrocitoma, neuroblastoma, glioma (p. ej., glioblastoma) y schwannomas; y otros tumores, en donde dichos tumores son melanoma, melanoma cutáneo, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xerodermia pigmentosa,

queratocantoma, cáncer folicular tiroideo, sarcoma de Kaposi, tumores de sitio de primario desconocido; tumores sólidos, tumores hematológicos y malignidades relacionadas con el SIDA.

En determinadas realizaciones, el cáncer es un cáncer resistente a múltiples fármacos (MDR).

5 En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer recurrente y/o resistente. Cáncer recurrente se refiere a un cáncer que ha retornado después de que un paciente ha gozado de una remisión. Cáncer resistente se refiere a un cáncer que no responde a otras terapias o agentes terapéuticos. En determinadas realizaciones, el cáncer es resistente a (es decir, no responde a) terapias o agentes quimioterapéuticos. En determinadas realizaciones, el cáncer hematológico es resistente a terapias o agentes quimioterapéuticos.

10 En determinadas realizaciones, el cáncer es leucemia, linfoma, melanoma, cáncer de mama, estómago, ovarios, colon, recto, pulmón, cáncer, laringe, sistema linfático, tiroides, esófago, hígado, útero, testículo, vejiga, próstata, huesos o páncreas. En determinadas realizaciones, el cáncer es leucemia, cáncer de mama, de colon o de pulmón.

15 En determinadas realizaciones, el cáncer es un cáncer hematológico. En determinadas realizaciones, el compuesto inhibe el crecimiento de tumores hematológicos. En determinadas realizaciones, el compuesto inhibe el crecimiento de tumores hematológicos con valores IC50 en el intervalo nanomolar. En determinadas realizaciones, el cáncer hematológico es cáncer hematopoyético de linaje linfoide. En determinadas realizaciones, el cáncer hematológico es cáncer hematopoyético recurrente y/o resistente de linaje linfoide. En determinadas realizaciones, el cáncer es resistente a múltiples ciclos de terapia antineoplásica (p. ej., trasplante de médula ósea alogénico). En determinadas realizaciones, el cáncer hematológico es ALL, CLL, AML o CML resistente y/o recurrente.

20 En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer de ovario. En determinadas realizaciones, el cáncer de ovario es carcinoma de ovario.

En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer de pulmón. En determinadas realizaciones, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células no pequeñas. En determinadas realizaciones, el cáncer de pulmón es cáncer de pulmón de células pequeñas. En determinadas realizaciones, el cáncer de pulmón es adenocarcinoma de pulmón.

En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer de próstata.

25 En determinadas realizaciones, el cáncer es carcinoma de células renales.

En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer cervicouterino. En determinadas realizaciones, el cáncer cervicouterino es adenocarcinoma cervicouterino. En determinadas realizaciones, el cáncer cervicouterino es positivo para la infección del virus del papiloma humano (HPV).

En determinadas realizaciones, el cáncer es glioblastoma.

30 En determinadas realizaciones, el cáncer es retinoblastoma.

En determinadas realizaciones, el cáncer es rhabdomyosarcoma.

En determinadas realizaciones, el cáncer es un tumor desmoplásico de células redondas pequeñas.

35 En determinadas realizaciones, el cáncer es cáncer de mama. En determinadas realizaciones, el cáncer de mama es carcinoma ductal de mama. En determinadas realizaciones, el cáncer de mama es adenocarcinoma de mama. En determinadas realizaciones, el cáncer de mama es adenocarcinoma de mama metastásico. En determinadas realizaciones, el cáncer de mama es HER2 negativo. En determinadas realizaciones, el cáncer de mama es HER2 positivo. En determinadas realizaciones, el cáncer de mama es negativo para el receptor NEU.

En determinadas realizaciones, el cáncer es mesotelioma.

En determinadas realizaciones, el cáncer es melanoma.

40 En determinadas realizaciones, el cáncer es carcinoma tiroideo.

En determinadas realizaciones, el cáncer es sarcoma de Ewing.

En determinadas realizaciones, el cáncer es un tumor sólido. En determinadas realizaciones, el compuesto inhibe el crecimiento de tumores sólidos. En determinadas realizaciones, el compuesto inhibe el crecimiento de tumores sólidos con valores IC50 en el intervalo nanomolar.

45 En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación genética.

En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de RAS. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende RAS de tipo salvaje.

- 5 En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de EGFR. En determinadas realizaciones, la mutación de EGFR es una mutación L858R EGFR. En determinadas realizaciones, la mutación de EGFR es una mutación De1E746 EGFR. En determinadas realizaciones, la mutación de EGFR es una mutación De1E746-A750 EGFR. En determinadas realizaciones, la mutación de EGFR es una mutación De1E746-E749 EGFR. En determinadas realizaciones, la mutación de EGFR es una mutación T790M EGFR. En determinadas realizaciones, la mutación de EGFR es una mutación T790M/L858R EGFR. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende EGFR de tipo salvaje.
- 10 En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de KRAS. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de G13C KRAS. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de G12C KRAS. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de G12C KRAS. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de Q61H KRAS. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende KRAS de tipo salvaje.
- 15 En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de p53. En determinadas realizaciones, la mutación de p53 es una mutación R273H p53. En determinadas realizaciones, la mutación de p53 es una mutación G262V p53. En determinadas realizaciones, la mutación de p53 es una mutación G16L p53. En determinadas realizaciones, la mutación de p53 es una mutación C176F p53. En determinadas realizaciones, la mutación de p53 es una mutación M246I p53. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende p53 de tipo salvaje.
- 20 En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación BRAF. En determinadas realizaciones, la mutación BRAF es una mutación de BRAF V600E.
- En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de EVI1.
- En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de Flt-3.
- En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de WT-1.
- En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de ciclina D.
- En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de PTEN.
- 25 En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una mutación de ABL cinasa.
- En determinadas realizaciones, la mutación comprende una anomalía cromosómica. En determinadas realizaciones, la anomalía cromosómica es una eliminación o inversión cromosómica. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una eliminación del cromosoma 17p. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una inversión del cromosoma 16. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una trisomía del cromosoma 8. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una monosomía del cromosoma 7. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una anomalía del cromosoma 11q23. En determinadas realizaciones, el cáncer comprende una anomalía positiva para el cromosoma Filadelfia.
- 30 En determinadas realizaciones, el cáncer comprende un transcrito de fusión. En determinadas realizaciones, el transcrito de fusión es un transcrito de fusión de ASPL-TFE3 recíproco.
- 35 Ensayos
- En algunas realizaciones, la presente invención da a conocer un método para determinar la respuesta a la dosis usando un ensayo de citotoxicidad. En algunas realizaciones, la presente invención incluye un método para realizar estudios de dosis y respuesta, que comprende las etapas de proporcionar un compuesto de ensayo, poner en contacto el compuesto de ensayo con una célula e incubar la célula con el compuesto bajo condiciones adecuadas para determinar la citotoxicidad del compuesto. La actividad antiproliferativa del compuesto de ensayo puede luego ensayarse usando un método conocido por los expertos en la técnica. Este proceso puede entonces repetirse usando distintas concentraciones de un compuesto de ensayo con el fin de calcular el valor IC₅₀. En determinadas realizaciones, el compuesto de ensayo es un compuesto. En determinadas realizaciones, las células son células de retinoblastoma.
- 40 En determinadas realizaciones, las células se incuban con un compuesto de ensayo (p. ej., un compuesto) durante aproximadamente 1 minuto hasta aproximadamente 1 semana. En determinadas realizaciones, las células se incuban con un compuesto de ensayo durante aproximadamente 1 hora hasta aproximadamente 1 semana. En determinadas realizaciones, las células se incuban con un compuesto de ensayo durante aproximadamente 12 horas hasta aproximadamente 1 semana. En determinadas realizaciones, las células se incuban con un compuesto de ensayo durante aproximadamente 24 horas hasta aproximadamente 1 semana. En determinadas realizaciones, las células se incuban con un compuesto de ensayo durante aproximadamente 36 horas hasta aproximadamente 1 semana. En determinadas realizaciones, las células se incuban con un compuesto de ensayo durante aproximadamente 48 horas hasta aproximadamente 1 semana. En determinadas realizaciones, las células se incuban con un compuesto de ensayo durante aproximadamente 48 horas hasta aproximadamente 120 horas. En
- 50

determinadas realizaciones, las células se incuban con un compuesto de ensayo durante aproximadamente 48 horas hasta aproximadamente 96 horas. En determinadas realizaciones, las células se incuban con un compuesto de ensayo durante aproximadamente 62 horas hasta aproximadamente 82 horas. En determinadas realizaciones, la células se incuban con un compuesto de ensayo durante aproximadamente 72 horas. En determinadas realizaciones, las células se incuban con un compuesto de ensayo durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6 o 7 días.

En determinadas realizaciones, después de una cantidad especificada de tiempo (p. ej., 72 horas), se añade un indicador de viabilidad celular (p. ej., azul de Alamar), y la mezcla se incuba por un periodo de tiempo adicional. En algunas realizaciones, este periodo adicional de intervalos de tiempos es de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 48 horas. En algunas realizaciones, estos intervalos de periodos de tiempo adicionales son de aproximadamente 12 horas a aproximadamente 36 horas. En algunas realizaciones, este periodo de tiempo adicional es de aproximadamente 24 horas.

La inhibición de la proliferación celular se puede medir usando métodos o tecnología conocidos en la técnica. En algunas realizaciones, la inhibición de la proliferación celular se mide usando una sustancia que produce una señal detectable que es proporcional a la cantidad de inhibición de la proliferación celular. En algunas realizaciones, la inhibición de la proliferación celular se cuantifica usando uno de cualquier indicador conocido por los expertos en la técnica que produce una señal cuantificable, la intensidad de la cual es detectable y proporcional a la cantidad de inhibición. En algunas realizaciones, la inhibición de la proliferación celular se cuantifica usando un indicador que fluoresce. Los indicadores ilustrativos incluyen Tyramide-Alexa Fluor 488, azul de Alamar, etc.

En algunas realizaciones, la eficacia de un compuesto se mide midiendo el tamaño del tumor durante un periodo de tiempo, antes, durante y/o después del tratamiento con dicho compuesto. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se mide una vez por semana. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se mide dos veces por semana. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se mide todos los días. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se mide una vez al día. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se mide dos veces al día. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se mide día por medio. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se mide una vez cada tres días. En determinadas realizaciones, el tamaño del tumor se mide en intervalos según lo requerido por uno cualquiera de los métodos conocidos por el experto en la técnica. En algunas realizaciones, el tamaño del tumor se mide externamente dos veces al día con un calibrador. En determinadas realizaciones, el tamaño del tumor se mide una vez por semana usando una técnica de obtención de imágenes (p. ej., MRI, radiografía, TC). En algunas realizaciones, la técnica de obtención de imágenes es una técnica bioluminiscente. En determinadas realizaciones, la obtención de imágenes bioluminescentes comprende anestesia del animal hospedante, inyección de un compuesto bioluminiscente y posterior medición de emisión fotónica. En algunas realizaciones, la obtención de imágenes del tumor se logra usando cualquiera de los métodos conocidos en la técnica médica.

Como se detalla en este documento, en ensayos para determinar la capacidad de un compuesto (p. ej., un compuesto) de inhibir el desarrollo de células de cáncer, ciertos compuestos pueden exhibir valores $IC_{50} \leq 100 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 50 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 40 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 30 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 20 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 10 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 7,5 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 5 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 2,5 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 1 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 0,75 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 0,5 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 0,25 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 0,1 \mu\text{M}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 75 \text{nM}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 50 \text{nM}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 25 \text{nM}$. En determinadas realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 10 \text{nM}$. En otras realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 7,5 \text{nM}$. En otras realizaciones, el compuesto exhibe valores $IC_{50} \leq 5 \text{nM}$.

Composiciones farmacéuticas

Ciertos aspectos de la invención incluyen el uso de una composición farmacéutica en cualquiera de los métodos anteriores, que comprende un compuesto de Fórmula (A) o (B) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen todos y cada uno de los disolventes, diluyentes u otros vehículos líquidos, auxiliares de dispersión o suspensión, agentes activos superficiales, agentes isotónicos, agentes espesantes o emulsionantes, conservantes, aglutinantes sólidos, lubricantes y similares, según sea adecuado para la forma farmacéutica deseada. Las consideraciones generales en la formulación y/o fabricación de composiciones farmacéuticas se pueden hallar, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª edición, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), y Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2005).

Las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden preparar por cualquier método conocido en la técnica de farmacología. En general, dichos métodos de preparación incluyen las etapas de asociar el ingrediente activo con un vehículo y/o uno o más ingredientes accesorios y luego, si es necesario y/o conveniente, dar forma y/o envasar el producto en una unidad deseada de una o múltiples dosis.

- 5 Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, envasar y/o comercializar a granel, en una dosis de una sola unidad y/o como una pluralidad de dosis unitarias individuales. Tal como se emplea en la presente memoria, una "dosis unitaria" es una cantidad discreta de la composición farmacéutica que comprende una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad del ingrediente activo es en general equivalente a la dosis del ingrediente activo que se administraría a un sujeto y/o una fracción conveniente de dicha dosis tal como, por ejemplo, una mitad o un tercio de dicha dosis.

Las cantidades relativas del ingrediente activo, el vehículo farmacéuticamente aceptable y/o cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica de la invención variarán, dependiendo de la identidad, el tamaño y/o el estado del sujeto tratado y también dependiendo de la ruta mediante la cual se va a administrar la composición. A modo de ejemplo, la composición puede comprender entre 0,1% y 100% (p/p) del ingrediente activo.

- 15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables utilizados en la fabricación de las composiciones farmacéuticas provistas incluyen diluyentes inertes, agentes de dispersión y/o granulación, agentes activos superficiales y/o emulsionantes, agentes desintegrantes, aglutinantes, conservantes, agentes tampón, lubricantes y/o aceites. Los excipientes tales como manteca de cacao y ceras de supositorios, colorantes, edulcorantes, saporíferos y perfumes también pueden estar presentes en la composición.
- 20 Los diluyentes ilustrativos incluyen carbonato de calcio, carbonato de sodio, fosfato de calcio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, hidrógenofosfato de calcio, lactosa fosfato sódico, sacarosa, celulosa, celulosa microcristalina, caolina, manitol, sorbitol, inositol, cloruro de sodio, almidón seco, almidón de maíz, azúcar en polvo, *etc.*, y sus combinaciones.

- 25 Los agentes granulantes y/o dispersantes ilustrativos incluyen almidón de patata, almidón de maíz, almidón de tapioca, almidón glicolato sódico, arcillas, ácido alginico, goma guar, pulpa de cítrico, agar, bentonita, celulosa y productos de madera, esponja natural, resinas de intercambio catiónico, carbonato de calcio, silicatos, carbonato de sodio, poli(vinil-pirrolidona) reticulada (crospovidona), carboximetil almidón de sodio (glicolato sódico de almidón), carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada (croscarmelosa), metilcelulosa, almidón pregelatinizado (almidón 1500), almidón microcristalino, almidón insoluble en agua, carboximetilcelulosa de calcio, aluminosilicato de magnesio (Veegum), laurilsulfato sódico, compuestos de amonio cuaternario, *etc.*, y sus combinaciones.

- 30 Los agentes activos superficiales y/o emulsionantes ilustrativos incluyen emulsionantes naturales (p. ej., goma arábiga, agar, ácido alginico, alginato sódico, tragacanto, musgo de Irlanda, colesterol, xantano, pectina, gelatina, yema de huevo, caseína, grasa de lana, colesterol, cera y lecitina), arcillas coloidales (p. ej., bentonita [silicato de aluminio] y Veegum [silicato de aluminio y magnesio]), derivados de aminoácidos de cadena larga, alcoholes de alto peso molecular (p. ej., alcohol estearílico, alcohol cetílico, alcohol oleílico, monoestearato de triacetina, diestearato de etilenglicol, gliceril monoestearato y propilenglicol monoestearato, alcohol polivinílico), carbómeros (p. ej., carboxipolimetileno, ácido poliacrílico, polímero de ácido acrílico y polímero de carboxivinilo), carragenina, derivados celulósicos (p. ej., carboximetilcelulosa sódica, celulosa en polvo, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa), ésteres de ácido graso sorbitán (p. ej., monolaurato de polioxietileno sorbitán [Tween 20], polioxietileno sorbitán [Tween 60], monoleato de polioxietileno sorbitán [Tween 80], monopalmitato de sorbitán [Span 40], monoestearato de sorbitán e [Span 60], triestearato de sorbitán [Span 65], gliceril monooleato, monooleato de sorbitán [Span 80]), ésteres de polioxietileno (p. ej., monoestearato de polioxietileno [Myrj 45], aceite de ricino hidrogenado de polioxietileno, aceite de ricino polietoxilado, estearato de polioximetileno y Solutol), ésteres de ácido graso de sacarosa, ésteres de ácido graso de polietilenglicol (p. ej., Cremophor), ésteres de polioxietileno, (p. ej., polioxietileno lauriléter [Brij 30]), poli(vinil-pirrolidona), monolaurato de dietilenglicol, trietanolamina oleato, oleato sódico, oleato de potasio, etil oleato, ácido oleico, etil laurato, laurilsulfato sódico, Pluronic F 68, Poloxamer 188, bromuro de cetrimonio, cloruro de cetilpiridinio, cloruro de benzalconio, docusato sódico, *etc.* y/o sus combinaciones.

- 35 Los agentes aglutinantes ilustrativos incluyen almidón (p. ej., almidón de maíz y pasta de almidón), gelatina, azúcares (p. ej., sacarosa, glucosa, dextrosa, dextrina, melazas, lactosa, lactitol, manitol, *etc.*), gomas naturales y sintéticas (p. ej., goma arábiga, alginato sódico, extracto de musgo irlandés, goma panwar, goma ghatti, mucílago de cáscaras de isapol, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, celulosa microcristalina, acetato de celulosa, poli(vinil-pirrolidona), silicato de aluminio y magnesio (Veegum), y arabinogalactano de alerce), alginatos, óxido de polietileno, polietilenglicol, sales de calcio inorgánicas, ácido silícico, polimetacrilatos, ceras, agua, alcohol, *etc.*, y/o sus combinaciones.

Los conservantes ilustrativos incluyen antioxidantes, agentes quelantes, conservantes antimicrobianos, conservantes antifúngicos, conservantes alcohólicos, conservantes ácidos y otros conservantes.

Los antioxidantes ilustrativos incluyen alfa tocoferol, ácido ascórbico, ascorbil palmitato, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, ácido propiónico, propil galato, ascorbato sódico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico y sulfito sódico.

5 Los agentes quelantes ilustrativos incluyen ácido etilendiaminetetraacético (EDTA) y sus sales e hidratos (p. ej., edetato sódico, edetato disódico, edetato trisódico, edetato disódico y cálcico, edetato dipotásico y similares), ácido cítrico y sus sales e hidratos (p. ej., monohidrato de ácido cítrico), ácido fumárico y sus sales e hidratos, ácido málico y sus sales e hidratos, ácido fosfórico y sus sales e hidratos, y ácido tartárico y sus sales e hidratos. Los conservantes antimicrobianos ilustrativos incluyen cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, alcohol bencílico, bronopol, cetrimida, cloruro de cetilpiridinio, clorhexidina, clorobutanol, clorocresol, cloroxilenol, cresol, alcohol etílico, glicerina, hexetidina, imidurea, fenol, fenoxietanol, alcohol feniletílico, nitrato fenilmercúrico, propilenglicol y timerosal.

Los conservantes antifúngicos ilustrativos incluyen butil parabeno, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, ácido benzoico, ácido hidroxibenzoico, benzoato de potasio, sorbato de potasio, benzoato de sodio, propionato de sodio y ácido sórbico.

15 Los conservantes alcohólicos ilustrativos incluyen etanol, polietilenglicol, fenol, compuestos fenólicos, bisfenol, clorobutanol, hidroxibenzoato y alcohol feniletílico.

Los conservantes ácidos ilustrativos incluyen vitamina A, vitamina C, vitamina E, beta-caroteno, ácido cítrico, ácido acético, ácido, deshidroacético, ácido ascórbico, ácido sórbico y ácido fítico.

20 Otros conservantes incluyen tocoferol, acetato de tocoferol, mesilato de deteroxima, cetrimida, hidroxianisol butilado (BHA), hidroxitolueno butilado (BHT), etilendiamina, laurilsulfato sódico (SLS), lauriléter sulfato sódico (SLES), bisulfito de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de potasio, metabisulfito de potasio, Glydant Plus, Phenonip, metilparabeno, Germall 115, Germaben II, Neolone, Kathon y Euxil. En determinadas realizaciones, el conservante es un antioxidante. En otras realizaciones, el conservante es un agente quelante.

25 Los agentes tampón ilustrativos incluyen disoluciones de tampón de citrato, disoluciones de tampón de acetato, disoluciones de tampón de fosfato, cloruro de amonio, carbonato cálcico, cloruro de calcio, citrato de calcio, glubionato de calcio, gluceptato de calcio, gluconato de calcio, ácido D-glucónico, glicerofosfato de calcio, lactato de calcio, ácido propanoico, levulinato de calcio, ácido pentanoico, fosfato de calcio dibásico, ácido fosfórico, fosfato de calcio tribásico, hidróxido fosfato de calcio, acetato de potasio, cloruro de potasio, gluconato de potasio, mezclas de potasio, fosfato de potasio dibásico, fosfato de potasio monobásico, mezclas de fosfato de potasio, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, cloruro de sodio, citrato de sodio, lactato de sodio, fosfato sódico dibásico, fosfato sódico monobásico, mezclas de fosfato sódico, trometamina, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, ácido alginico, agua libre de pirógeno, disolución salina isotónica, disolución de Ringer, alcohol etílico, *etc.*, y sus combinaciones.

30 Los lubricantes ilustrativos incluyen estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, sílice, talco, malta, gliceril behenato, aceites vegetales hidrogenados, polietilenglicol, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, leucina, laurilsulfato de magnesio, laurilsulfato de sodio, *etc.*, y sus combinaciones.

35 Los aceites ilustrativos incluyen aceite de almendra, carozo de damasco, avocado, babasu, bergamoto, casis, boraja, enebro rojo, manzanilla, canola, alcarabia, carnaúba, ricino, canela, manteca de cacao, coco, hígado de bacalao, café, maíz, algodón, emu, eucalipto, onagra, pescado, lino, geranio, calabaza amarga, semilla de uva, avellana, aceite de hisopo, isopropil miristato, jojoba, nuez de la india, lavándula, lavanda, limón, litsea cubeba, macademia, malva, semilla de mango, semilla de meadowfoam, visón, nuez moscada, oliva, naranja, reloj del Atlántico, palma, semilla de palma, carozo de durazno, cacahuete, semilla de amapola, semilla de zapallo, colza, salvado de arroz, romero, cártamo, sándalo, sasquana, sazonado, espinillo amarillo, sésamo, manteca de karité, silicona, soja, girasol, árbol del té, cardo, sábal, vetiver, nuez y germen de trigo. Los aceites ilustrativos incluyen, entre otros, butil estearato, triglicérido caprílico, triglicérido cáprico, ciclometicona, dietil sebacato, dimeticona 360, isopropil miristato, aceite mineral, octildodecanol, alcohol oleílico, aceite de silicona y sus combinaciones.

40 Las formas farmacéuticas líquidas para administración oral y parenteral incluyen emulsiones, microemulsiones disoluciones, suspensiones, jarabes y elixires. Además de los ingredientes activos, las formas farmacéuticas líquidas pueden comprender diluyentes inertes comúnmente utilizados en la técnica tales como, por ejemplo, agua u otros disolventes, agentes solubilizantes y emulsionantes tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de alcohol etilbencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, dimetilformamida, aceites (p. ej., aceite de algodón, cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfurílico, polietilenglicoles y ésteres de ácido graso de sorbitán, y mezclas de estos. Además de diluyentes inertes, las composiciones orales pueden incluir adyuvantes tales como humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión, edulcorantes, saporíferos y perfumes. En determinadas realizaciones para administración parenteral, los conjugados

45 de la invención se mezclan con agentes solubilizantes tales como Cremophor, alcoholes, aceites, aceites modificados, glicoles, polisorbatos, ciclodextrinas, polímeros y sus combinaciones.

Las preparaciones inyectables, por ejemplo, suspensiones acuosas u oleaginosas estériles, se pueden formular de acuerdo a la técnica conocida, usando agentes de dispersión o humectantes adecuados, y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril puede ser una disolución, suspensión o emulsión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, por ejemplo, como una disolución en 1,3-butanodiol. Entre los

5

vehículos y disolventes aceptables que se pueden emplear se encuentran agua, disolución de Ringer, disolución de cloruro de sodio isotónica y U.S.P. Asimismo, se emplean convencionalmente aceites fijos estériles como un disolvente o medio de suspensión. Para este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo suave, incluidos mono o diglicéridos sintéticos. Además, se usan ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

10

Las formulaciones inyectables se pueden esterilizar, por ejemplo, por filtración a través de un filtro que retiene bacterias, o incorporando agentes de esterilización en la forma de composiciones sólidas estériles que se pueden disolver o dispersar en agua estéril u otro medio inyectable estéril antes del uso.

Con el fin de prolongar el efecto de un fármaco, a menudo resulta conveniente demorar la absorción del fármaco de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo con poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende entonces de su velocidad de disolución que, a su vez, puede depender del tamaño de los cristales y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción demorada de un fármaco administrado por vía parenteral se logra disolviendo o suspendiendo el fármaco en un vehículo oleoso.

15

Las composiciones para administración rectal o vaginal son típicamente supositorios que se pueden preparar mezclando los conjugados de la presente invención con excipientes o vehículos no irritantes adecuados tales como manteca de cacao, polietilenglicol o cera de supositorios que son sólidos a temperatura ambiente pero líquidos a la temperatura corporal y por lo tanto se funden en el recto o la cavidad vaginal y liberan el ingrediente activo.

20

Las formas farmacéuticas sólidas para administración oral incluyen cápsulas, comprimidos, pastillas, polvos y gránulos. En dichas formas farmacéuticas, el ingrediente activo se mezcla con por lo menos un excipiente o vehículo inerte farmacéuticamente aceptable tal como citrato de sodio o fosfato de dicalcio y/o a) cargas o extensores tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y ácido silícico, b) aglutinantes tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidina, sacarosa y goma arábiga, c) humectantes como glicerol, d) desintegrantes como agar, carbonato cálcico, almidón de patata o tapioca, ácido algínico, ciertos silicatos y carbonato sódico, e) agentes retardantes de disolución como parafina, f) aceleradores de absorción tales como compuestos de amonio cuaternario, g) humectantes como, por ejemplo, alcohol cetílico y monoestearato de glicerol, h) absorbentes como caolina y arcilla de bentonita, e i) lubricantes tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato sódico y mezclas de estos. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, la forma farmacéutica puede comprender agentes tampón.

25

30

Se pueden emplear composiciones sólidas de tipo similar como cargas en cápsulas rellenas de gelatina dura y blanda usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular, y similares. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, cápsulas, pastillas y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos tales como recubrimientos entéricos y otros recubrimientos conocidos en la técnica de formulación farmacéutica. Pueden opcionalmente comprender agentes opacificadores y pueden ser de una composición que les libera el ingrediente(s) activo solo o preferencialmente en una parte determinada del tubo digestivo, opcionalmente en un modo demorado. Los ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden usar incluyen sustancias poliméricas y ceras. Se pueden emplear composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas rellenas de gelatina dura y blanda, usando excipientes tales como lactosa o azúcar de la leche, además de polietilenglicoles de alto peso molecular y similares.

35

40

Los ingredientes activos se pueden usar en forma micro-encapsulada con uno o más de los excipientes anteriormente mencionados. Las formas farmacéuticas sólidas de comprimidos, grageas, píldoras, pastillas y gránulos se pueden preparar con recubrimientos y revestimientos tales como recubrimientos entéricos, recubrimientos que controlan la liberación y otros recubrimientos conocidos en la técnica. En dichas formas farmacéuticas, el ingrediente activo se puede mezclar con por lo menos un diluyente inerte tal como sacarosa, lactosa o almidón. Dichas formas farmacéuticas pueden comprender, como en la práctica normal, sustancias adicionales que no son diluyentes inertes, p. ej., lubricantes para formación de comprimidos y otros auxiliares de formación de comprimidos tales como estearato de magnesio y celulosa microcristalina. En el caso de cápsulas, comprimidos y pastillas, las formas farmacéuticas pueden comprender agentes tampón. Pueden opcionalmente comprender agentes opacificadores y pueden ser una composición que hace que liberen el ingrediente(s) activo solo o preferencialmente en determinada parte del tubo digestivo, opcionalmente en un modo demorado. Los ejemplos de composiciones de incorporación que se pueden utilizar incluyen ceras y sustancias poliméricas.

45

50

Las formas farmacéuticas para administración tópica y/o transdérmica de un compuesto de la presente invención pueden incluir ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, polvos, disoluciones, pulverizaciones, inhalantes y/o parches. En general, el ingrediente activo se mezcla bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente activo y/o cualquier conservante necesario y/o tampón según se requiera. Adicionalmente, la presente invención contempla el uso de parches transdérmicos, que a menudo tienen la ventaja adicional de proveer administración controlada de un ingrediente activo al organismo. Dichas formas farmacéuticas se pueden preparar, por ejemplo,

55

60

disolviendo y/o dispensando el ingrediente activo en el medio correcto. Alternativa o adicionalmente, la velocidad se puede controlar o bien proporcionando una membrana controladora de la velocidad y/o dispersando el ingrediente activo en una matriz polimérica y/o gel.

5 Los dispositivos adecuados para uso en la administración de composiciones farmacéuticas intradérmicas descritas en la presente invención incluyen dispositivos con agujas cortas como aquellos descritos en las patentes de EE. UU. 4.886.499; 5.190.521; 5.328.483; 5.527.288; 4.270.537; 5.015.235; 5.141.496; y 5.417.662. Las composiciones intradérmicas se pueden administrar mediante dispositivos que limitan la longitud de penetración eficaz de una aguja en la piel, como aquellos descritos en la publicación PCT WO 99/34850 y sus equivalentes funcionales. Es adecuado un dispositivo de inyección a chorro que administra vacunas líquidas a la dermis mediante un inyector a chorro líquido y/o mediante una aguja que perfora la capa córnea y produce un chorro que llega a la dermis. Los dispositivos de inyección a chorro se describen, por ejemplo, en las patentes de EE. UU. 5.480.381; 5.599.302; 10 5.334.144; 5.993.412; 5.649.912; 5.569.189; 5.704.911; 5.383.851; 5.893.397; 5.466.220; 5.339.163; 5.312.335; 5.503.627; 5.064.413; 5.520.639; 4.596.556; 4.790.824; 4.941.880; 4.940.460; y las publicaciones PCT WO 97/37705 y WO 97/13537. Son adecuados dispositivos balísticos de administración de polvo/partículas que usan gas comprimido para acelerar vacunas en forma de polvo a través de capas externas de la piel a la dermis. Alternativa o 15 adicionalmente, se pueden usar jeringas convencionales en el método mantoux clásico de administración intradérmica.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen, entre otros, preparaciones líquidas y/o semilíquidas tales como linimentos, lociones, emulsiones aceite en agua y/o agua en aceite tales como cremas, 20 ungüentos y/o pastas, y/o disoluciones y/o suspensiones. Las formulaciones para administración tópica pueden comprender, por ejemplo, aproximadamente 1% a aproximadamente 10% (p/p) de ingrediente activo, aunque la concentración del ingrediente activo puede ser tan alta como el límite de solubilidad del ingrediente activo en el disolvente. Las formulaciones para administración tópica pueden además comprender uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en este documento.

25 Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar y/o comercializar en una formulación adecuada para administración pulmonar a través de la cavidad bucal. Dicha formulación puede comprender partículas secas que comprenden el ingrediente activo. Dicha formulación puede comprender partículas secas que comprenden el ingrediente activo y tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 30 nanómetros o de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 nanómetros. Dichas composiciones convenientemente adoptan la forma de polvos secos para administración usando un dispositivo que comprende un depósito de polvo seco al que se puede dirigir una corriente de propulsor para dispersar el polvo y/o usando un recipiente de dispensación de disolvente/polvo autopropulsor tal como un dispositivo que comprende el ingrediente activo disuelto y/o suspendido en un propulsor de baja ebullición en un recipiente sellado. Dichos polvos comprenden partículas en las que por lo menos 98% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor que 0,5 nanómetros y por lo menos 95% de las partículas en número tienen un diámetro menor que 7 nanómetros. Alternativamente, por lo menos 95% 35 de las partículas en peso tienen un diámetro mayor que 1 nanómetro y por lo menos 90% de las partículas en número tienen un diámetro menor que 6 nanómetros. Las composiciones en polvo seco pueden incluir un diluyente en polvo fino sólido tal como azúcar y se proveen convenientemente en forma de dosis unitaria.

Los propulsores de baja ebullición en general incluyen propulsores líquidos que tienen un punto de ebullición inferior a 65 °F a presión atmosférica. En general, el propulsor puede constituir 50 a 99,9% (p/p) de la composición, y el 40 ingrediente activo puede constituir 0,1 a 20% (p/p) de la composición. El propulsor puede además comprender ingredientes adicionales tales como un tensioactivo no iónico líquido y/o aniónico sólido y/o un diluyente sólido (que puede tener un tamaño de partícula del mismo orden que las partículas que comprenden el ingrediente activo).

Las composiciones farmacéuticas de la invención formuladas para administración pulmonar pueden proporcionar el ingrediente activo en la forma de gotitas de una disolución y/o suspensión. Dichas formulaciones se pueden 45 preparar, envasar y/o comercializar como disoluciones y/o suspensiones alcohólicas acuosas y/o diluidas, opcionalmente estériles, que comprenden el ingrediente activo, y pueden administrarse convenientemente usando cualquier dispositivo de nebulización y/o atomización. Dichas formulaciones pueden además comprender uno o más ingredientes adicionales que incluyen, entre otros, un saporífero tal como sacarina sódica, un aceite volátil, un agente tampón, un agente activo de superficie y/o un conservante tal como metilhidroxibenzoato. Las gotitas 50 provistas por esta ruta de administración pueden tener un diámetro promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 nanómetros.

Las formulaciones descritas en este documento como útiles para la administración pulmonar son útiles para administración intranasal de una composición farmacéutica de la invención. Otra formulación adecuada para 55 administración intranasal es un polvo grueso que comprende el ingrediente activo y que tiene un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 0,2 a 500 micrómetros. Dicha formulación se administra por inhalación rápida a través del pasaje nasal desde un recipiente de polvo que se mantiene cercano a las fosas nasales.

Las formulaciones adecuadas para administración nasal pueden comprender, por ejemplo, desde aproximadamente tan solo 0,1% (p/p) hasta tanto como 100% (p/p) del ingrediente activo y pueden comprender uno o más de los 60 ingredientes adicionales descritos en este documento. Una composición farmacéutica de la invención se puede

preparar, envasar y/o comercializar en una formulación adecuada para administración bucal. Dichas formulaciones pueden, por ejemplo, adoptar la forma de comprimidos y/o pastillas elaborados usando métodos convencionales, y pueden contener, por ejemplo, 0,1 a 20% (p/p) de ingrediente activo, en donde el equilibrio comprende una composición que se puede disolver y/o degradar oralmente y, opcionalmente, uno o más de los ingredientes adicionales descritos en la presente invención. En forma alternativa, las formulaciones adecuadas para administración bucal pueden comprender un polvo y/o una disolución y/o suspensión aerosolizada y/o atomizada que comprende el ingrediente activo. Dichas formulaciones en polvo, aerosol y/o atomización, cuando se dispersan, pueden tener un tamaño de partícula y/o gotita promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 nanómetros, y pueden además comprender uno o más de los ingredientes adicionales descritos en este documento.

Una composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar y/o comercializar en una formulación adecuada para administración oftálmica. Dichas formulaciones pueden, por ejemplo, adoptar la forma de gotas oculares, como por ejemplo una disolución y/o suspensión 0,1/1,0% (p/p) del ingrediente activo en un vehículo líquido acuoso u oleoso. Dichas gotas pueden además comprender agentes tampón, sales y/o uno o más de otros ingredientes adicionales descritos en este documento. Otras formulaciones administrables por vía oftálmica que son útiles incluyen aquellas que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina y/o en una preparación liposomal. Las gotas para los oídos y/o los ojos se contemplan dentro del alcance de la presente invención.

Si bien las descripciones de las composiciones farmacéuticas provistas en este documento se refieren principalmente a composiciones farmacéuticas que son adecuadas para administrar a seres humanos, el experto en la técnica ha de entender que dichas composiciones son en general adecuadas para administrar a animales de toda clase. Se entiende bien la modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para administrar a seres humanos con el fin de tornar las composiciones adecuadas para administrar a diversos animales, y el farmacólogo veterinario experto en la técnica puede diseñar y/o efectuar dicha modificación con experimentación habitual. Se pueden hallar consideraciones generales para la formulación y/o fabricación de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, en Remington: The Science and Practice of Pharmacy 2^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, 2005.

Los compuestos provistos se pueden administrar usando cualquier cantidad y cualquier ruta de administración eficaz para el tratamiento. La cantidad exacta requerida variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, la gravedad de la infección, la composición particular, su modo de administración, su modo de actividad y similares.

Los compuestos que se dan a conocer en la presente invención por lo general se formulan en forma de dosis unitaria para facilidad de administración y uniformidad de las dosis. Se ha de entender, no obstante, que el uso diario total de las composiciones de la presente invención será decidido por el médico clínico dentro del alcance del criterio médico seguro. El nivel de dosis terapéuticamente eficaz para cualquier sujeto u organismo particular dependerá de una diversidad de factores que incluyen la enfermedad, el trastorno o la afección que se esté tratando y la gravedad del trastorno; la actividad del ingrediente activo específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo y la dieta del sujeto; el tiempo de administración, la ruta de administración y la velocidad de excreción del ingrediente activo específico que se emplee; la duración del tratamiento; los fármacos utilizados en combinación o concurrentemente con el ingrediente activo específico empleado; y factores similares conocidos en la técnica médica.

Los compuestos y composiciones que se dan a conocer en la presente invención se pueden administrar por cualquier ruta, entre otras, oral, intravenosa, intramuscular, intra-arterial, intramedular, intratecal, subcutánea, intraventricular, transdérmica, intradérmica, rectal, intravaginal, intraperitoneal, tópica (como polvos, ungüentos, cremas y/o gotas), mucosa, nasal, bucal, enteral, sublingual; por instilación intratraqueal, instilación bronquial y/o inhalación; y/o como una pulverización oral, pulverización nasal y/o aerosol. Las rutas específicamente contempladas son inyección intravenosa sistémica, administración regional por irrigación sanguínea y/o linfática, y/o administración directa a un sitio afectado, en un esquema de infusión rápida o continua. En general, la ruta de administración más apropiada dependerá de una diversidad de factores que incluyen la naturaleza del agente (p. ej., su estabilidad en el entorno del tubo digestivo), el estado del sujeto (p. ej., si el sujeto es capaz de tolerar la administración oral), etc.

La cantidad exacta de un compuesto requerida para lograr una cantidad terapéuticamente eficaz suele variar de un sujeto a otro, dependiendo, por ejemplo, de la especie, la edad y estado general de un sujeto, la gravedad de los efectos colaterales o el trastorno, la identidad del compuesto(s) particular, el modo de administración y similares. La dosis deseada se puede administrar tres veces por día, dos veces por día, una vez por día, día por medio, cada tres días, todas las semanas, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la dosis deseada se puede administrar usando múltiples administraciones (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, tres, catorce o más administraciones).

En determinadas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto para administrar una o más veces al día a un ser humano adulto de 70 kg puede comprender aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 3000 mg, aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 0,0001 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 0,01 mg a

aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg, aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg o aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 50 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 40 mg, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 30 mg, de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 10 mg, de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 10 mg y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 25 mg, por kilogramo de un compuesto. Se ha de apreciar que los intervalos de dosis descritos en este documento ofrecen lineamientos para la administración de las composiciones farmacéuticas provistas a un adulto. La cantidad que se ha de administrar, por ejemplo, a un niño o a un adolescente, pueden ser determinadas por un médico o experto en la técnica, y pueden ser inferiores o iguales a aquellas administradas a un adulto. La dosis deseada se puede administrar tres veces por día, dos veces por día, una vez por día, día por medio, cada tres días, todas las semanas, cada dos semanas, cada tres semanas o cada cuatro semanas. En determinadas realizaciones, la dosis deseada se puede administrar usando múltiples administraciones (p. ej., dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, doce, trece, catorce o más administraciones).

El método comprende la administración de un compuesto en una dosis terapéuticamente eficaz a un sujeto hospedante. En algunas realizaciones, el sujeto es un animal. En algunas realizaciones, una dosis terapéuticamente eficaz comprende una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,1 mg/kg y aproximadamente 50,0 mg/kg. En algunas realizaciones, una dosis terapéuticamente eficaz comprende una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 50,0 mg/kg. En algunas realizaciones, una dosis terapéuticamente eficaz comprende una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 40,0 mg/kg. En algunas realizaciones, una cantidad terapéuticamente eficaz comprende una cantidad que oscila entre aproximadamente 0,5 mg/kg y aproximadamente 30,0 mg/kg. En algunas realizaciones, una dosis terapéuticamente eficaz comprende una cantidad que oscila entre aproximadamente 1,0 mg/kg y aproximadamente 25,0 mg/kg. En algunas realizaciones, una dosis terapéuticamente eficaz oscila entre aproximadamente 1,5 mg/kg y aproximadamente 15,0 mg/kg. En algunas realizaciones, el tratamiento se administra localmente. En algunas realizaciones, el tratamiento se administra por infusión continua durante un periodo determinado de tiempo. En determinadas realizaciones, la administración es por infusión intra-arterial. En determinadas realizaciones, la administración es por infusión intraarterial a través de una arteria que alimenta el tumor que se está tratando.

Algunas realizaciones comprenden además la administración de por lo menos una otra terapia o agente terapéutico. El compuesto o la composición se pueden administrar en forma concurrente con, antes de o con posterioridad a otra terapia o agente terapéutico. En general, dicha terapia o agente se administrará en una dosis y/o en un esquema de tiempo determinado para ese agente. Se apreciará también que el agente terapéuticamente activo adicional utilizado en esta combinación se puede administrar todo junto en una sola composición o se puede administrar por separado en distintas composiciones. La combinación particular que se empleará en un esquema tendrá en cuenta la compatibilidad del compuesto con la terapia o el agente terapéutico y/o el efecto terapéutico deseado a alcanzar. En general, se espera que la terapia o el agente terapéutico adicional utilizado en combinación se utilicen a niveles que no excedan los niveles en los cuales se utilizan individualmente. En algunas realizaciones, los niveles utilizados en combinación serán inferiores a aquellos utilizados en forma individual.

Los compuestos o composiciones se pueden administrar en combinación con una terapia o agente terapéutico que mejore su biodisponibilidad, reduzca y/o modifique su metabolismo, inhiba su excreción y/o modifique su distribución dentro del cuerpo. Se ha de apreciar también que la terapia o el agente terapéutico empleado puede lograr un efecto deseado para la misma enfermedad o trastorno y/o puede lograr diferentes efectos (p. ej., control de efectos colaterales adversos).

Las terapias para el cáncer incluyen, aunque sin limitarse a ello, cirugía y tratamientos quirúrgicos, radioterapia y agentes terapéuticos (p. ej., agentes bioterapéuticos y agentes quimioterapéuticos). En determinadas realizaciones, el método comprende la administración de radiación.

Los agentes bioterapéuticos ilustrativos incluyen, aunque sin limitarse a ello, interferones, citocinas (p. ej., factor de necrosis tumoral, interferón α , interferón γ), vacunas, factores de crecimiento hematopoyéticos, seroterapia monoclonal, inmunoestimulantes y/o agentes inmunomoduladores (p. ej., IL-1, 2, 4, 6 o 12), factores de crecimiento de células inmunitarias (p. ej., GM-CSF) y anticuerpos (p. ej., HERCEPTIN (trastuzumab), T-DM1, AVASTIN (bevacizumab), ERBITUX (cetuximab), VECTIBIX (panitumumab), RITUXAN (rituximab), BEXXAR (tositumomab)).

Los agentes quimioterapéuticos ilustrativos incluyen, entre otros, antiestrógenos (p. ej., tamoxifeno, raloxifeno y megestrol), agonistas de LHRH (p. ej., goserclín y leuprolida), antiandrógenos (p. ej., flutamida y bicalutamida), terapias fotodinámicas (p. ej., vertoporfín (BPD-MA), ftalocianina, fotosensibilizador Pc4 y demetoxi-hipocrelina A (2BA-2-DMHA)), mostazas nitrogenadas (p. ej., ciclofosfamida, ifosfamida, trofosfamida, clorambucil, estramustina y melfalán), nitrosoureas (p. ej., carmustina (BCNU) y lomustina (CCNU)), alquilulfonatos (p. ej., busulfán y treosulfán), triazenos (p. ej., dacarbazina, temozolomida), compuestos que contienen platino (p. ej., cisplatino, carboplatino, oxaliplatino), vinca alcaloides (p. ej., vincristina, vinblastina, vindesina y vinorelbina), taxoides (p. ej., paclitaxel o un equivalente de paclitaxel tal como paclitaxel ligado a albúmina nanoparticulada (ABRAXANE), paclitaxel ligado a ácido docosahexaenoico (DHA-paclitaxel, Taxoprexin), paclitaxel ligado a poliglutamato (PG-paclitaxel, paclitaxel poliglumex, CT-2103, XYOTAX), el profármaco activado por tumores (TAP) ANG1005

(Angiopep-2 ligado a tres moléculas de paclitaxel), paclitaxel-EC-1 (paclitaxel ligado al péptido de reconocimiento de erbB2, EC-1) y paclitaxel conjugado a glucosa, p. ej., 2'-paclitaxel metil 2-glucopiranosil succinato; docetaxel, taxol), epipodofilinas (p. ej., etopósido, etopósido fosfato, tenipósido, topotecán, 9-aminocamptotecina, camptoirinotecán, irinotecán, crisnatol, mitomicina C), antimetabolitos, inhibidores de DHFR (p. ej., metotrexato, diclorometotrexato, trimetrexato, edatrexato), inhibidores de IMP deshidrogenasa (p. ej., ácido micofenólico, tiazofurin, ribavirina y EICAR), inhibidores de nucleótido reductasa (p. ej., hidroxiurea y deferoxamina), análogos de uracil (p. ej., 5-fluorouracil (5-FU), floxuridina, doxifluridina, ratitrexed, tegafur-uracil, capecitabina), análogos de citosina (p. ej., citarabina (ara C), citosina arabinósido y fludarabina), análogos de purina (p. ej., mercaptopurina y Tioguanina), análogos de Vitamina D3 (p. ej., EB 1089, CB 1093 y KH 1060), inhibidores de isoprenilación (p. ej., lovastatina), neurotoxinas dopaminérgicas (p. ej., ión de 1-metil-4-fenilpiridinio), inhibidores del ciclo celular (p. ej., estaurosporina), actinomicina (p. ej., actinomicina D, dactinomicina), bleomicina (p. ej., bleomicina A2, bleomicina B2, peplomicina), antraciclina (p. ej., daunorrubicina, doxorubicina, doxorubicina liposomal pegilada, idarrubicina, epirubicina, pirarrubicina, zorrubicina, mitoxantrona), inhibidores de MDR (p. ej., verapamil), inhibidores de Ca²⁺ ATPasa (p. ej., taspargin), imatinib, talidomida, lenalidomida, inhibidores de tirosina cinasa (p. ej., axitinib (AG013736), bosutinib (SKI-606), cediranib (RECENTIN™, AZD2171), dasatinib (SPRYCEL®, BMS-354825), erlotinib (TARCEVA®), gefitinib (IRESSA®), imatinib (Gleevec®, CGP57148B, STI-571), lapatinib (TYKERB®, TYVERB®), lestaurtinib (CEP-701), neratinib (HKI-272), nilotinib (TASIGNA®), semaxanib (semaxinib, SU5416), sunitinib (SUTENT®, SU11248), toceranib (PALLADIA®), vandetanib (ZACTIMA®, ZD6474), vatalanib (PTK787, PTK/ZK), trastuzumab (HERCEPTIN®), bevacizumab (AVASTIN®), rituximab (RITUXAN®), cetuximab (ERBITUX®), panitumumab (VECTIBIX®), ranibizumab (Lucentis®), nilotinib (TASIGNA®), sorafenib (NEXAVAR®), everolimus (AFINITOR®), alemtuzumab (CAMPATH®), gemtuzumab ozogamicin (MYLOTARG®), temsirolimus (TORISEL®), ENMD-2076, PCI-32765, AC220, lactato de dovitinib (TKI258, CHIR-258), BIBW 2992 (TOVOK™), SGX523, PF-04217903, PF-02341066, PF-299804, BMS-777607, ABT-869, MP470, BIBF 1120 (VARGATEF®), AP24534, JNJ-26483327, MGCD265, DCC-2036, BMS-690154, CEP-11981, tivozanib (AV-951), OSI-930, MM-121, XL-184, XL-647 y/o XL228), inhibidores de proteasomas (p. ej., bortezomib (VELCADE)), inhibidores de mTOR (p. ej., rapamicina, temsirolimus (CCI-779), everolimus (RAD-001), ridaforolimus, AP23573 (Ariad), AZD8055 (AstraZeneca), BEZ235 (Novartis), BGT226 (Novartis), XL765 (Sanofi Aventis), PF-4691502 (Pfizer), GDC0980 (Genetech), SF1126 (Semafoe) y OSI-027 (OSI)), oblimersen, gemcitabina, carminomicina, leucovorin, pemetrexed, ciclofosfamida, dacarbazina, procarbina, prednisolona, dexametasona, campatecina, plicamicina, asparaginasa, aminopterín, metopterín, porfiromicina, melfalán, leurosina, leurosina, clorambucil, trabectedin, procarbina, discodermolide, carminomicina, aminopterín y hexametil melamina.

Kits

Incluso en otro aspecto, la presente invención también da a conocer kits (p. ej., envases farmacéuticos) para tratar un trastorno proliferativo, que comprenden un compuesto de la Fórmula (A) o (B) e instrucciones para administración a un sujeto para tratar un trastorno proliferativo. Los kits pueden comprender una composición provista y un recipiente (p. ej., un vial, ampolla, frasco, jeringa y/o envase dispensador, u otro recipiente adecuado). En algunas realizaciones, los kits provistos pueden además incluir un segundo recipiente que comprende un vehículo acuoso adecuado para dilución o suspensión de la composición provista para preparación de la administración a un sujeto. En algunas realizaciones, los contenidos del recipiente de formulación provisto y el recipiente de disolvente se combinan para formar por lo menos una forma farmacéutica de dosis unitaria.

Opcionalmente, un solo recipiente puede comprender uno o más compartimientos para contener una composición provista, y/o un vehículo acuoso adecuado para suspensión o dilución. En algunas realizaciones, un solo recipiente puede ser adecuado para modificación de modo tal que el recipiente puede recibir una modificación física como para permitir la combinación de compartimientos y/o componentes de compartimientos individuales. Por ejemplo, una bolsa de aluminio o plástico puede comprender dos o más compartimientos separados por un sello perforado que se puede romper para permitir la combinación de los contenidos de dos compartimientos individuales una vez que se genera la señal de romper el sello. Un envase o kit farmacéutico puede entonces comprender dichos recipientes de múltiples compartimientos que incluyen una composición provista y un disolvente adecuado y/o vehículo acuoso adecuado para suspensión.

Opcionalmente, se proveen adicionalmente instrucciones de uso en dichos kits de la invención. Dichas instrucciones pueden proveer, en general, por ejemplo, instrucciones para dosificación y administración. En otras realizaciones, las instrucciones pueden además proveer otros detalles relacionados con instrucciones especiales para recipientes y/o sistemas de administración particulares. Incluso, las instrucciones pueden proporcionar instrucciones especiales para uso en conjunto y/o en combinación con terapias adicionales.

55 Ejemplos

Con el fin de que la invención descrita en este documento pueda ser plenamente entendida, se exponen los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1. Inhibición de muestras primarias de pacientes

5 La Tabla 1 señala una serie de muestras primarias de pacientes con leucemia, tanto aguda como crónica, sin haber recibido tratamiento y resistentes al tratamiento, y el efecto de granaticina A, granaticina B, derivado 1 y derivado 2 para inhibir la proliferación celular. Los datos de IC₅₀ revelan que la granaticina B es aproximadamente un logaritmo más activa que la granaticina A contra las mismas muestras ensayadas, y que inhibe la proliferación celular en el intervalo nanomolar inferior. Las dos muestras con asteriscos representan muestras seriales tomadas de los mismos pacientes después de haber recibido 2-3 ciclos de quimioterapia adicional de rescate de alta dosis, e indican que si bien es resistente a la quimioterapia de rescate, la vía Cdc7 sigue siendo una diana potencialmente eficaz, ya que la sensibilidad a estos compuestos permanece inalterada. Cabe destacar que la muestra de cada paciente fue resistente a la terapia anterior recibida usando este ensayo.

Tabla 1. Inhibición de muestras de pacientes con leucemia				
Muestra de leucemia	IC ₅₀ (microM)			
	Granaticina A	Deriv. 1	Deriv. 2	Granaticina B
AML, de novo	0,72	0,62	2,01	0,18
AML, resistente primaria 1	0,75	0,62	1,55	0,11
AML, resistente primaria 1*	0,63	0,47	1,44	0,10
AML, resistente primaria	0,77	0,84	1,45	0,14
AML, recurrente	1,20	0,70	2,23	0,10
AML, recurrente	0,21	0,23	0,35	0,05
AML, recurrente s/p HSCT	1,88	1,86	8,10	0,62
AMMoL	0,99	0,79	5,88	0,49
ALL, Ph+	0,56	0,47	2,57	0,19
Leucemia aguda bifenotípica 1	0,30	0,69	0,90	0,04
Leucemia aguda bifenotípica 1*	0,54	0,76	1,02	0,10
CML, sin tratar	0,26	0,33	1,24	0,08
CLL, sin tratar, cromosoma 17p del.	0,46	0,36	1,21	0,31
PhALL3.1	0,14	0,12	0,47	0,03
* Indica una segunda muestra del mismo paciente después de la quimioterapia de alta dosis				

10

La Tabla 2 señala líneas celulares y muestras primarias de pacientes ensayadas para granaticina A y granaticina B a fin de inhibir la proliferación celular (se resume de las Figuras 16A y 16B).

Tabla 2.			
Línea celular	Descripción	IC ₅₀ (microM)	
		Granaticina A	Granaticina B
ALL3	Hematopoyética-Leucemia linfoblástica aguda humana; cromosoma Filadelfia positivo	0,14	0,03
HL60	Hematopoyética-Leucemia promielocítica aguda humana	0,14	0,09
HL60 MX1	Hematopoyética-Leucemia promielocítica aguda humana; variante MDR de HL60 seleccionada con el clon mitoxantrona 1	0,17	0,08
HL60 MX2	Hematopoyética-Leucemia promielocítica aguda humana; variante MDR de HL60 seleccionada con el clon mitoxantrona 2	0,11	0,07
HL60 RV	Hematopoyética-Leucemia promielocítica aguda humana: variante MDR de HL60 seleccionada con vincristina	0,09	0,07
JEKO	Hematopoyética-Linfoma de células del manto humano	0,04	0,02
JURKAT E61	Hematopoyética-Leucemia de células T linfoblásticas aguda humana	0,05	0,02
K562	Hematopoyética-Leucemia mielógena crónica humana transformada en eritroleucemia aguda	0,12	0,08
KASUMI4	Hematopoyética-Leucemia mielógena crónica humana transformada en leucemia mielóide aguda-expresión excesiva de EVI1	0,30	0,18
MEG01	Hematopoyética-Leucemia mielógena crónica humana transformada en leucemia megacarioblástica aguda	0,17	0,08
MOLT3	Hematopoyética-Leucemia de células T linfoblástica aguda humana	0,03	0,01
NCEB1	Hematopoyética-Linfoma de células del manto humana	0,33	0,26
132	Muestra primaria de paciente de leucemia linfocítica crónica	0,13	0,01
ALBU	Muestra primaria de paciente de trombocitopenia esencial transformada en leucemia mielógena aguda resistente	0,43	0,03
DOGO	Muestra primaria de paciente de leucemia linfocítica crónica con trisomía del cromosoma 12 y locus de cadena pesada de Ig sin mutar	0,15	0,07
GLHU	Muestra primaria de paciente con leucemia mielógena crónica	0,26	0,08
JABR	Muestra primaria de paciente con leucemia mielógena aguda recurrente/resistente con Flt-3 ITD y citogenética normal	0,21	0,05
JAKL	Muestra primaria de paciente con leucemia linfocítica crónica con trisomía del cromosoma 12 y locus de cadena pesada de Ig sin mutar	0,05	0,01

Tabla 2.			
Línea celular	Descripción	IC ₅₀ (microM)	
		Granaticina A	Granaticina B
JAMC	Muestra primaria de paciente con leucemia mielógena aguda con inversión del cromosoma 16	0,06	0,04
JAQU	Muestra primaria de paciente con leucemia linfoblástica aguda de células pre-B resistente/recurrente	0,05	0,01
JOBL	Muestra primaria de paciente con leucemia mielógena aguda recurrente/resistente	0,56	0,19
JOHO	Muestra primaria de paciente con leucemia mielógena aguda resistente con inv3 y monosomía 7 (resistente a BMT alogénico)	0,88	0,17
JOQU	Muestra primaria de paciente con leucemia mielógena aguda recurrente/resistente con trisomía del cromosoma #8 y Flt-3 ITD	0,77	0,14
JUCO	Muestra primaria de paciente de leucemia linfoblástica aguda de células pre-B con t(4;11) que implica el gen MLL	0,08	0,01
MAWI	Muestra primaria de paciente con leucemia mielógena aguda recurrente/resistente con citogenética normal	0,72	0,18
MAWI B	Muestra primaria de paciente con leucemia mielógena crónica secundaria	0,42	0,16
MIHA	Muestra primaria de paciente con leucemia bifenotípica aguda recurrente/resistente (el paciente fue resistente al trasplante de médula ósea alogénico)	0,30	0,04
PAPR	Muestra primaria de paciente con leucemia mielomonocítica aguda recurrente	0,99	0,49
RADO	Muestra primaria de paciente con leucemia mielógena aguda resistente primaria con múltiples anomalías cromosómicas (-5,-7)	0,06	0,03
RORI	Muestra primaria de paciente con leucemia mielógena aguda recurrente/resistente con trisomía del cromosoma #8	1,20	0,10
SOPA	Muestra primaria de pacientes con leucemia mielógena aguda secundaria con anomalía del cromosoma 11q23	0,10	0,09
STGL	Muestra primaria de pacientes con leucemia mielógena aguda resistente con múltiples anomalías cromosómicas (resistente a BMT alogénico)	1,88	0,62
A2780	Carcinoma de ovario humano, sólido	0,12	0,02
A549	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación G12S KRAS	0,28	0,09
BE(2)C	Neuroblastoma humano, sólido; mutante p53	0,07	0,04
CWR22	Carcinoma de próstata humano, sólido	0,09	0,04

Tabla 2.			
Línea celular	Descripción	IC ₅₀ (microM)	
		Granaticina A	Granaticina B
FUUR1	Carcinoma de células renales humano, sólido con transcripto de fusión ASPL-TFE3 recíproco	0,48	0,34
H11-18	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación L858R GFR	0,42	0,06
H1650	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación DelE746-A750 EGFR; RAS de tipo salvaje; PTEN completa	0,29	0,06
H1734	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación G13C KRAS	0,24	0,04
H1975	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación T790M/L858R EGFR; mutación R273H p53; PTEN completa; ras de tipo salvaje KRAS	0,12	0,03
H2030	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; EGFR de tipo salvaje; mutación G12C KRAS; mutación G262V P53; PTEN completa	0,49	0,22
H2122	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación G12C KRAS; mutaciones Q16L y C176F P53	1,19	0,21
H23	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación G12c KRAS; mutación M246I P53	0,12	0,05
H2444	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación G12V KRAS	0,31	0,03
H3255	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación L858R EGFR; KRAS de tipo salvaje; P53 de tipo salvaje	0,21	0,07
H358	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación G13C KRAS	0,21	0,05
H460	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación Q61H KRAS	0,39	0,08
H820	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutaciones Del E746-E749 y T790M EGFR	0,09	0,05
HCC4011	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación L858R EGFR; KRAS de tipo salvaje	0,14	0,05
HCC827	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación DelE746-A750 EGFR	0,28	0,12
HELA N10	Adenocarcinoma cervicouterino humano, sólido (positivo para la infección del virus del papiloma humano)	1,27	0,97
HPLD1	Célula epitelial bronquiolar humana inmortalizada, sólida con antígeno T grande SV-40	0,18	0,04
HTB15	Glioblastoma humano, sólido (U-118MG), clasificado como de Grado IV	0,65	0,46
JNDSRCT1	Línea de células redondas pequeñas de tumor humano, sólido	0,07	0,05

Tabla 2.			
Línea celular	Descripción	IC ₅₀ (microM)	
		Granaticina A	Granaticina B
MCF-10A	Epitelio mamario normal humano, sólido	0,26	0,24
MCF-7	Carcinoma ductal de mama invasivo humano, sólido, positivo de los receptores de estrógeno y progesterona	0,17	0,13
MDA-MB-231	Adenocarcinoma de mama metastásico humano, sólido; negativo de los receptores de estrógeno, progesterona y HER2/NEU	0,47	0,29
MESO47	Mesotelioma humano, sólido; expresión excesiva de WT-1	0,61	0,38
OVCAR3	Adenocarcinoma de ovario humano, sólido	0,21	0,11
PC9	Adenocarcinoma de pulmón humano, sólido; mutación DelE746-A750 EGFR	0,30	0,07
RB355	Retinoblastoma humano, sólido	0,09	0,04
RH30	Rabdomiosarcoma humano sólido; mutación P53	0,13	0,08
SKMEL28	Melanoma humano sólido	0,54	0,34
SKOV3	Adenocarcinoma humano sólido de ovario derivado de ascitis; hipodiploide	0,12	0,04
SW1736	Carcinoma tiroideo anaplásico humano, sólido con mutación BRAF V600E	0,16	0,02
TC71	Sarcoma de Ewing humano, sólido	0,15	0,09
Y79	Retinoblastoma humano, sólido	0,06	0,05

Ejemplo 3. Estudios de estabilidad que utilizan granaticina A

- 5 Se llevaron a cabo ensayos estándar de estabilidad cromosómica hepática con microsomas de ratón y humanos con granaticina A y revelaron que este fármaco es aclarado rápidamente por el hígado. La estabilidad de la granaticina A se determinó en microsomas hepáticos de ratones y seres humanos. En microsomas hepáticos de ratones, la recuperación a los 30 minutos fue de 3,68%. En microsomas hepáticos de ratones, la recuperación a los 60 minutos fue de 3,84%. En microsomas hepáticos de seres humanos, la recuperación a los 30 minutos fue de 23,89%. En microsomas hepáticos de seres humanos, la recuperación a los 60 minutos fue de 12,01%.

Ejemplo 4. Estudio preliminar de granaticina B

- 10 Se llevaron a cabo estudios de solubilidad estándar con granaticina B. En disolución acuosa, 4,0 mg/ml de granaticina B son solubles. En alcohol, >188 mg/ml de granaticina B son solubles. En metanol, >252 mg/ml de granaticina B son solubles.

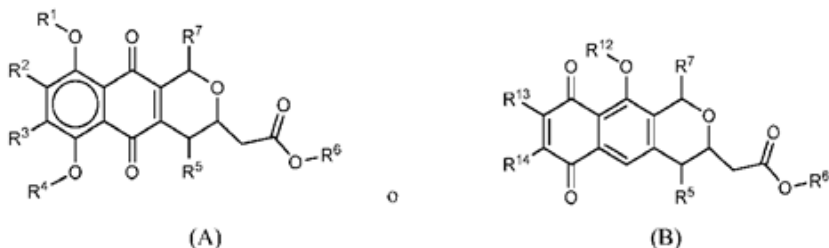
También se ensayaron distintas formulaciones de granaticina B y se midieron los datos de PK (véase la Tabla 3).

ES 2 661 367 T3

Tabla 3. Estudio preliminar de PK de ratones				
Granaticina B, estudio de PK de ratones 5 mg/kg	AUC _{inf} (hr-µg/ml)	Semivida (t _{2/1⁵})	C _{max} (µg/ml)	CL (ml/hr/kg)
A: 1,25% de Etanol & Tween-20	3532,5	6,9	2834,7	1415,4
B: 0,6% GDO-12	477981,5	3445,5	2537,2	10,5
C: 5% GDP-12	2689,9	6,6	2449,9	1858,8
D: DMSO	2724,5	2,1	2210,9	1835,2

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (A) o (B):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, en donde:

5 cada caso de R¹ y R⁴ se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 cada caso de R² y R³ se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, carbonilo, sililo, sulfinilo, sulfonilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R² y R³ están unidos para formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

15 R⁵ es hidrógeno;

R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

20 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R¹² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

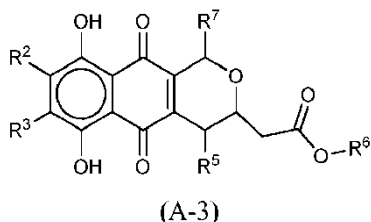
25 R¹³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, carbonilo, sililo, sulfinilo, sulfonilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

30 R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

o R¹³ y R¹⁴ están unidos para formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

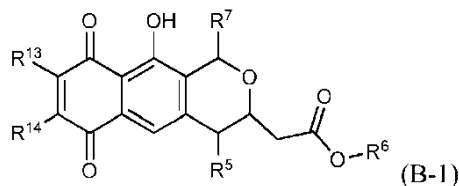
para uso en el tratamiento o la prevención de un trastorno proliferativo.

35 2. El compuesto para uso según lo definido en la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la Fórmula (A-3):



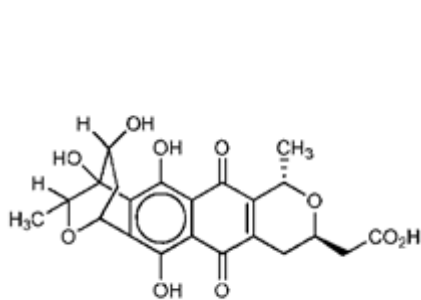
o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

3. El compuesto para uso según lo definido en la reivindicación 1, en donde el compuesto es de la Fórmula (B-1):

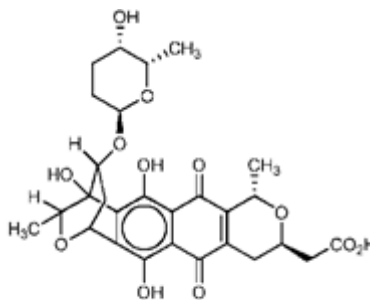


o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

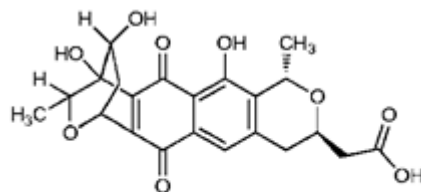
5 4. El compuesto para uso según lo definido en la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:



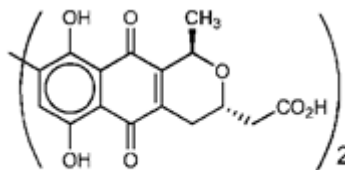
dihidrogranaticina A (III),



dihidrogranaticina B (IV),



Derivado 2 (VIII),



actinorodina (VI),

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

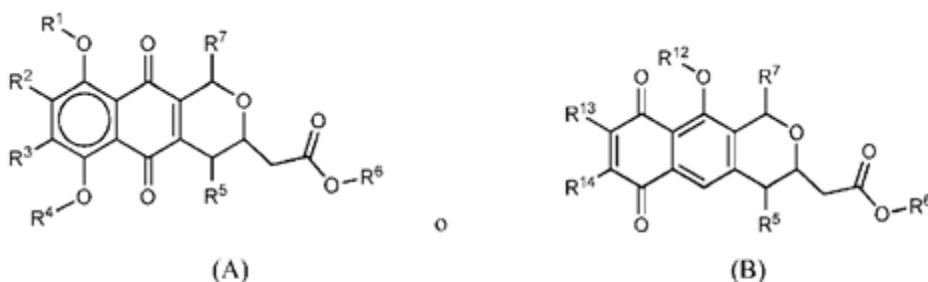
10 5. El compuesto para uso según lo definido en la reivindicación 1, en donde el compuesto es un inhibidor de una proteína cinasa, y en donde la inhibición de una proteína cinasa es útil para el tratamiento o la prevención del trastorno proliferativo, preferiblemente en donde la proteína cinasa es cinasa Cdc7 o la subunidad reguladora Dbf4 de cinasa Cdc7, y en donde la inhibición de cinasa Cdc7 o la subunidad reguladora Dbf4 de cinasa Cdc7 es útil para el tratamiento o la prevención del trastorno proliferativo.

15 6. El compuesto para uso según lo definido en la reivindicación 1, en donde el trastorno proliferativo se selecciona del grupo que consiste en cáncer, trastornos mieloproliferativos, hiperplasia prostática benigna, adenomatosis familiar, poliposis, neuro-fibromatosis, psoriasis, proliferación de células lisas vasculares asociada con aterosclerosis, trastornos fibróticos, fibrosis pulmonar, artritis, artritis reumatoidea, glomerulonefritis y estenosis post-quirúrgica, restenosis, trastornos de proliferación de los vasos sanguíneos, trastornos de proliferación de las células mesangiales, trastornos metabólicos, asma, trombosis, enfermedades del sistema nervioso, retinopatía, diabetes y degeneración muscular.

25 7. El compuesto para uso según se define en la reivindicación 6, en donde el trastorno proliferativo es cáncer, preferiblemente en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de hueso, cerebro, tejido conjuntivo, glándulas endocrinas, corteza suprarrenal, endometrio, células germinales, cabeza y cuello, laringe e hipofaringe, músculo, recto, renal, intestino delgado, tejido blando, testículo, uréter, vagina y vulva; cáncer de vejiga; cáncer de mama; cáncer de colon; cáncer de riñón; cáncer de hígado; cáncer de pulmón; cáncer de esófago; cáncer de vesícula biliar; cáncer de ovario; cáncer pancreático; cáncer de estómago; cáncer cervicouterino; cáncer tiroideo; cáncer de próstata; carcinoma tiroideo papilar; malignidades genitourinarias; retinoblastoma; tumor de Wilms; síndrome mielodisplásico; neoplasia de células plasmáticas; síndromes paraneoplásicos; carcinoma de células renales; sarcoma de Ewing; tumores desmoplásicos de células redondas pequeñas; mesotelioma; cáncer de piel, en donde dicho cáncer de piel es carcinoma de células escamosas; cáncer hematológico [p. ej., cáncer hematopoyético de linaje linfóide, en donde dicho cáncer es leucemia, leucemia linfocítica aguda (ALL), leucemia linfoblástica aguda,

30

- linfoma, linfoma de células B, linfoma de células T, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin (p. ej., linfoma de células del manto (MCL), linfoma de células vellosas y linfoma de Burkitt; leucemia linfocítica crónica (CLL); cáncer hematopoyético de linaje mielóide, en donde dichos tumores son mieloma múltiple, leucemia mielóide crónica (CML) y leucemia mielóide aguda (AML) (p. ej., leucemia megacarioblástica aguda (AMKL); síndrome mielodisplásico y leucemia promielocítica]; tumores de origen mesenquimal, en donde los tumores son fibrosarcoma y rhabdomyosarcoma; tumores del sistema nervioso central y periférico, en donde dichos tumores son astrocitoma, neuroblastoma, glioma (p. ej., glioblastoma) y schwannomas; y otros tumores, en donde dichos tumores son melanoma, melanoma cutáneo, seminoma, teratocarcinoma, osteosarcoma, xeroderma pigmentosa, queratocantoma, cáncer folicular de tiroides, sarcoma de Kaposi, cáncer de sitio primario desconocido; tumores sólidos, cáncer hematológico y malignidades relacionadas con el SIDA, más preferiblemente en donde el cáncer es cáncer hematológico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, cáncer cervicouterino, glioblastoma, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, cáncer de mama, mesotelioma, melanoma, carcinoma tiroideo, sarcoma de Ewing o un tumor sólido.
8. El compuesto para uso según se define en la reivindicación 7, en donde el cáncer comprende una mutación genética, preferiblemente en donde la mutación genética comprende una mutación de RAS, una mutación de EGFR, una mutación de KRAS, una mutación de p53, una mutación de BRAF, una mutación de EVI1, una mutación de Flt-3, una mutación de WT-1, una mutación de ciclina D, una mutación de PTEN, una mutación de ABL cinasa o una anomalía cromosómica.
9. El compuesto para uso según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7-8, en donde el cáncer es cáncer resistente a múltiples fármacos (MDR).
10. El compuesto para uso según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 7-9, en donde el cáncer es cáncer recurrente y/o resistente.
11. El compuesto para uso según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en donde el compuesto se administra con por lo menos otra terapia o agente terapéutico, preferiblemente con radiación.
12. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo, en donde la composición farmacéutica comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto de Fórmula (A) o (B):



o una de sus sales farmacéuticamente aceptables,

en donde:

- 30 cada caso de R^1 y R^4 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;
- 35 cada caso de R^2 y R^3 se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, carbonilo, sililo, sulfínilo, sulfonilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R^2 y R^3 están unidos para formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;
- 40 R^5 es hidrógeno;
- R^6 se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

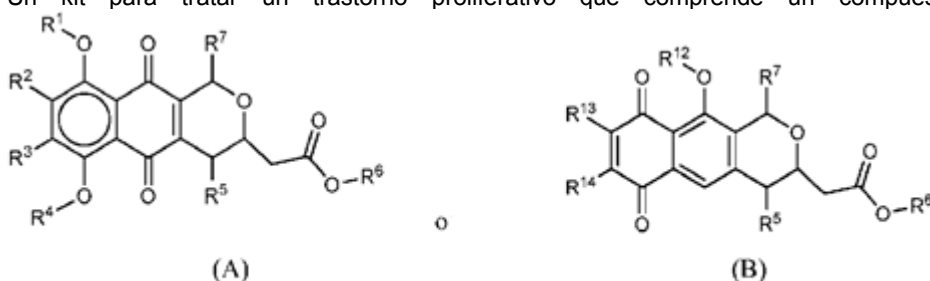
5 R¹² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

10 R¹³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, carbonilo, sililo, sulfinilo, sulfonilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

15 o R¹³ y R¹⁴ están unidos para formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

13. Un kit para tratar un trastorno proliferativo que comprende un compuesto de Fórmula (A) o



(B):

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, o una composición farmacéutica de este, en donde:

20 cada caso de R¹ y R⁴ se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

25 cada caso de R² y R³ se selecciona en forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, carbonilo, sililo, sulfinilo, sulfonilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; o R² y R³ están unidos para formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido;

R⁵ es hidrógeno;

30 R⁶ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

35 R⁷ se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R¹² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, carbonilo, sililo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

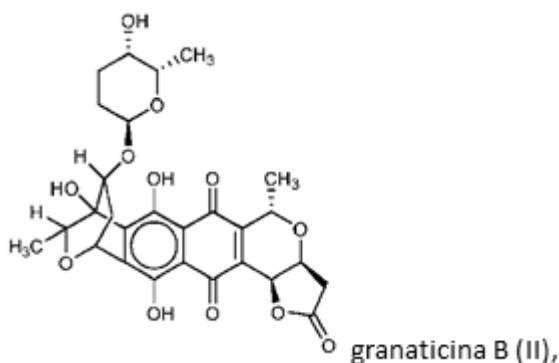
40 R¹³ se selecciona del grupo que consiste en halógeno, -OH, hidroxilo sustituido, -SH, tiol sustituido, -NH₂, amino sustituido, -CN, -NO₂, carbonilo, sililo, sulfinilo, sulfonilo, alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R¹⁴ se selecciona del grupo que consiste en alquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

5 o R¹³ y R¹⁴ están unidos para formar un grupo carbociclilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido;

e instrucciones para administración a un sujeto para tratar un trastorno proliferativo.

14. Un compuesto de Fórmula (II):



10 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, para uso en el tratamiento o la prevención de cáncer, en donde el cáncer es cáncer hematológico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, cáncer cervicouterino, glioblastoma, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, cáncer de mama, mesotelioma, melanoma, carcinoma tiroideo, sarcoma de Ewing, o un tumor sólido.

15 15. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable y un compuesto según se define en la reivindicación 14, o su sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento o la prevención de cáncer, en donde el cáncer es cáncer hematológico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, cáncer cervicouterino, glioblastoma, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, cáncer de mama, mesotelioma, melanoma, carcinoma tiroideo, sarcoma de Ewing o un tumor sólido.

20 16. Un kit para tratar o prevenir cáncer, en donde el cáncer es cáncer hematológico, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, carcinoma de células renales, cáncer cervicouterino, glioblastoma, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, tumor desmoplásico de células redondas pequeñas, cáncer de mama, mesotelioma, melanoma, carcinoma tiroideo, sarcoma de Ewing o un tumor sólido, que comprende un compuesto según se define en la reivindicación 14, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, e instrucciones para administración a un sujeto para tratar o prevenir el cáncer.

17. El compuesto para uso según lo definido en la reivindicación 14, la composición para uso según lo definido en la reivindicación 15 o el kit según lo definido en la reivindicación 16, en donde el compuesto, la composición o el kit, respectivamente, se formula para inyección intravenosa sistémica en un bolo o esquema de infusión continua.

30 18. El compuesto para uso según lo definido en la reivindicación 14, la composición farmacéutica para uso según lo definido en la reivindicación 15 o el kit según lo definido en la reivindicación 16, en donde el cáncer comprende una mutación genética.

35 19. El compuesto para uso, la composición farmacéutica para uso o el kit según la reivindicación 18, en donde la mutación genética comprende una mutación de RAS, una mutación de EGFR, una mutación de KRAS, una mutación de p53, una mutación de BRAF, una mutación de EV11, una mutación de Flt-3, una mutación de WT-1, una mutación de ciclina D, una mutación de PTEN, una mutación de cinasa ABL o una anomalía cromosómica.

20. El compuesto para uso según lo definido en la reivindicación 14, la composición farmacéutica para uso según lo definido en la reivindicación 15 o el kit según lo definido en la reivindicación 16, en donde el cáncer es cáncer resistente a múltiples fármacos (MDR).

40 21. El compuesto para uso según lo definido en la reivindicación 14, la composición farmacéutica para uso según lo definido en la reivindicación 15 o el kit según lo definido en la reivindicación 16, en donde el cáncer es cáncer recurrente y/o resistente.

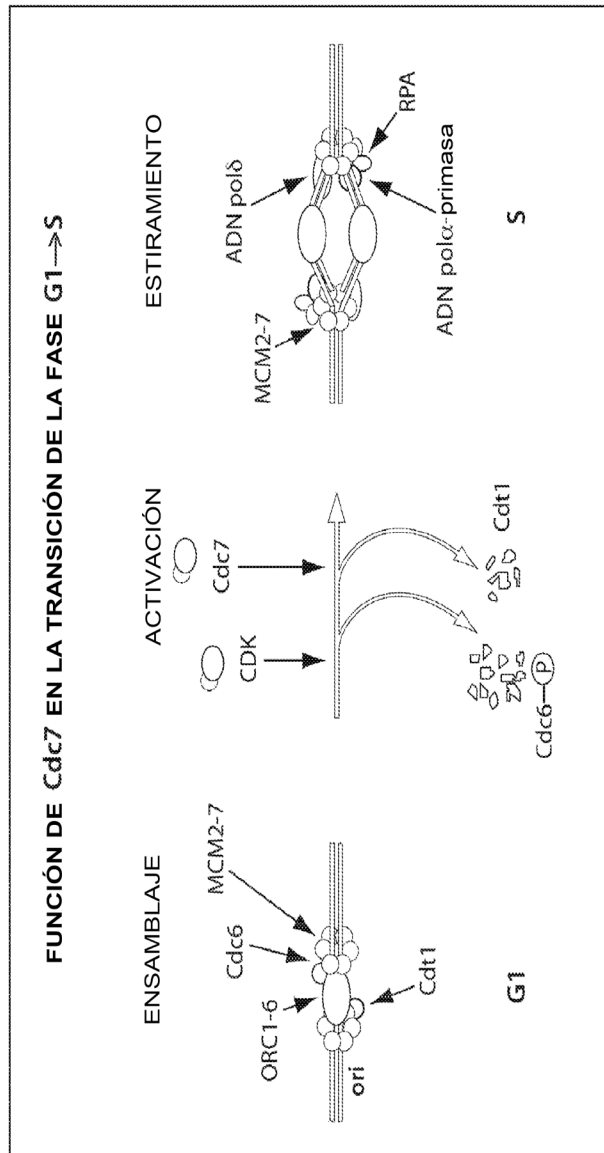


Fig. 1

PERFIL DE ELUTRIACIÓN DE PhALL3.1

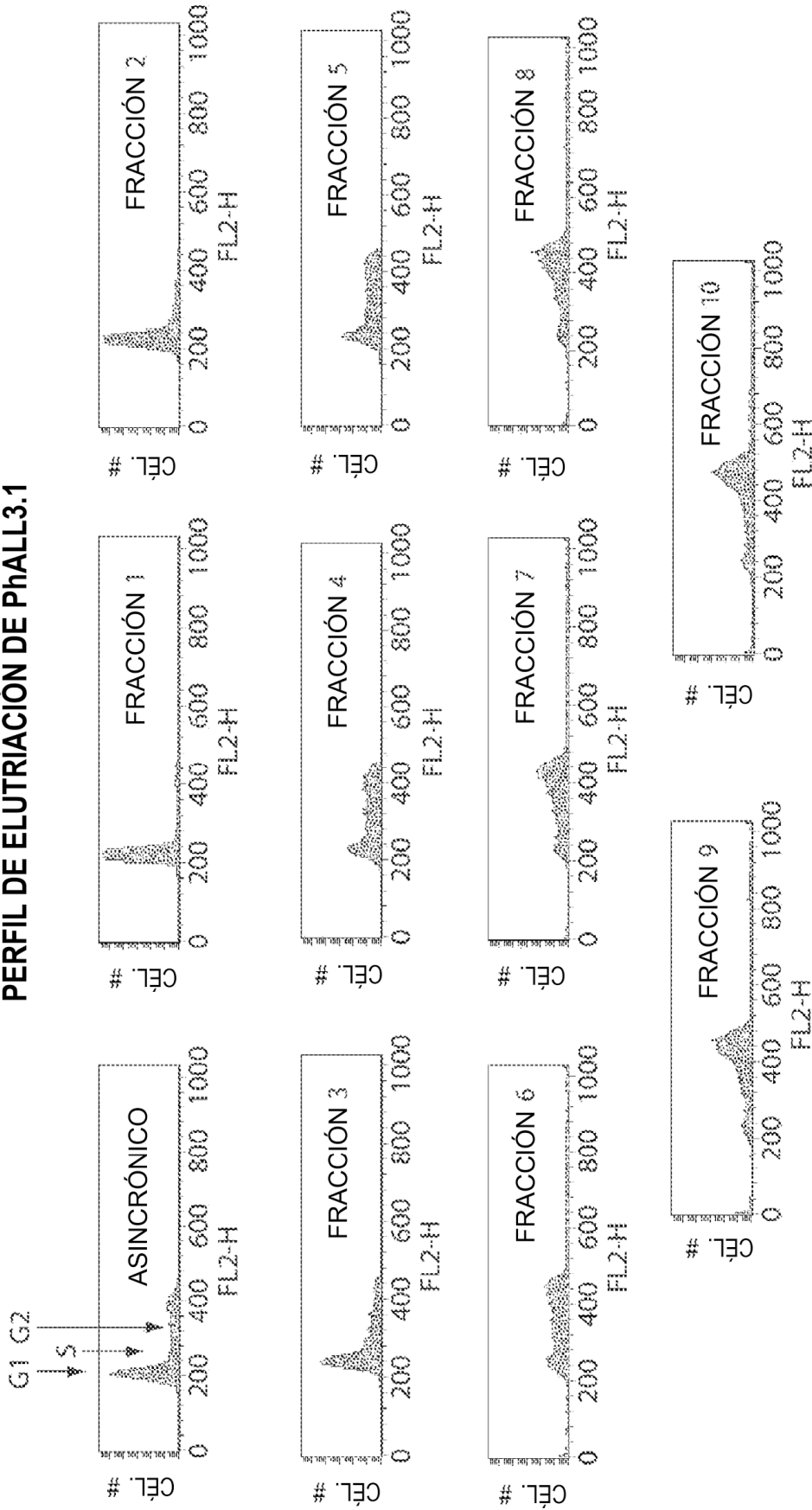


Fig. 2

LA GRANATICINA A INHIBE LA TRANSICIÓN G1 → S

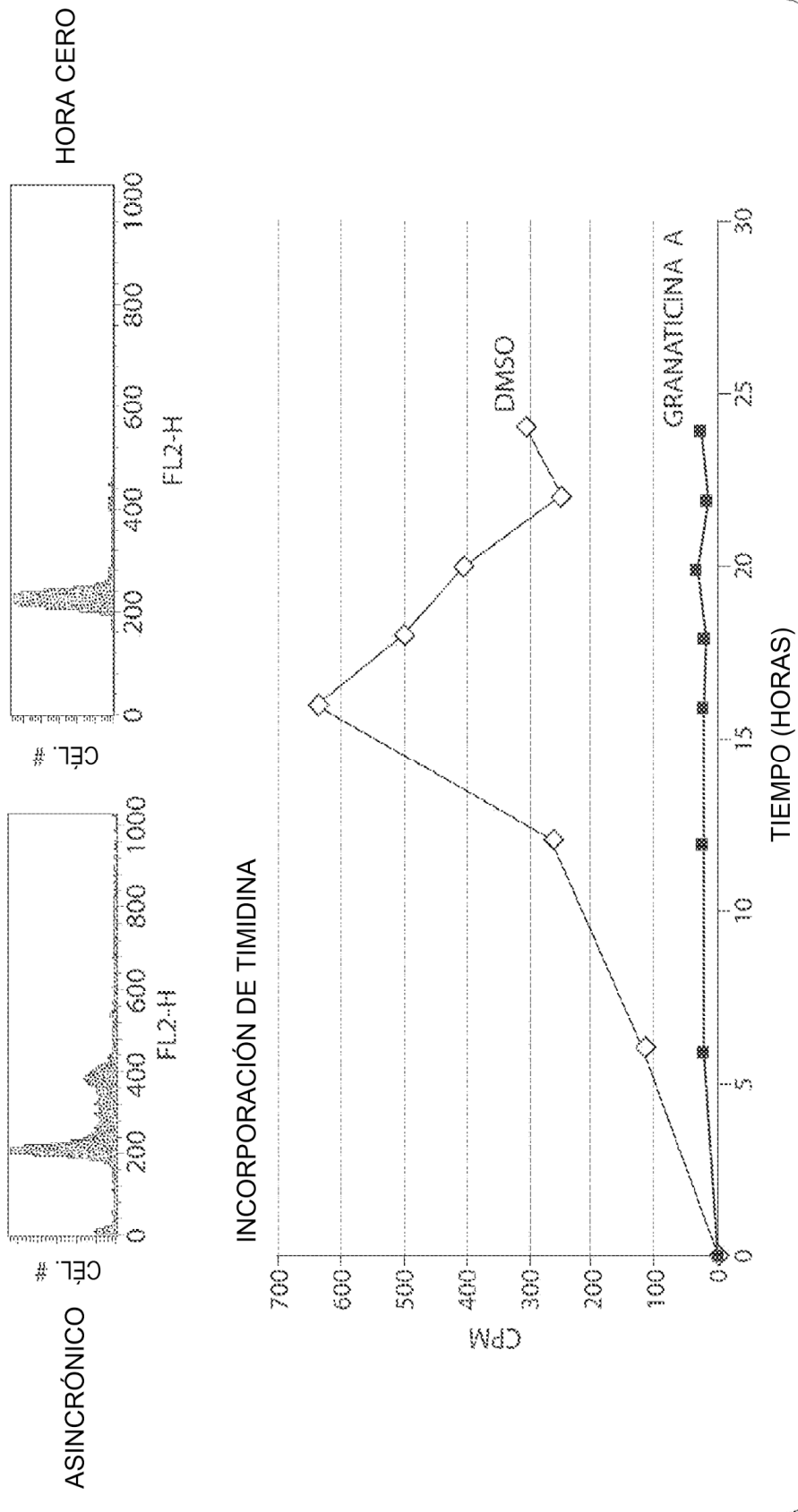


Fig. 3

LA GRANATICINA A INDUCE APOPTOSIS MEDIADA POR CASPASA 3

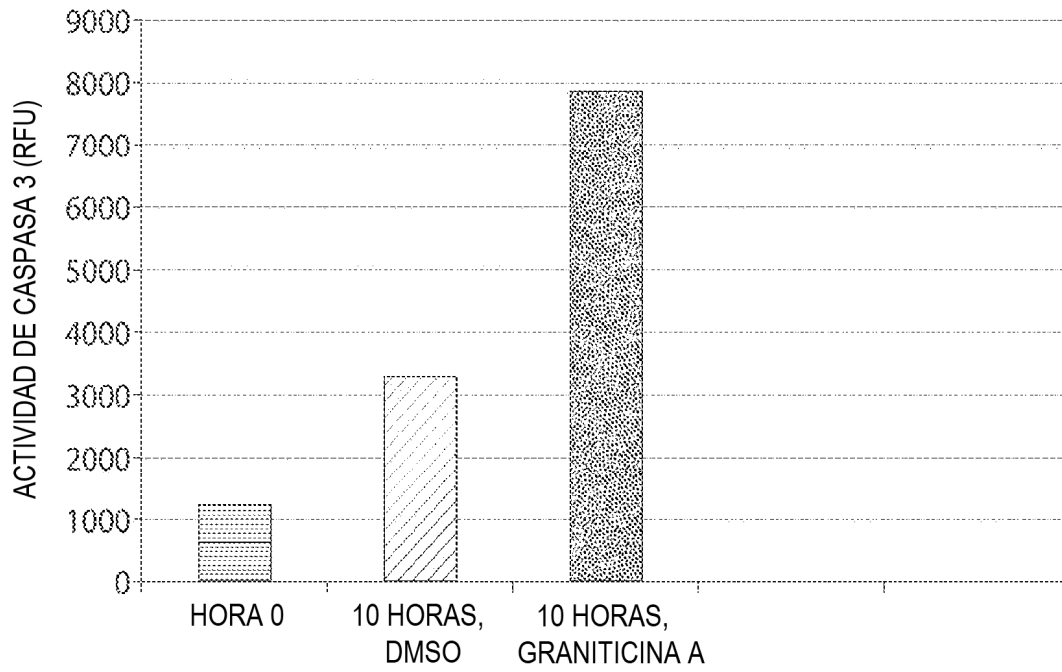


Fig. 4

LA GRANATICINA A INDUCE DETENCIÓN Y APOPTOSIS EN CÉLULAS DE FASE S

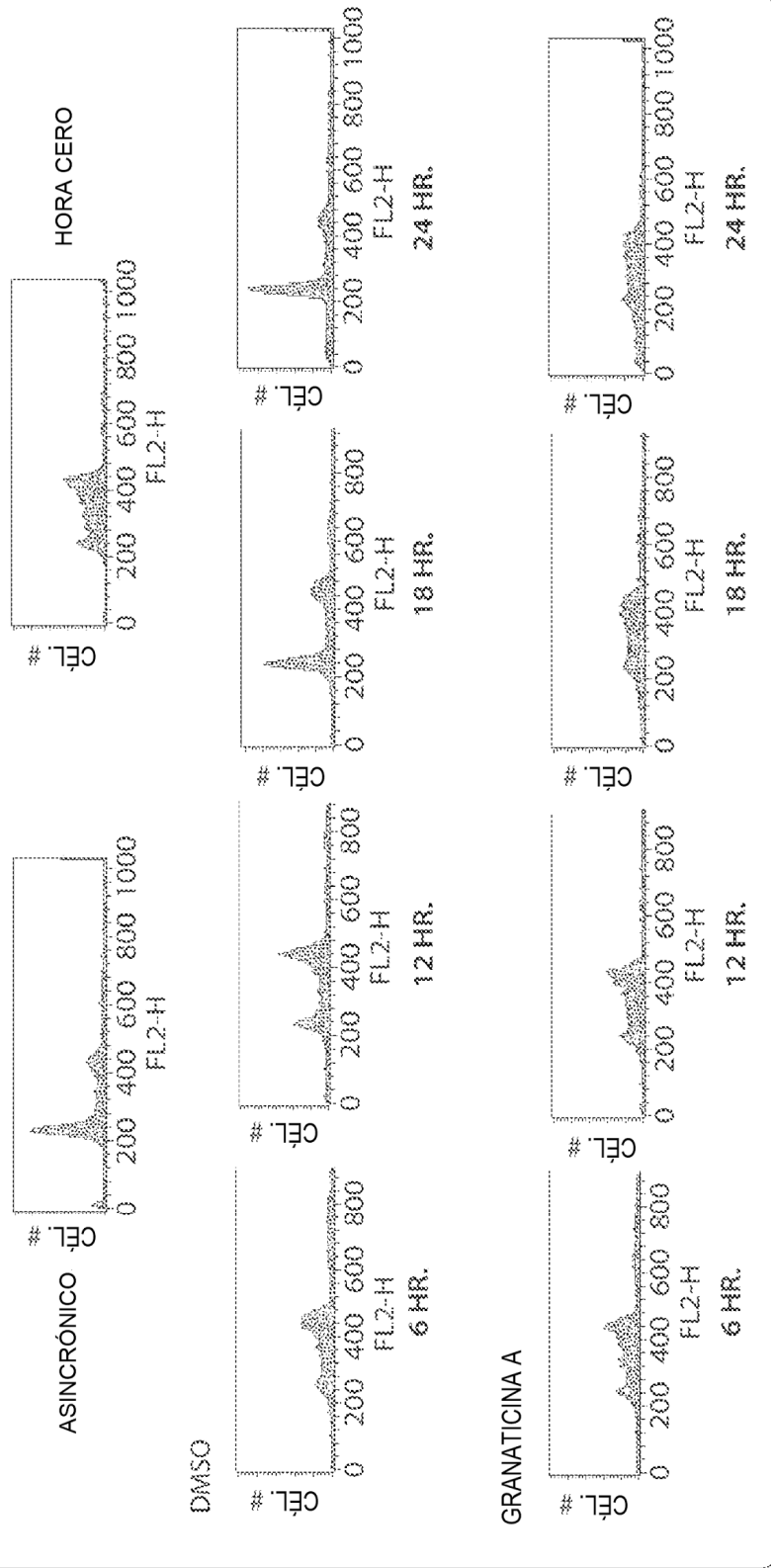


Fig. 5

INCORPORACIÓN DE TIMIDINA EN FASE S

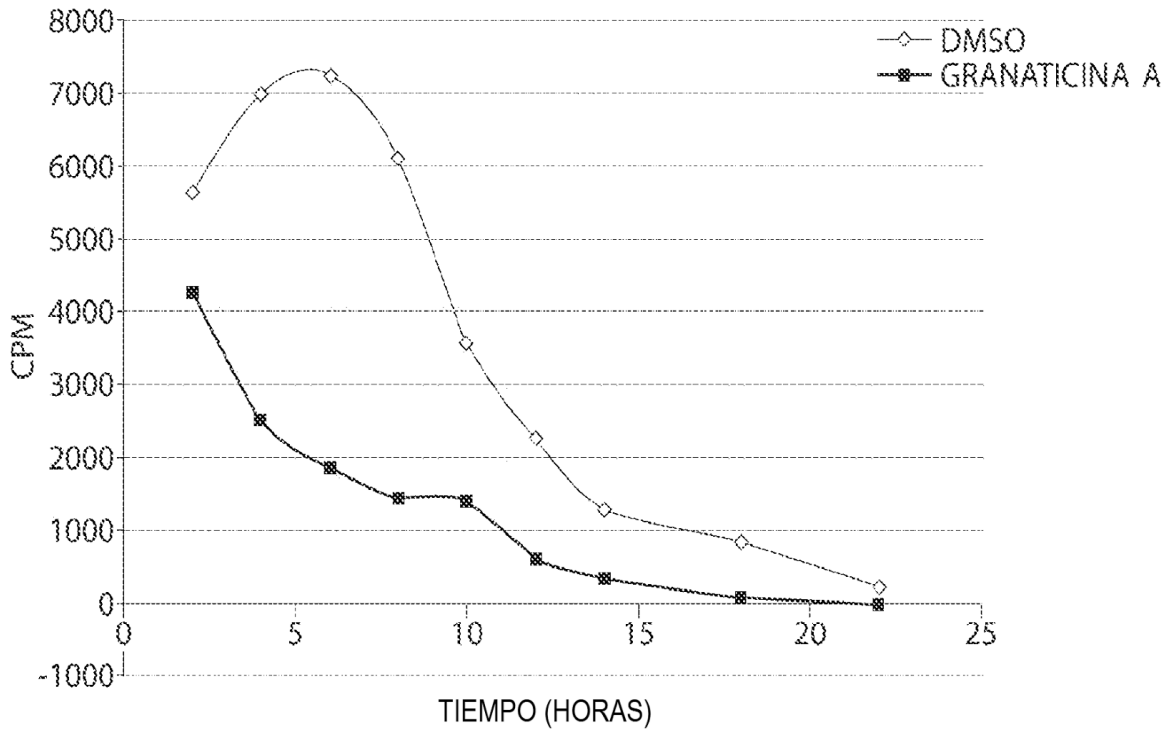


Fig. 6

LA GRANATICINA A INHIBE LA FOSFORILACIÓN DE MCM2

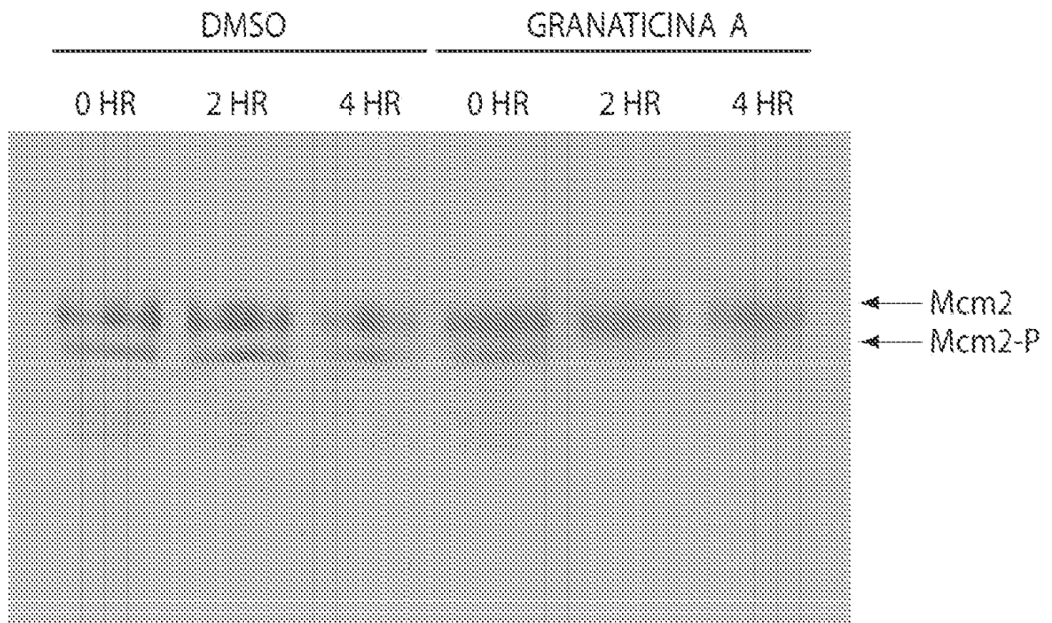


Fig. 7

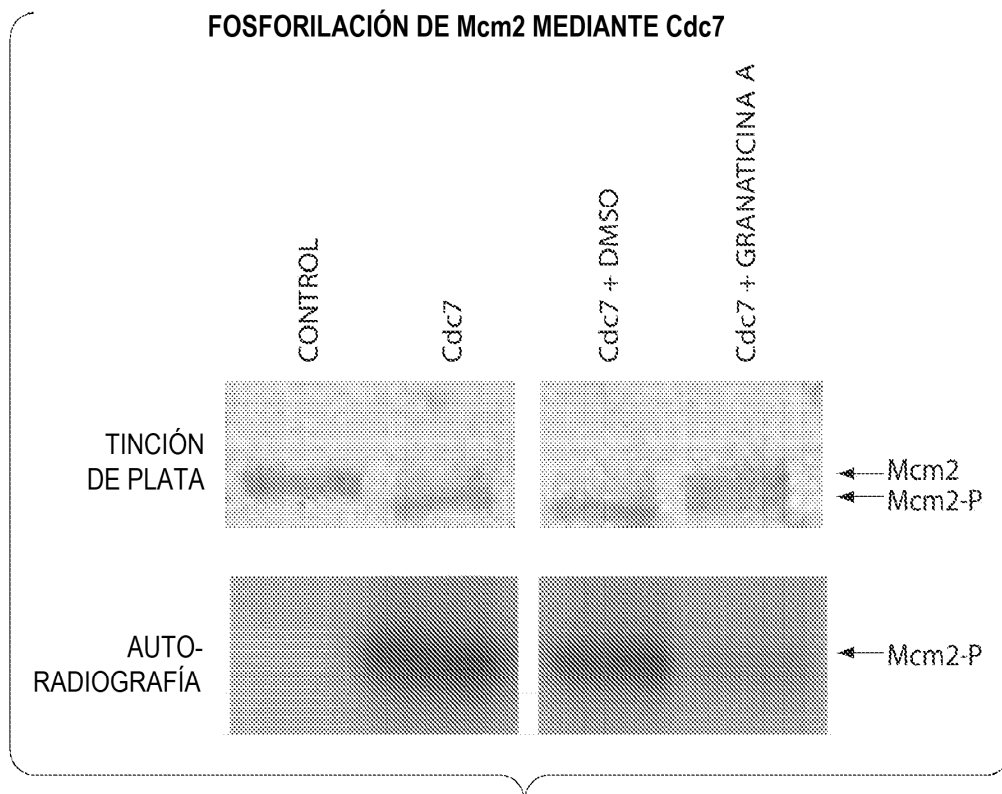


Fig. 8

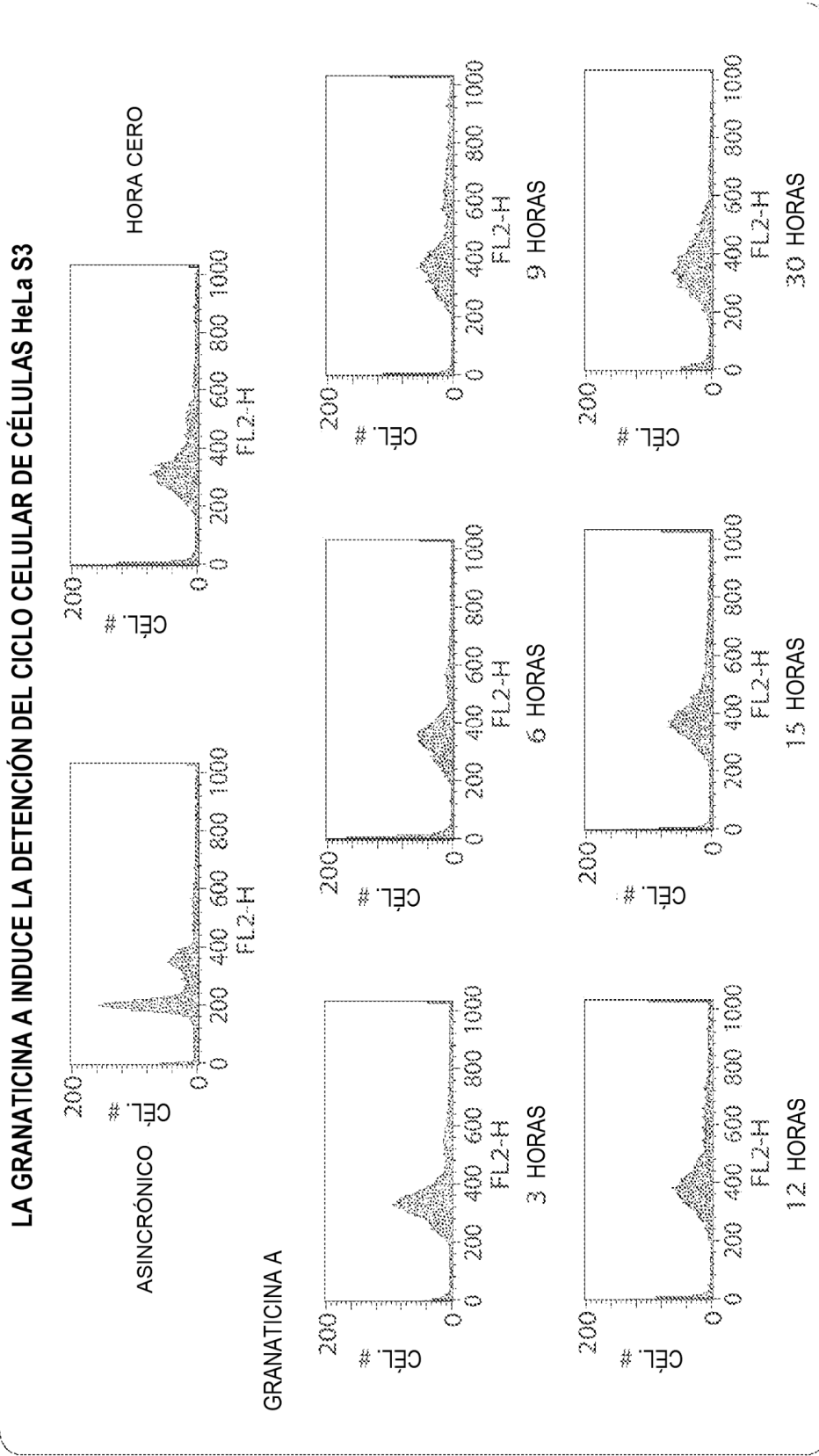


Fig. 9

LA GRANATICINA B INDUCE LA DETENCIÓN DEL CICLO CELULAR DE CÉLULAS HeLa S3

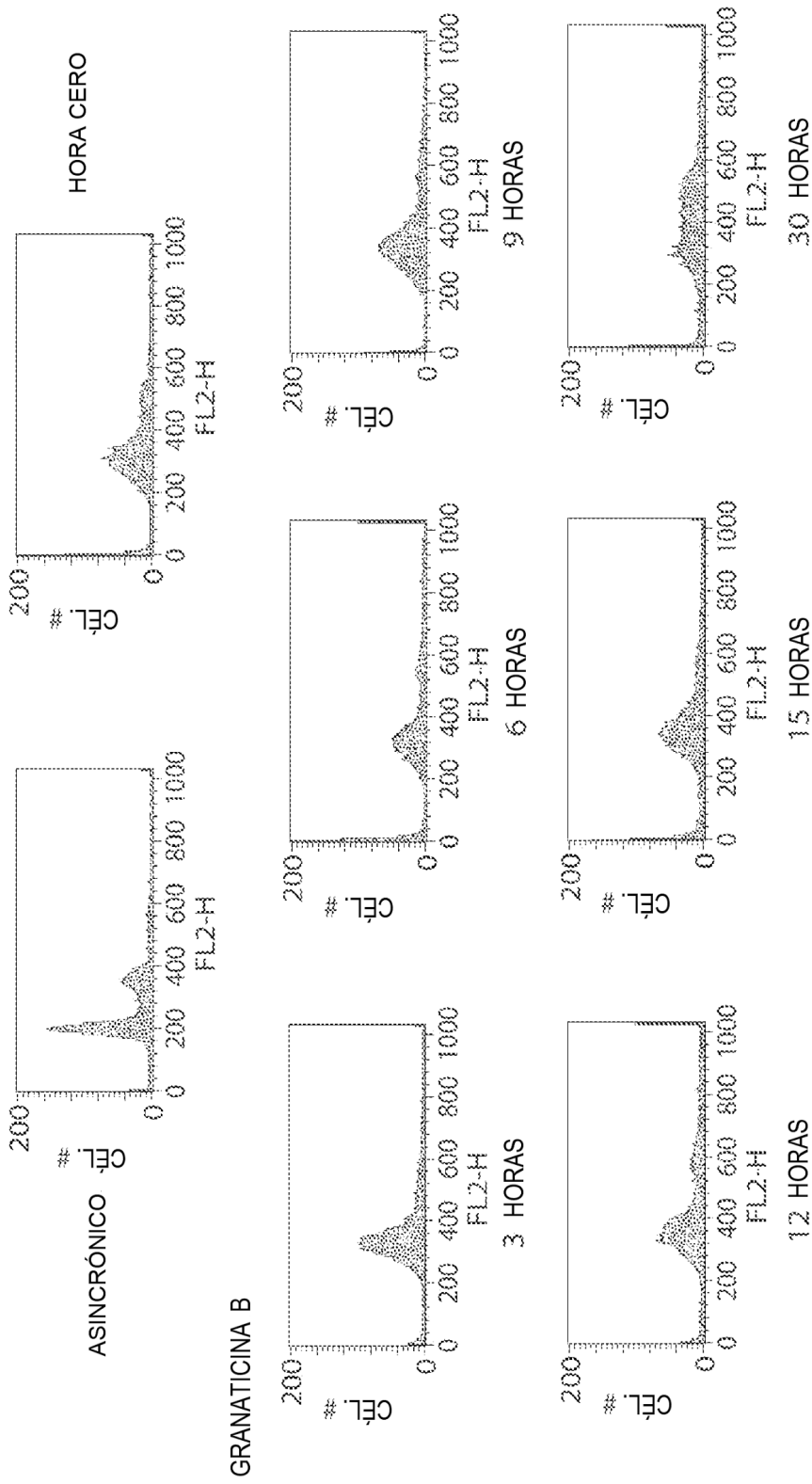


Fig. 10

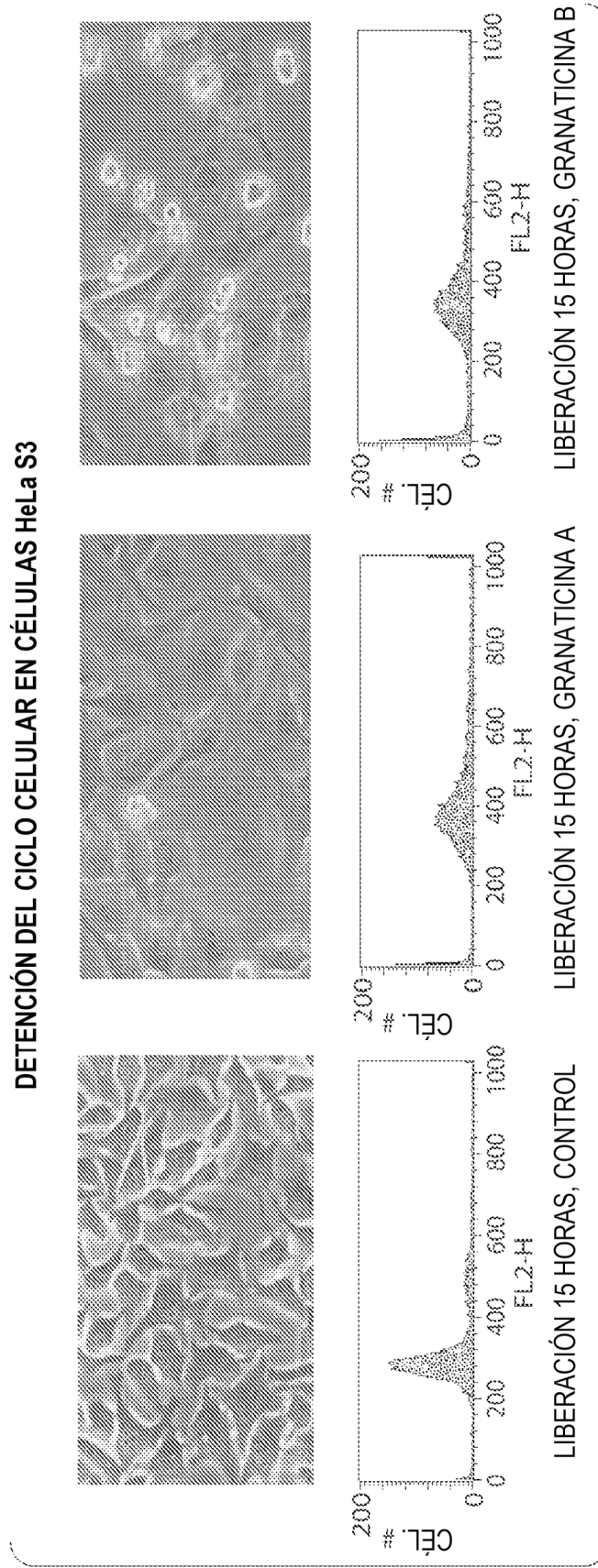


Fig.11

ACTIVIDAD DE CASPASA 3 INDUCIDA POR GRANATICINA A EN CÉLULAS HeLa

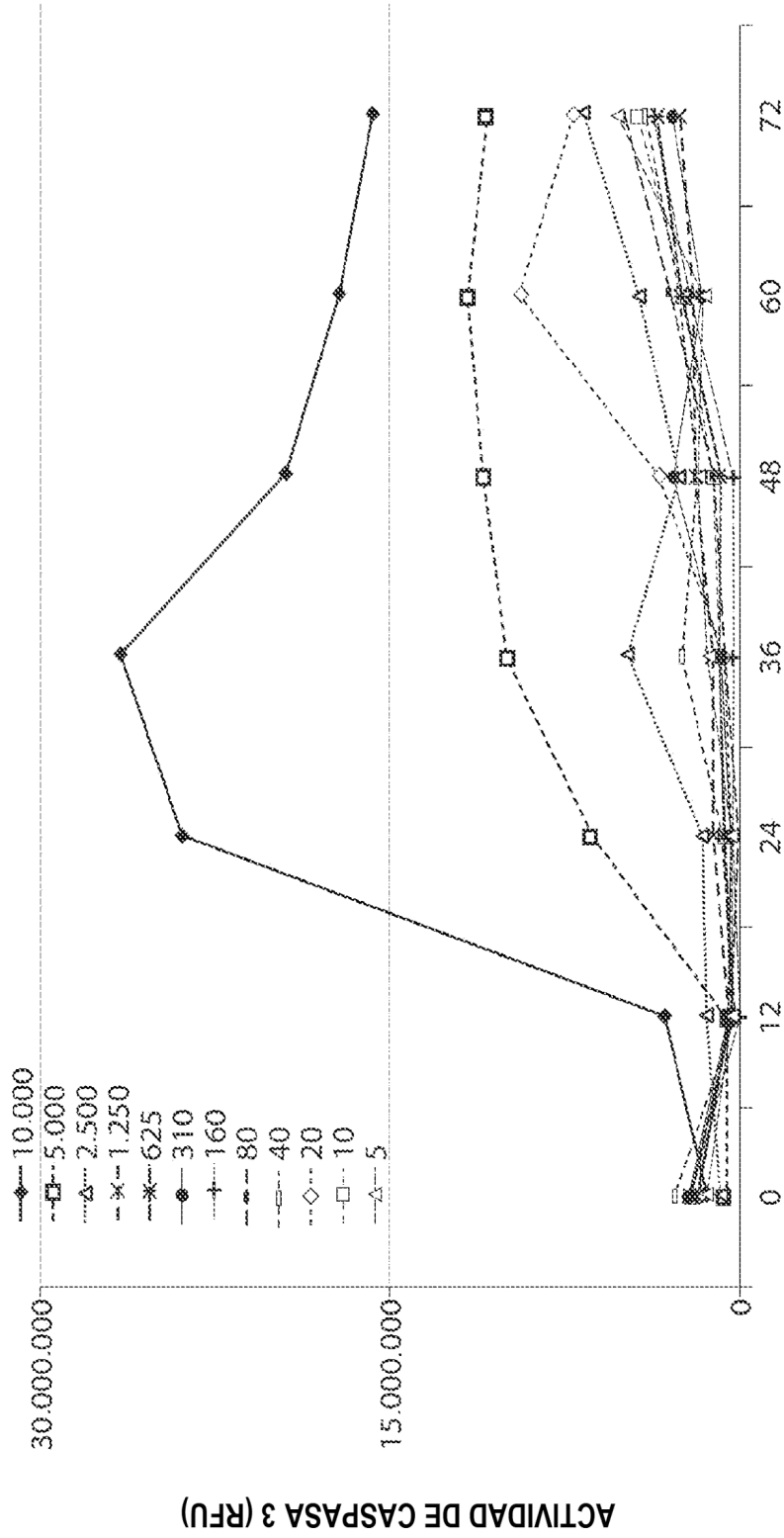


Fig. 12

LA EXPRESIÓN EXCESIVA DE Bcl-XL REDUJO LA ACTIVIDAD DE CASPASA 3 INDUCIDA POR GRANATICINA A EN CÉLULAS HeLa Bcl-XL

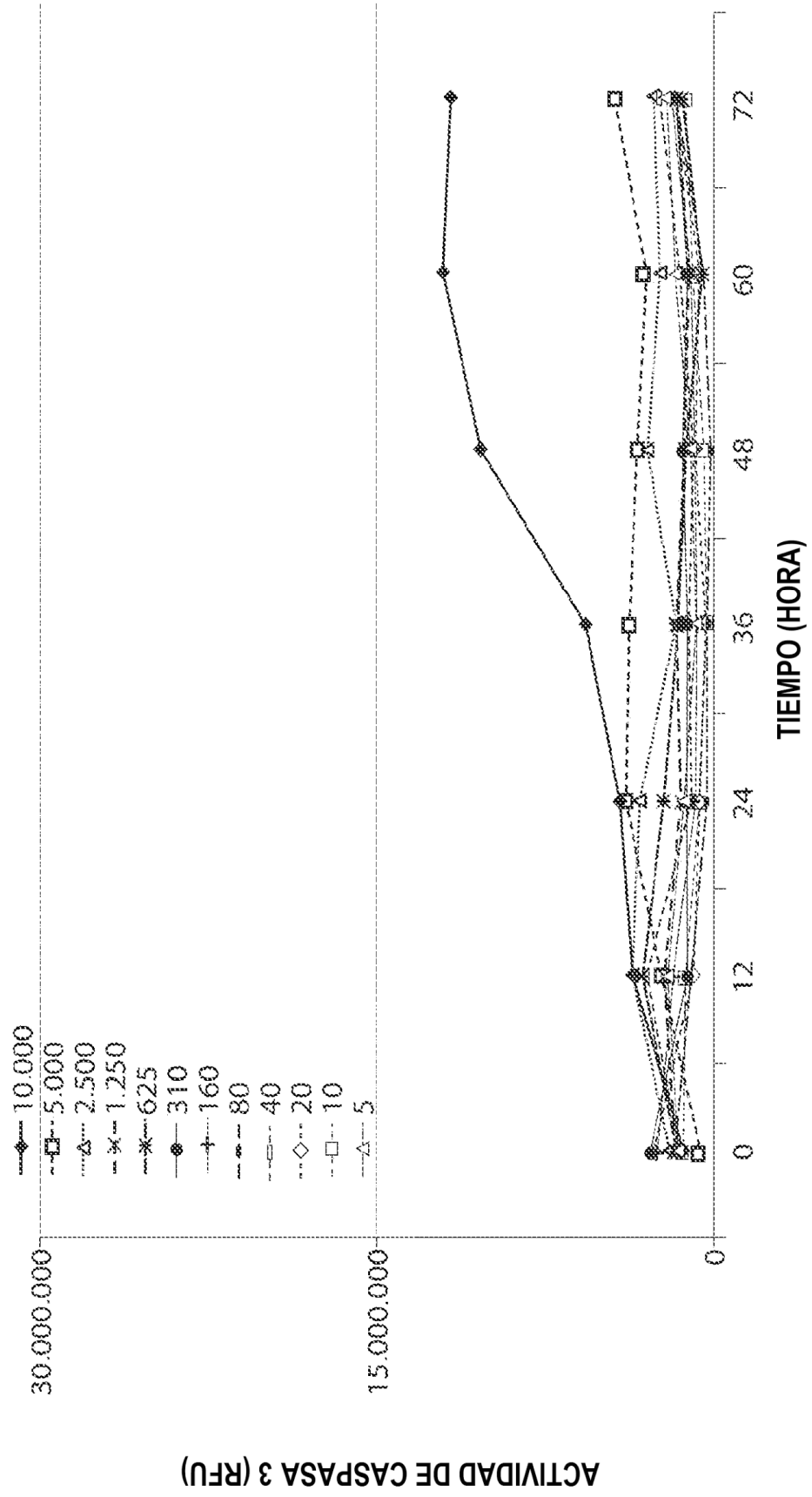


Fig. 13

EL INHIBIDOR Ac-DEVD-CHO BLOQUEÓ LA ACTIVIDAD DE CASPASA 3 INDUCIDA POR GRANATICINA A EN CÉLULAS HeLa-Bcl-XL

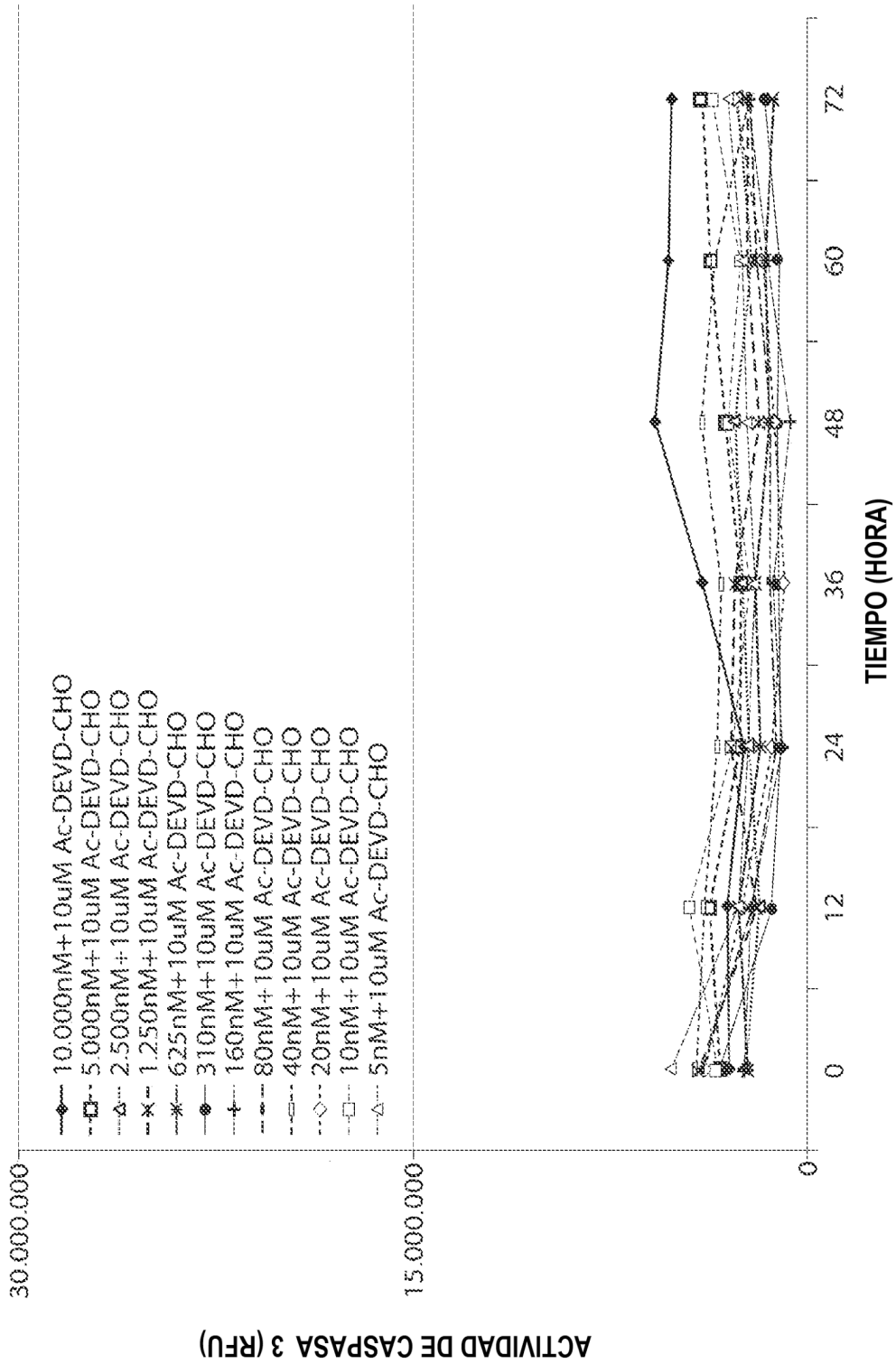


Fig. 14

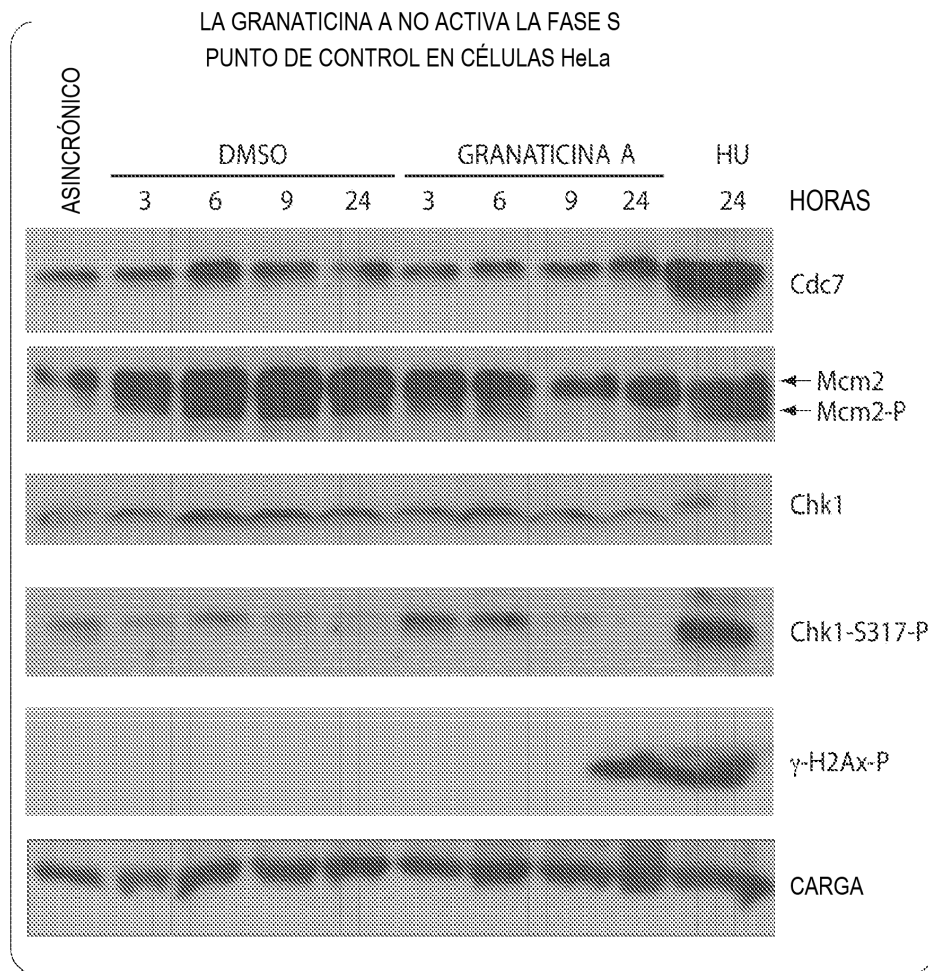


Fig. 15

LA GRANATICINA A Y B, Y LOS DERIVADOS 1 Y 2 INHIBEN MÚLTIPLES TIPOS DE TUMORES

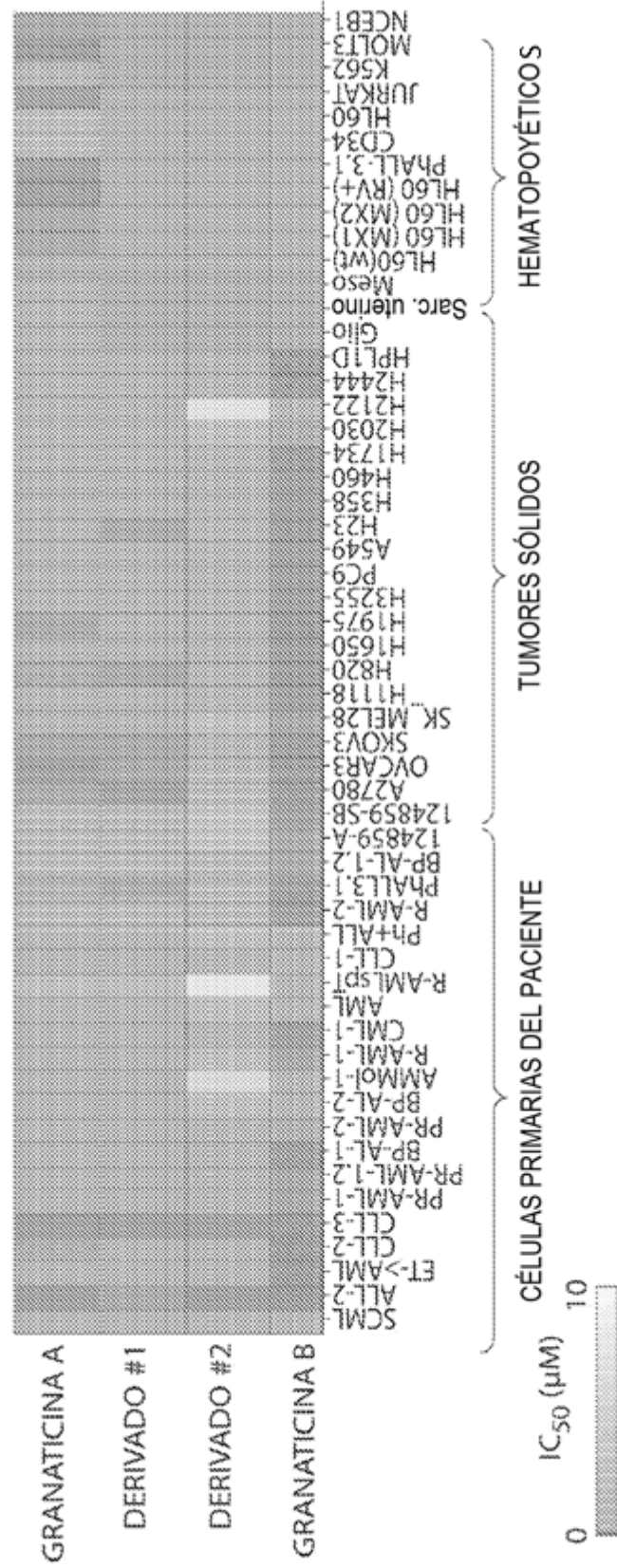


Fig. 16A

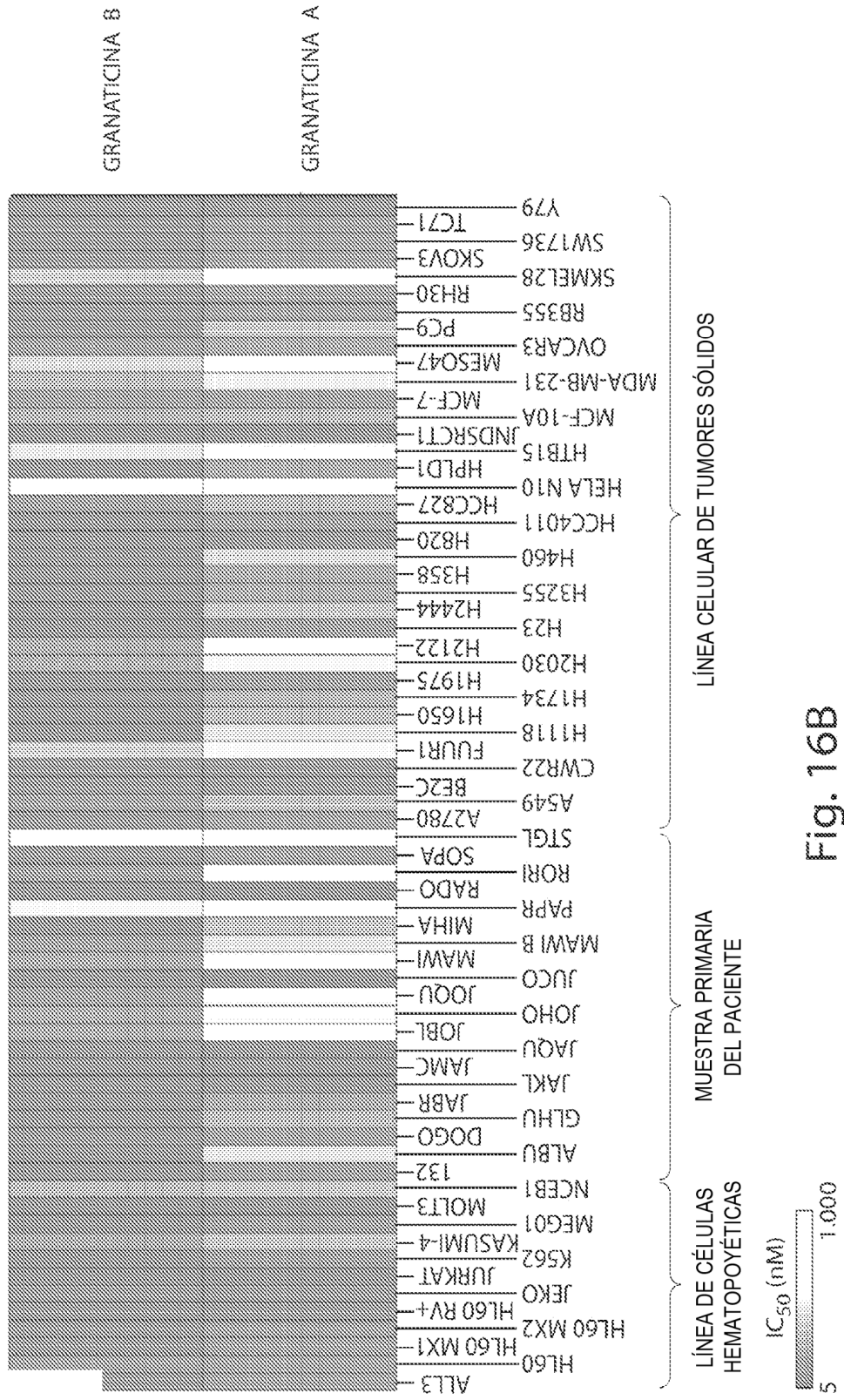


Fig. 16B

t(9:22)(q34;q11) LÍNEA CELULAR DE LEUCEMIA LINFOCÍTICA AGUDA - PhALL3.1

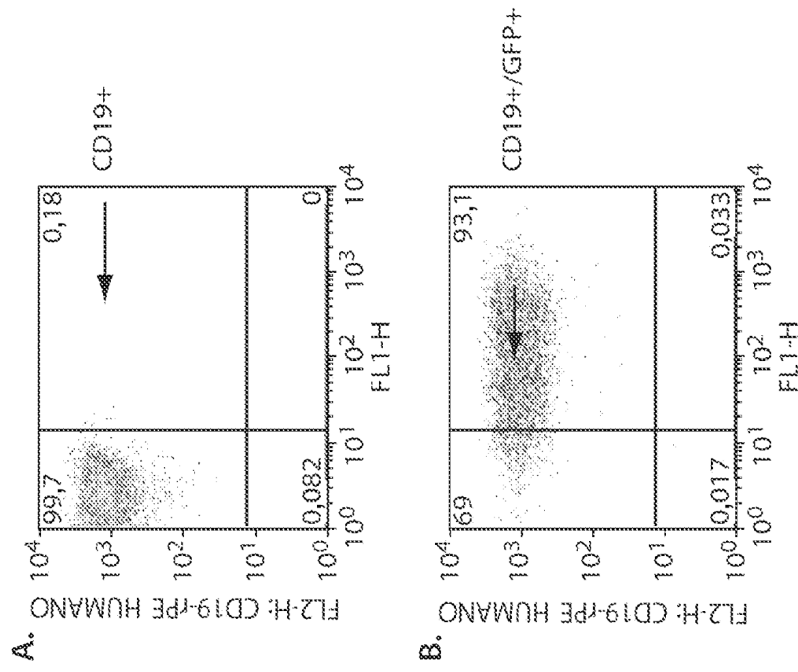


Fig. 17

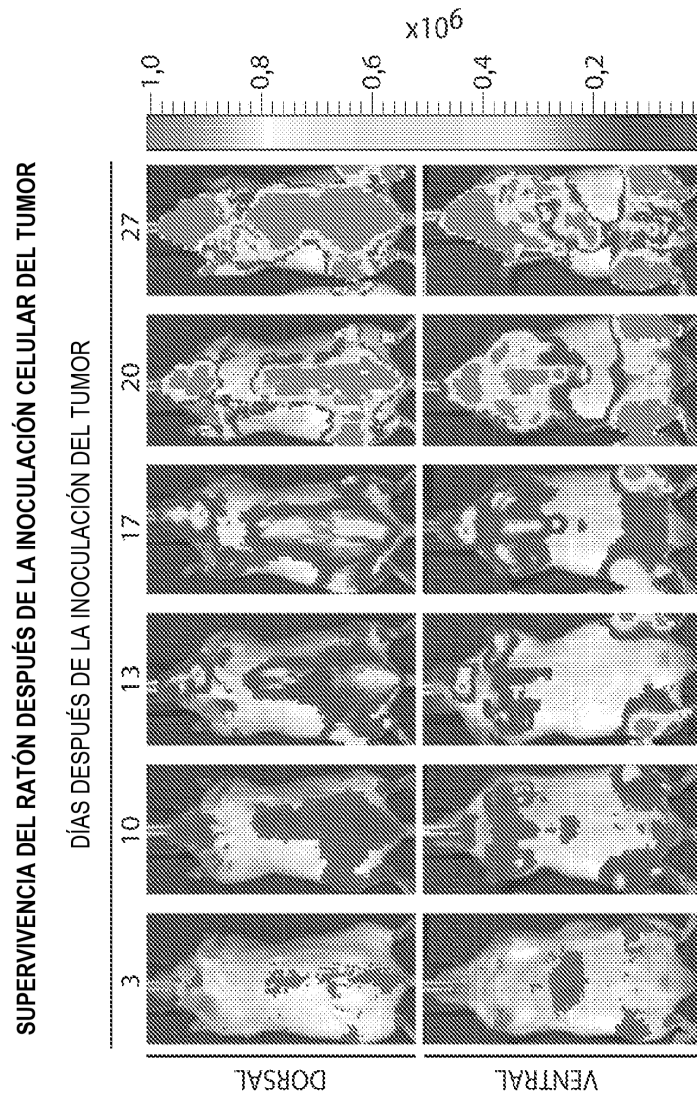


Fig. 18A

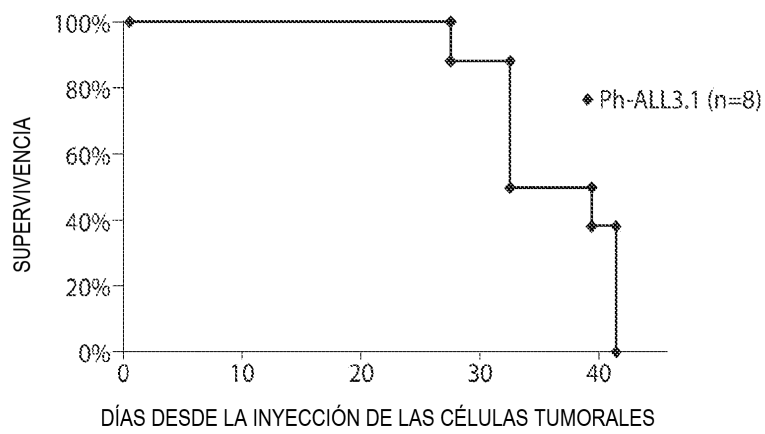


Fig. 18B

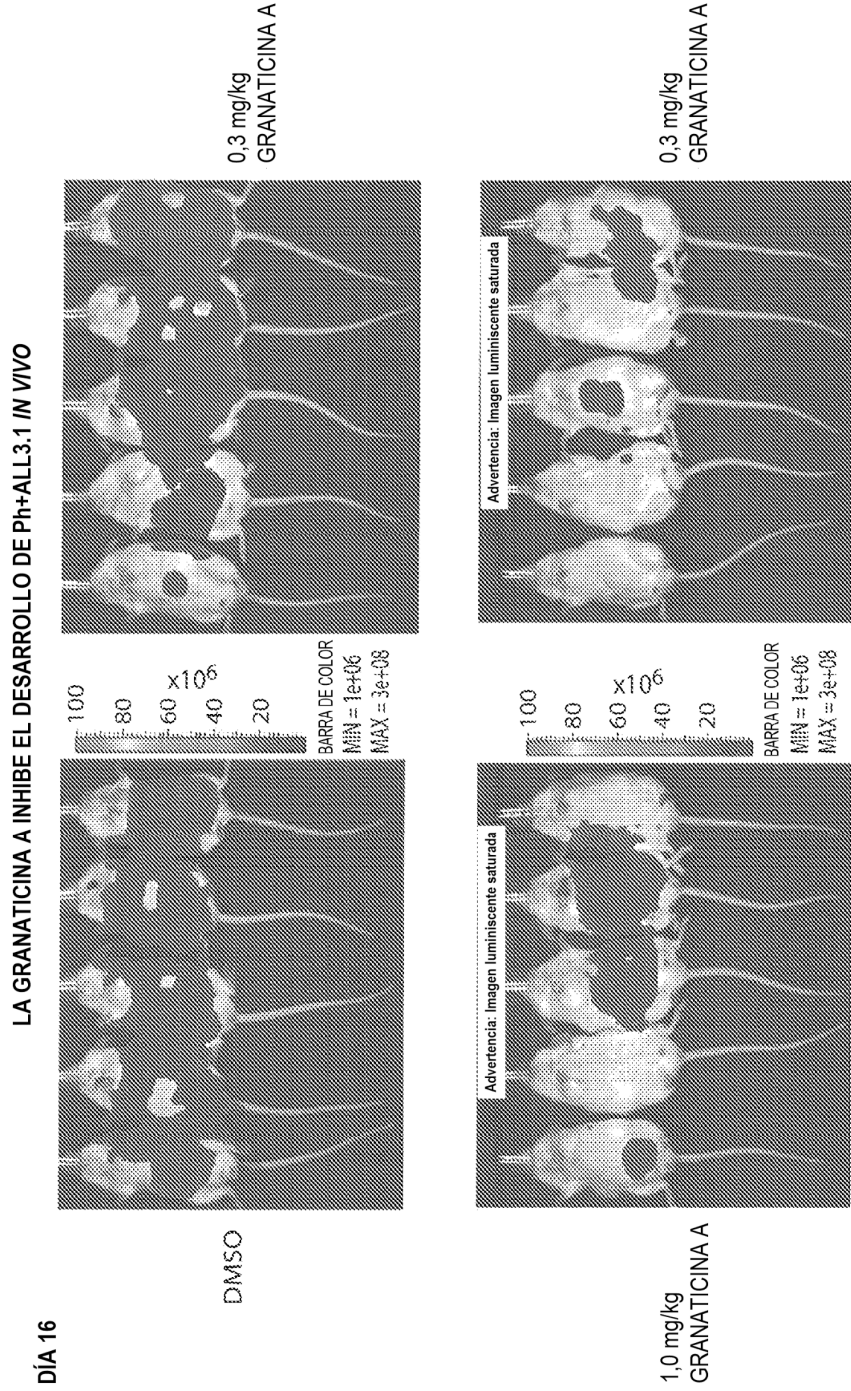


Fig. 19A

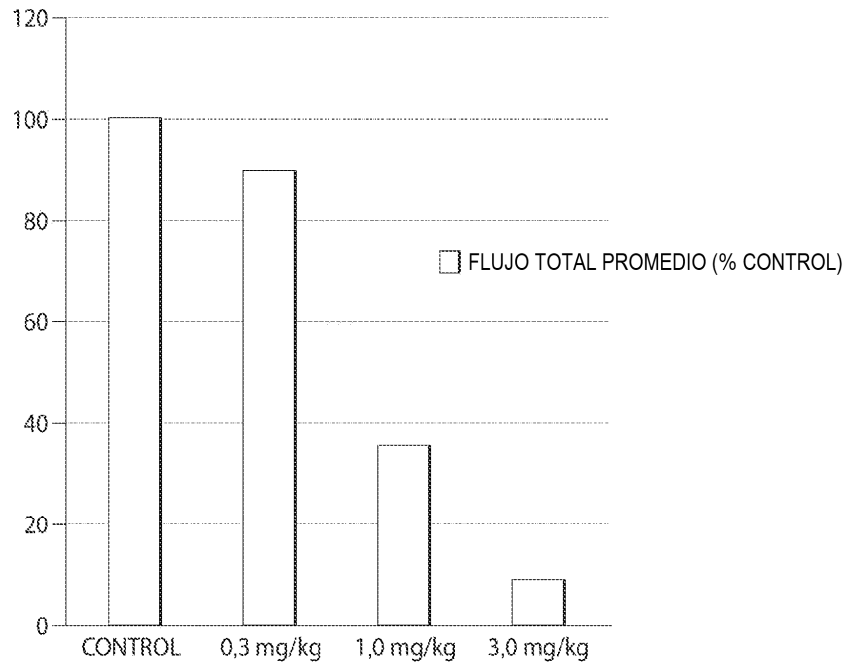


Fig. 19B

LA GRANATICINA B INHIBE EL DESARROLLO DE Ph-ALL3.1 *IN VIVO*
USANDO UN ESQUEMA DE INFUSIÓN CONTINUA POR 7 DÍAS

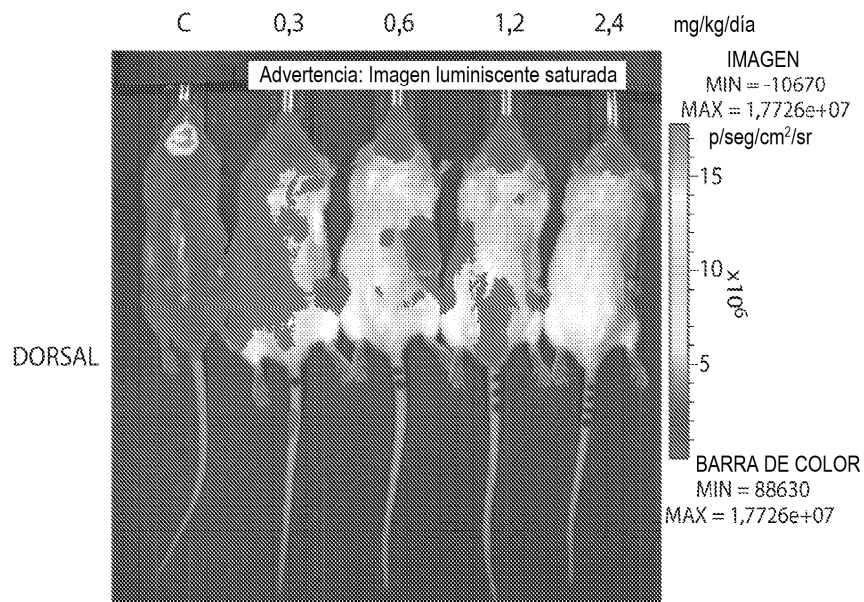


Fig. 20A

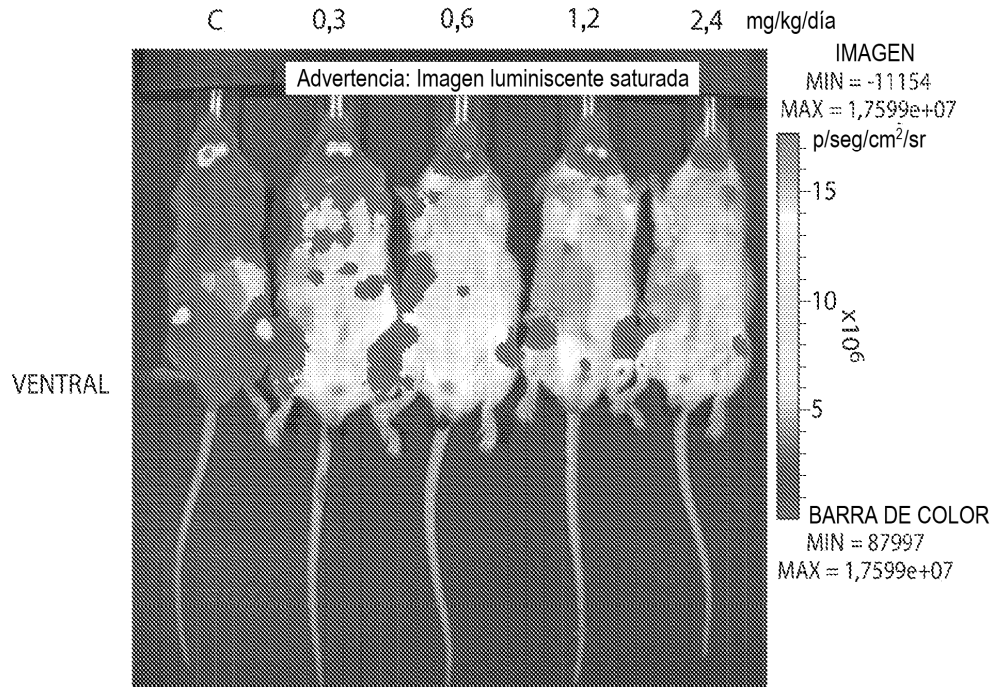


Fig. 20B

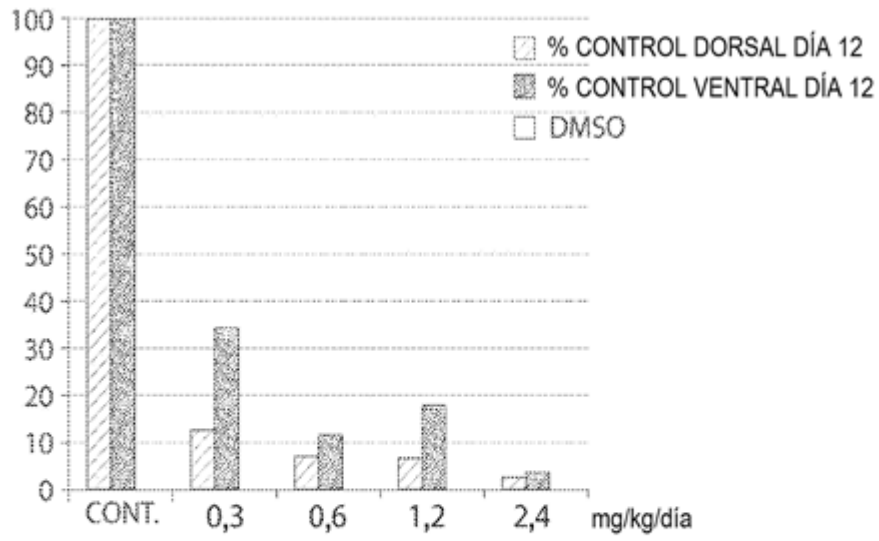


Fig. 20C

COMPARACIÓN DEL ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE GRANATICINA B EN PLASMA HUMANO Y DE RATÓN

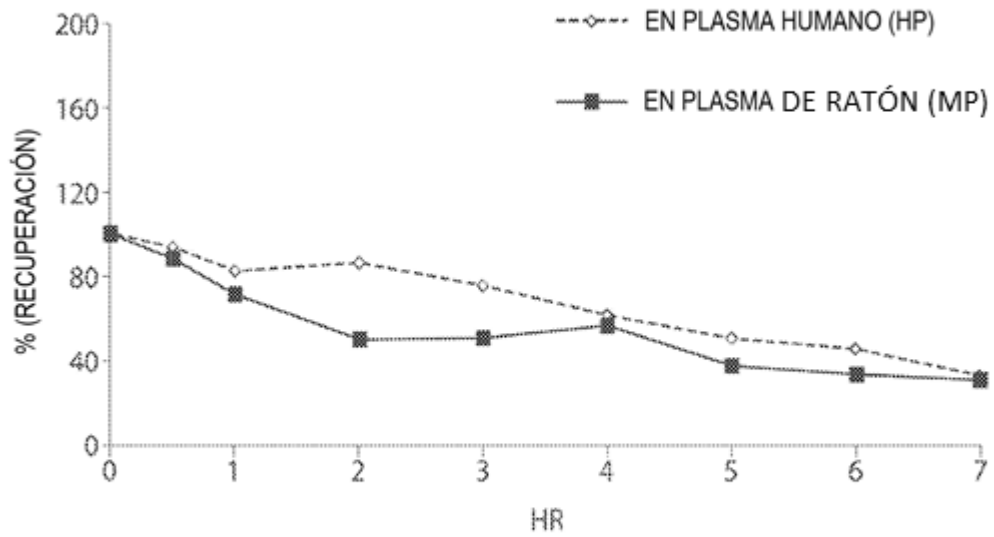


Fig. 21

LA GRANATICINA B ES EFICAZ EN UN XENOINJERTO DE MELANOMA

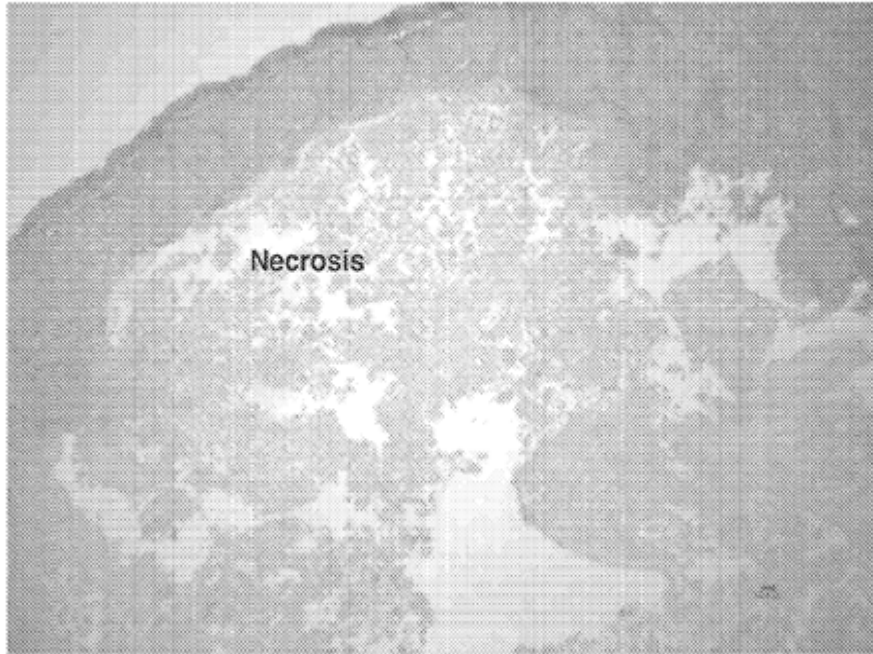


Fig. 22A

LA GRANATICINA B ES EFICAZ EN UN XENOINJERTO DE CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS

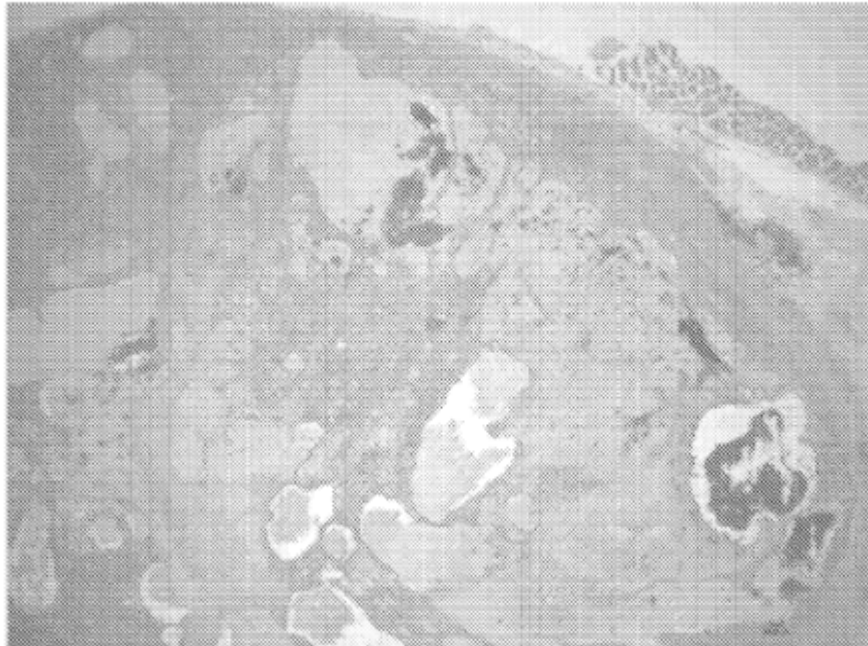
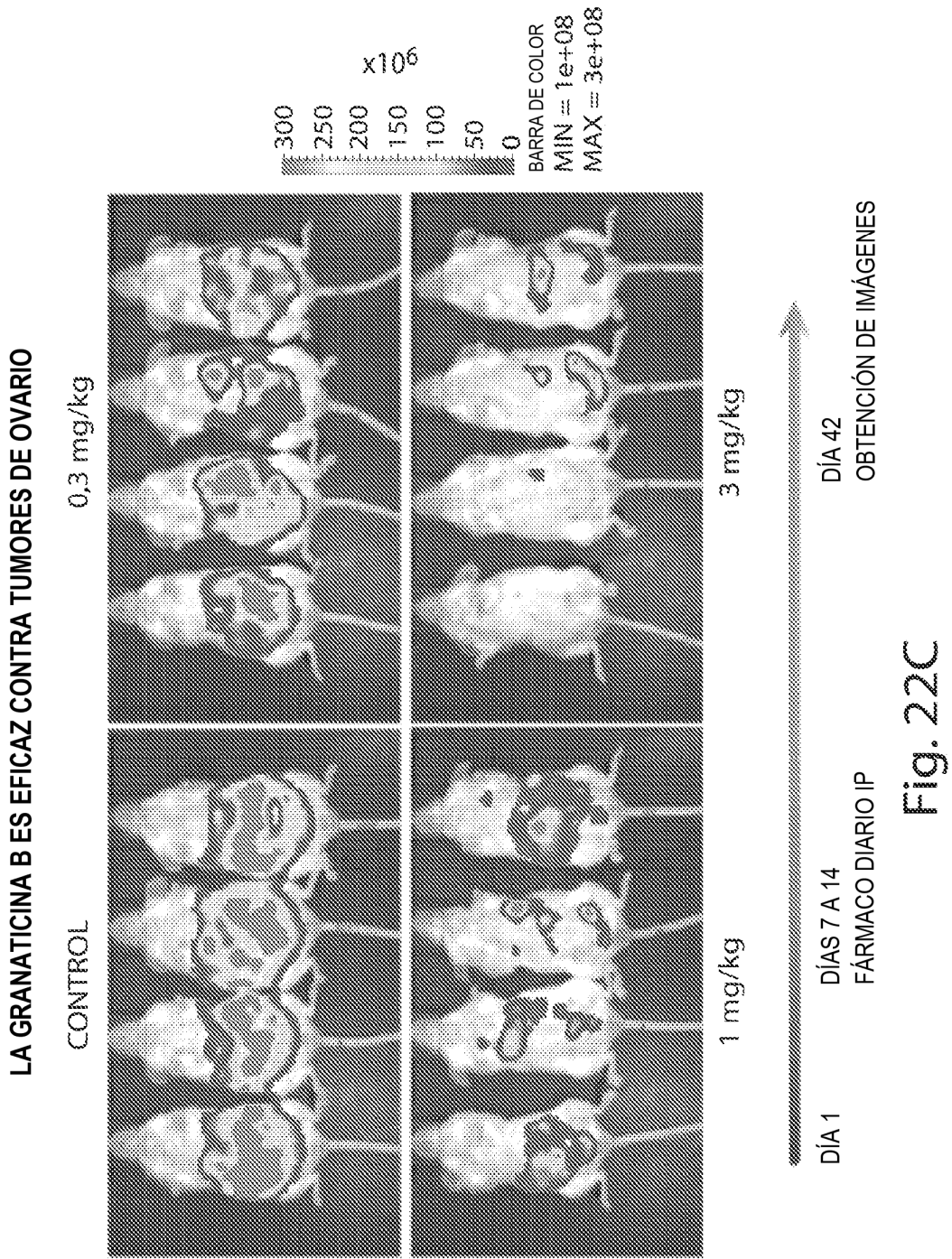
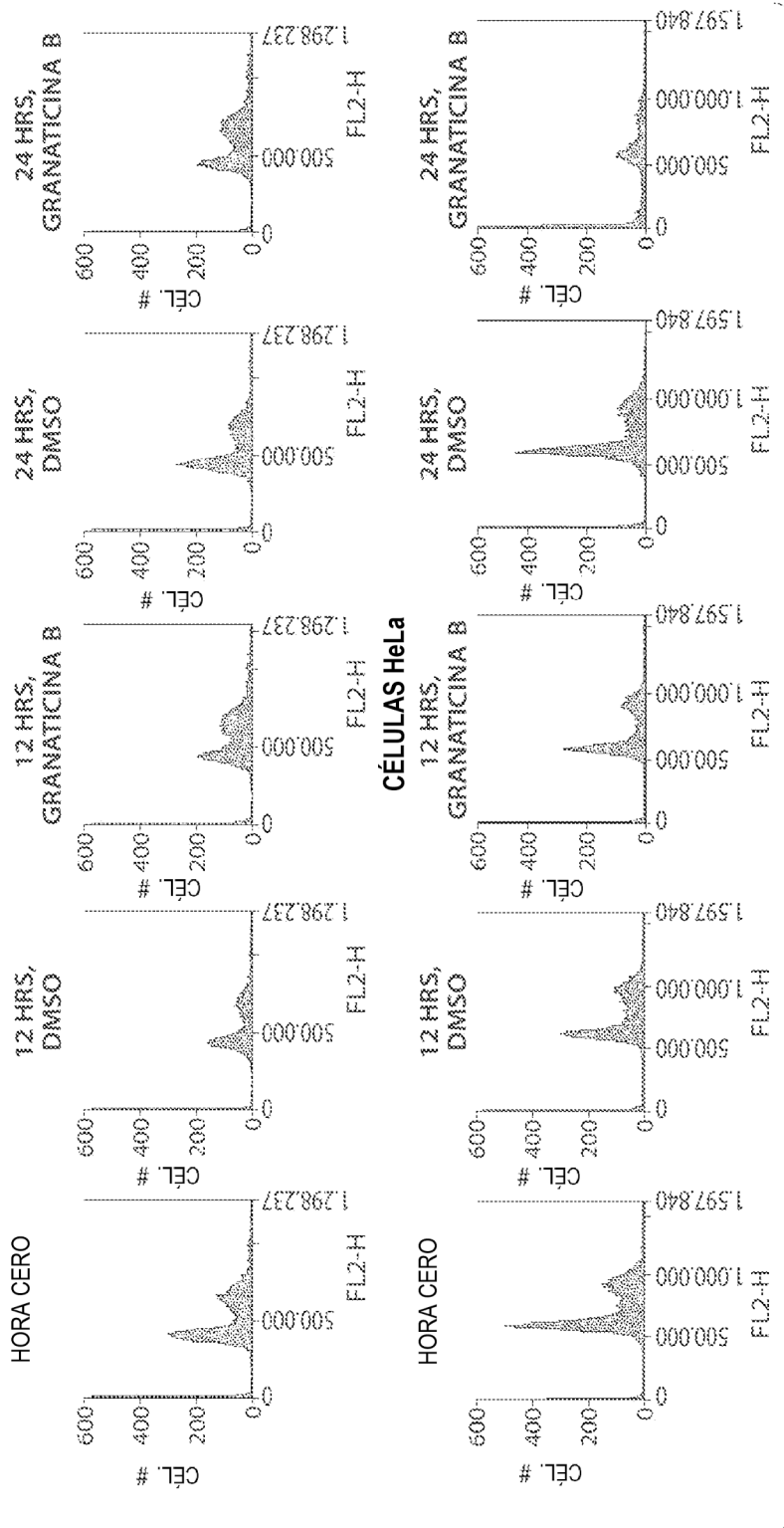


Fig. 22B



LA GRANATICINA B NO ES CITOTÓXICA PARA LAS CÉLULAS DIPLOIDES NORMALES

RPE-CÉLULAS DIPLOIDES HUMANAS NORMALES



CÉLULAS HeLa

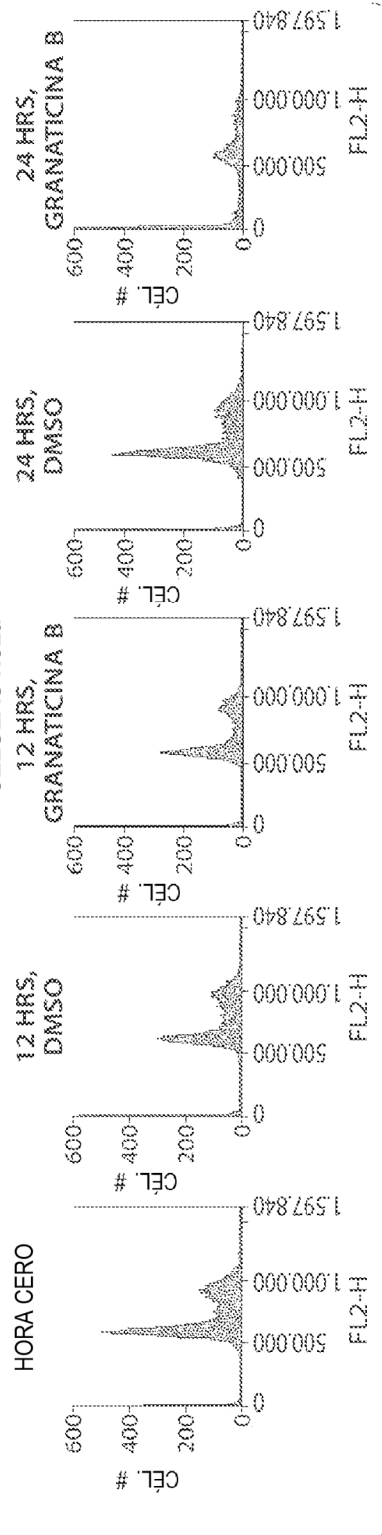


Fig. 23A

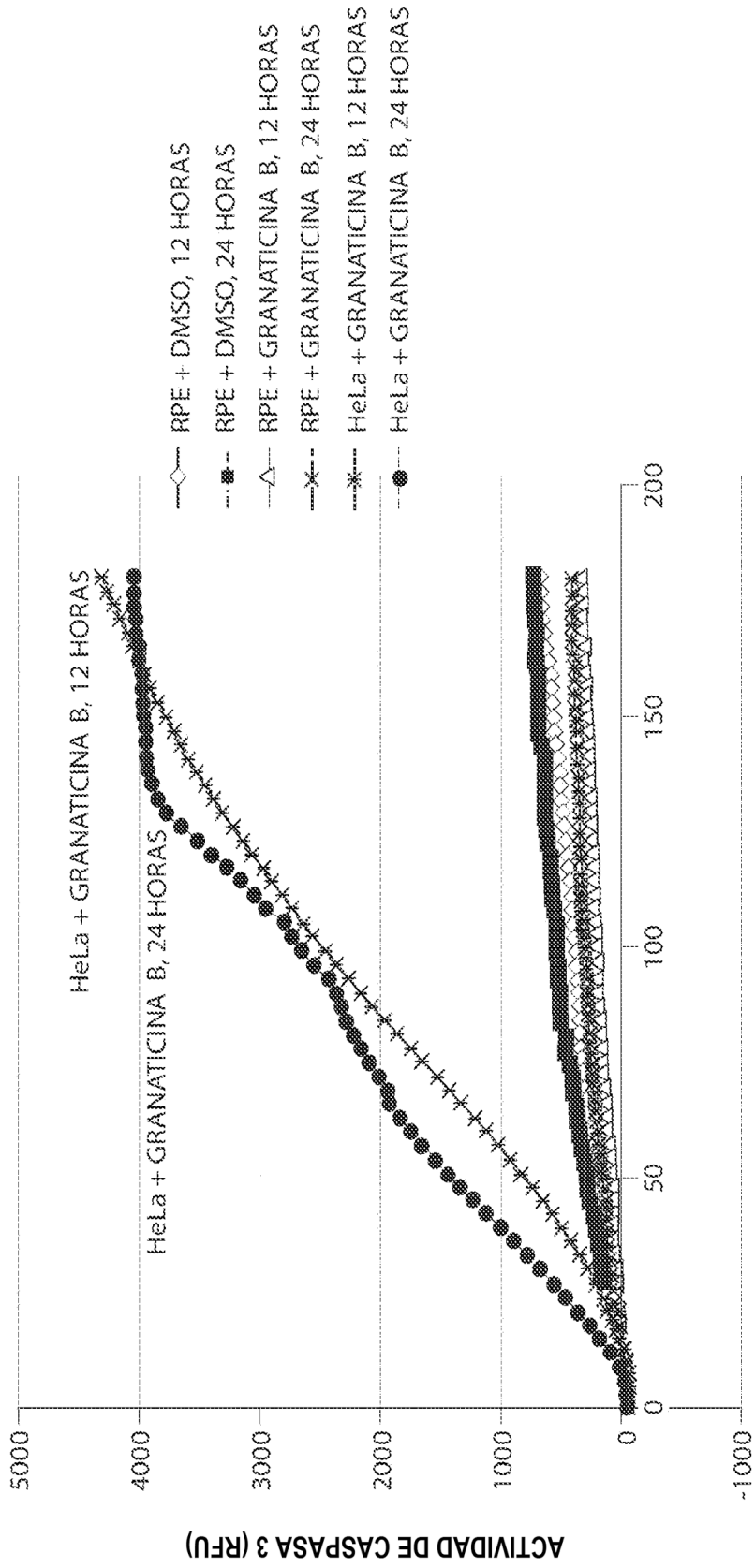
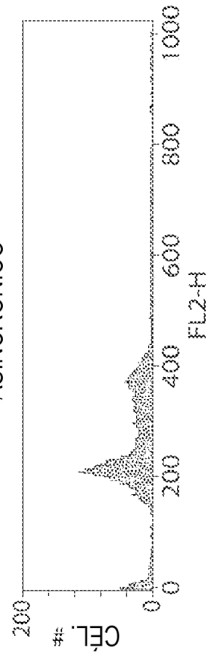


Fig. 23B

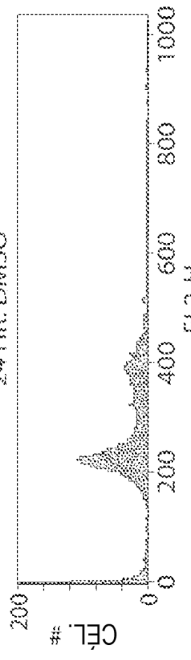
LA GRANATICINA A NO ES CITOTÓXICA PARA LAS CÉLULAS DIPLOIDES NORMALES

CÉLULAS HeLa

ASINCRÓNICO



24 HR. DMSO

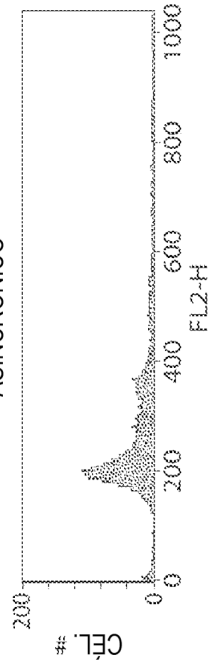


24 HR. GRANATICINA A

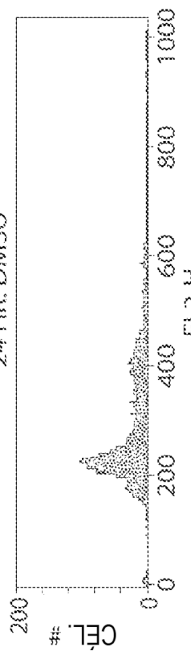


CÉLULAS RPE

ASINCRÓNICO



24 HR. DMSO



24 HR. GRANATICINA A



Fig. 23C

LA GRANATICINA B ES EFICAZ CONTRA UNA LÍNEA CELULAR DE ALL CON CROMOSOMA FILADELFIA POSITIVO CON RESISTENCIA CONOCIDA A IMATINIB MUTACIONES EN Bcr-Abl CINASA

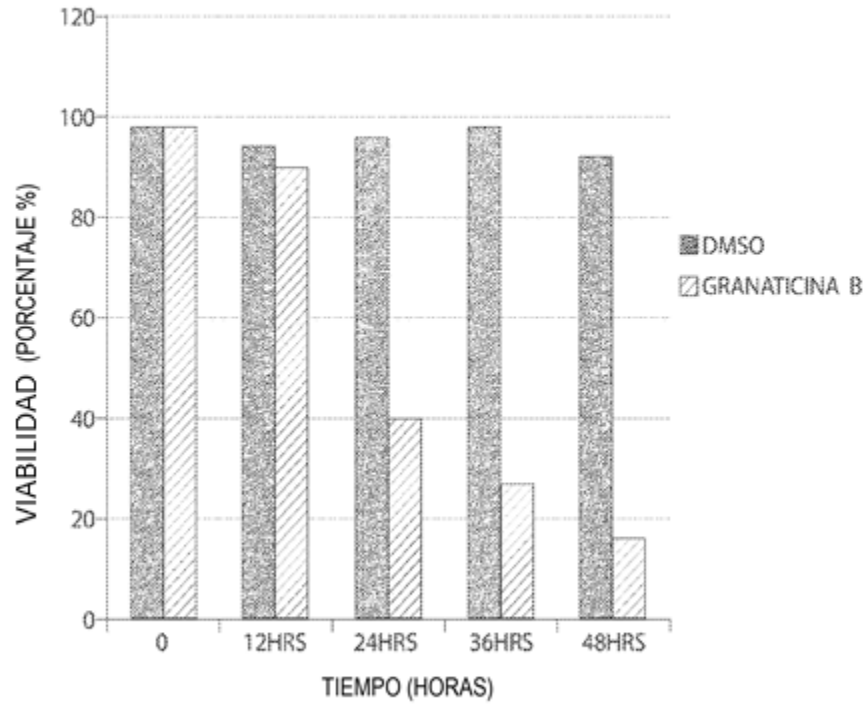


Fig. 24A

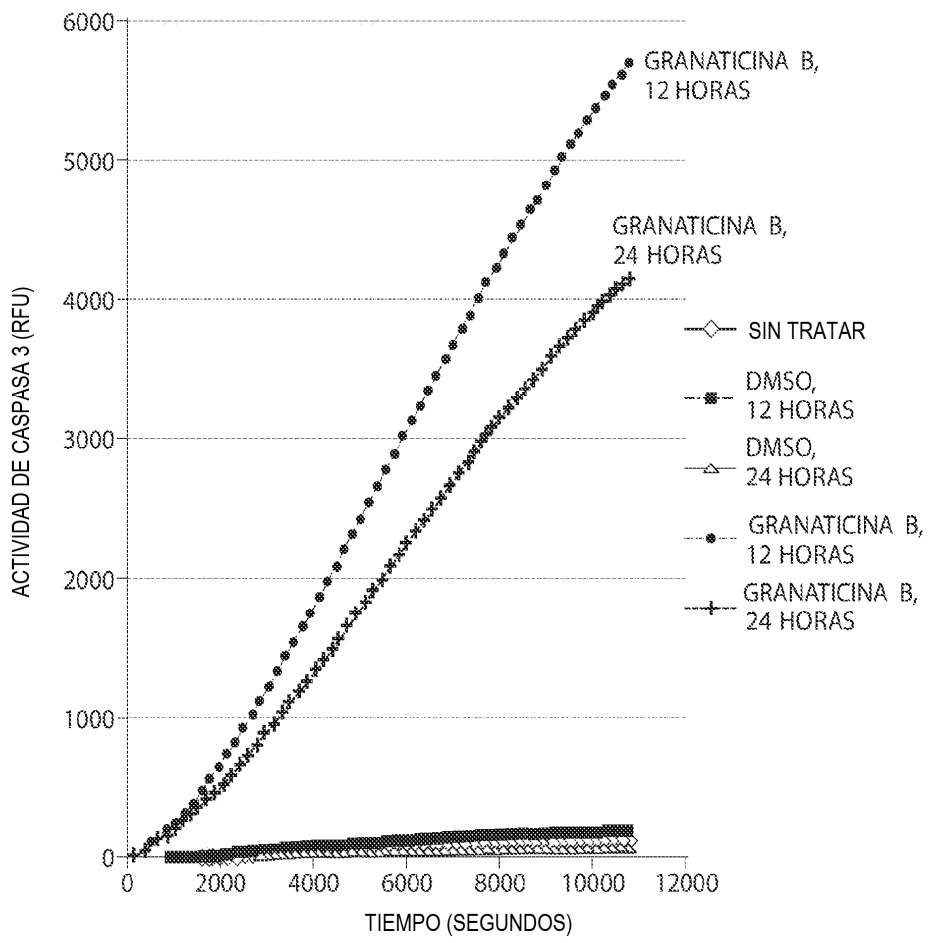


Fig. 24B