

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 661 850**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

A61P 31/14 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.09.2010 PCT/US2010/048424**

87 Fecha y número de publicación internacional: **17.03.2011 WO11031965**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.09.2010 E 10760831 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.01.2018 EP 2477987**

54 Título: **Moduladores de receptores del tipo toll**

30 Prioridad:

14.09.2009 US 242194 P

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

04.04.2018

73 Titular/es:

**GILEAD SCIENCES, INC. (100.0%)
333 Lakeside Drive
Foster City, CA 94404, US**

72 Inventor/es:

**HALCOMB, RANDALL, L. y
ROETHLE, PAUL, A.**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 661 850 T3

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

DESCRIPCIÓN

Moduladores de receptores del tipo toll

5 **Campo de la invención**

La presente solicitud se refiere generalmente a derivados de 3-deazapteridinona y composiciones farmacéuticas que modulan selectivamente receptores del tipo toll (tales como TLR-7), y a usos de tales compuestos.

10 **Antecedentes de la invención**

El sistema inmunitario innato proporciona al cuerpo una defensa de primera línea contra patógenos invasores. En una respuesta inmunitaria innata, un patógeno invasor es reconocido por un receptor codificado por la línea germinal, cuya activación inicia una cascada de señalización que conduce a la inducción de la expresión de citocinas. Los receptores del sistema inmunitario innato tienen una amplia especificidad, reconociendo estructuras moleculares que son altamente conservadas entre diferentes patógenos. Una familia de estos receptores se conoce como receptores del tipo toll (TLR), debido a su homología con receptores que fueron identificados por primera vez y se nombraron en *Drosophila*, y están presentes en células tales como macrófagos, células dendríticas y células epiteliales.

Hay al menos diez TLR diferentes en mamíferos. Se han identificado ligandos y cascadas de señalización correspondientes para algunos de estos receptores. Por ejemplo, TLR-2 se activa por la lipoproteína de bacterias (por ejemplo, *E. coli*), TLR-3 se activa por ARN bicatenario, TLR-4 se activa por lipopolisacárido (es decir, LPS o endotoxina) de bacterias Gram-negativas (por ejemplo, *Salmonella* y O157:H7 de *E. coli*), TLR-5 se activa por flagelina de bacterias móviles (por ejemplo, *Listeria*), TLR-7 reconoce y responde a imiquimod (y ARNmc) y TLR-9 se activa por secuencias de CpG no metiladas de ADN de patógeno. La estimulación de cada uno de estos receptores conduce a la activación del factor de transcripción NF-κB, y otras moléculas de señalización que participan en la regulación de la expresión de genes de citocina, que incluyen aquellos que codifican factor de necrosis tumoral-alfa (TNF-α), interleucina-1 (IL-1) y ciertas quimiocinas. Los agonistas de TLR-7 son inmunoestimulantes e inducen la producción de interferón-α endógeno *in vivo*.

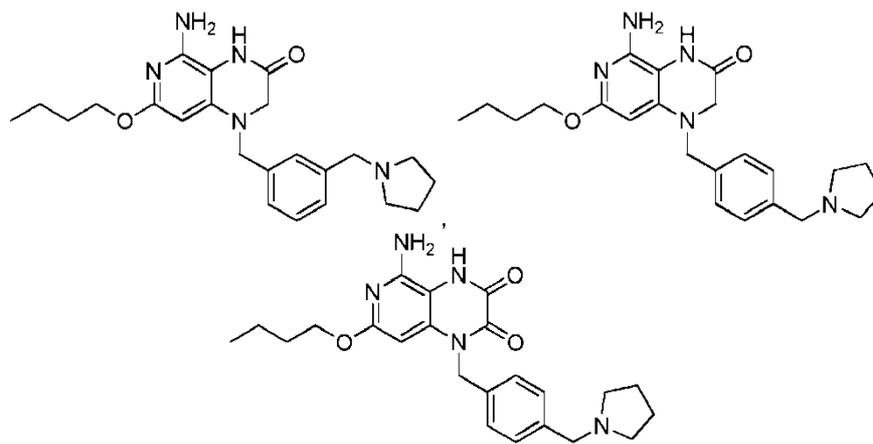
Hay varias enfermedades, trastornos y afecciones asociados a TLR de forma que se cree que las terapias que usan un agonista de TLR son prometedoras, que incluyen, pero no se limitan a, melanoma, carcinoma de pulmón no de células pequeñas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, EPOC, colitis ulcerosa, fibrosis hepática e infecciones virales tales como VHB, VHC, VPH, VSR, SRAG, VIH, o gripe.

Meyer T et al., Expert Opinion on Investigational Drugs, 2008, vol. 17, N.º 7, 1051-1065, revisa agonistas de TLR 4, 7, 8 y 9 que se muestra que son eficaces para el tratamiento de infecciones y cánceres.

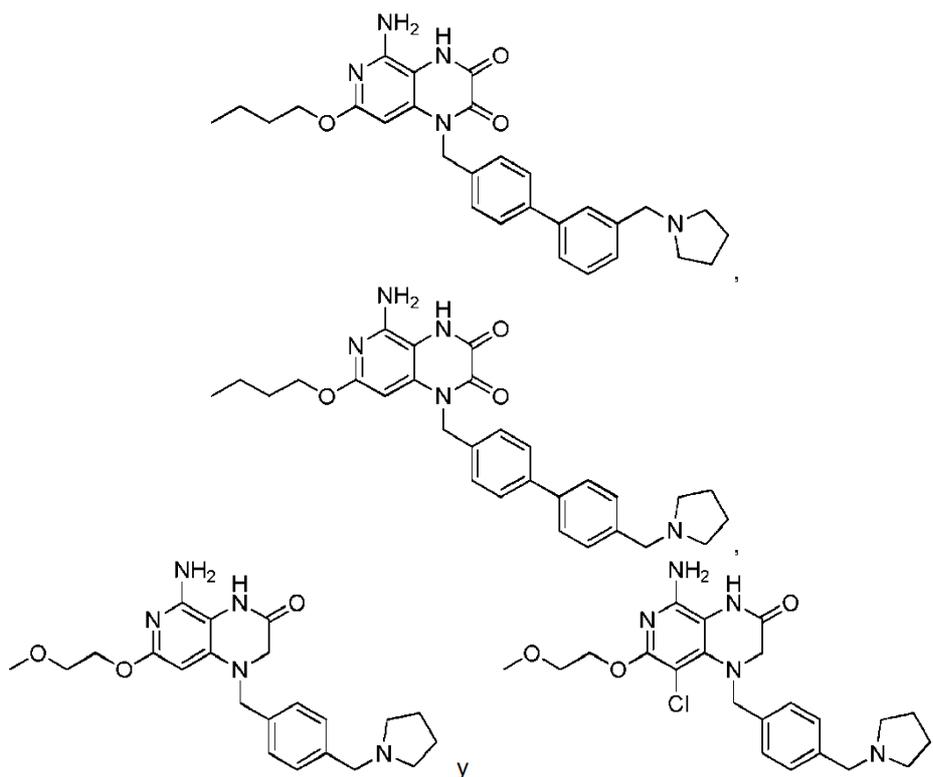
El documento WO 2008/135791 desvela una clase de compuestos de imidazoquinolina que tienen propiedades inmunomoduladoras que actúan mediante TLR-7, descrito como útil en el tratamiento de enfermedades virales o alérgicas y cánceres.

45 **Sumario de la invención**

Un aspecto de la presente invención incluye un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



50



5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención, y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. En una realización adicional, la composición comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

10 Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para uso en el tratamiento de una infección viral.

15 En una realización, cualquiera de tal uso o compuesto para el tratamiento produce uno o más de una reducción en la carga viral o eliminación de ARN.

20 Otro aspecto de la presente invención incluye un compuesto de la presente invención para su uso en un método de tratamiento o prevención de melanoma, carcinoma de pulmón no de células pequeñas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, EPOC, colitis ulcerosa, fibrosis hepática, VHB, VHC, VPH, VSR, SRAG, VIH, gripe.

Aunque no se desea quedar ligado a teoría, los inventores creen actualmente que los compuestos de la presente invención son agonistas de TLR-7 y también pueden ser agonistas de otros TLR.

25 Como se indicó, un aspecto de la presente invención incluye una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables. La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender además uno o más agentes terapéuticos adicionales. El uno o más agentes terapéuticos adicionales pueden seleccionarse, sin limitación, de: interferones, ribavirina o sus análogos, inhibidores de la proteasa NS3 del VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o nucleótido de la polimerasa NS5B del VHC, inhibidores no de nucleósido de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, inhibidores de NS4A de VHC, inhibidores de NS4B de VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores del IRES de VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para tratar VHC, o mezclas de los mismos.

35 Como se indicó, un aspecto de la presente invención incluye un compuesto para su uso en el tratamiento de una infección viral. El compuesto se administra a un sujeto humano en necesidad del mismo, tal como un ser humano que se infecta con un virus de la familia Flaviviridae, tal como el virus de la hepatitis C. Como se indicó anteriormente en este documento, hay varias enfermedades, trastornos y afecciones asociados a TLR de forma que se cree que las terapias usando un agonista de TLR son prometedoras, que incluyen, pero no se limitan a, melanoma, carcinoma de pulmón no de células pequeñas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, EPOC, colitis ulcerosa, fibrosis hepática e infecciones

virales tales como VHB, VHC, VPH, VSR, SRAG, VIH, o gripe

5 En una realización, la infección viral es infección por VHC aguda o crónica. En una realización, el tratamiento produce uno o más de una reducción en la carga viral o eliminación de ARN. En una realización, la infección viral es infección por VHB aguda o crónica. En una realización, el tratamiento produce uno o más de una reducción en la carga viral o eliminación de ARN.

Descripción detallada

10 Ahora se hará referencia en detalle a ciertas reivindicaciones de la invención, ejemplos de las cuales se ilustran en las estructuras y fórmulas adjuntas.

Definiciones

15 A menos que se establezca de otro modo, los siguientes términos y expresiones como se usan en el presente documento pretenden tener los siguientes significados. El hecho de que un término o expresión particular no esté específicamente definido no debe correlacionarse con la falta de imprecisión o ausencia de claridad, sino que los términos en el presente documento se usan dentro de su significado común. Cuando se usan nombres comerciales en el presente documento, los solicitantes pretenden incluir independientemente el producto de nombre comercial y el (los) principio(s) activo(s) farmacéutico(s) del producto de nombre comercial.

25 El término "tratar", y equivalentes gramaticales del mismo, cuando se usa en el contexto de tratar una enfermedad, significa ralentizar o detener la progresión de una enfermedad, o mejorar al menos un síntoma de una enfermedad, más preferentemente mejorar más de un síntoma de una enfermedad. Por ejemplo, el tratamiento de una infección por el virus de la hepatitis C puede incluir reducir la carga viral de VHC en un ser humano infectado por VHC, y/o reducir la gravedad de la ictericia presente en un ser humano infectado por VHC.

30 Como se usa en el presente documento, "un compuesto de la invención" incluye formas alternativas del mismo, tales como formas solvatadas o formas hidratadas del mismo. Los compuestos de la invención también incluyen formas tautómeras de los mismos, por ejemplo, "enoles" tautómeros como se describen en el presente documento. Similarmente, con respecto a productos intermedios aislables, la expresión "un compuesto de fórmula (número)" significa un compuesto de esa fórmula y formas alternativas del mismo.

35 Como será apreciado por aquellos expertos en la materia, los compuestos de la presente invención son capaces de existir en forma solvatada o hidratada. El alcance de la presente invención incluye tales formas. El alcance de la presente invención también incluye formas tautómeras, concretamente, "enoles" tautómeros como se describen en el presente documento.

40 Como será apreciado por aquellos expertos en la materia, los compuestos de la presente invención pueden contener uno o más centros quirales. El alcance de la presente invención incluye tales formas. El alcance de la presente invención también incluye formas tautómeras, concretamente, "enoles" tautómeros como se describen en el presente documento.

45 Los compuestos de la presente invención pueden cristalizar en más de una forma, una característica conocida como polimorfismo, y tales formas polimórficas ("polimorfos") están dentro del alcance de la presente invención. El polimorfismo generalmente puede producirse como una respuesta a cambios en temperatura, presión, o ambos. El polimorfismo también puede resultar de variaciones en el proceso de cristalización. Los polimorfos pueden distinguirse por diversas características físicas conocidas en la técnica tales como patrones de difracción de rayos X, solubilidad y punto de fusión.

50 Ciertos de los compuestos descritos en el presente documento contienen uno o más centros quirales, o pueden ser de otro modo capaces de existir como múltiples estereoisómeros. El alcance de la presente invención incluye mezclas de estereoisómeros, además de enantiómeros purificados o mezclas enantioméricamente/diastereoméricamente enriquecidas. También están incluidos dentro del alcance de la invención los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas de la presente invención, además de cualquier mezcla completamente o parcialmente equilibrada de los mismos. La presente invención también incluye los isómeros individuales de los compuestos representados por las fórmulas anteriores como mezclas con isómeros de los mismos en los que están invertidos uno o más centros quirales.

60 El término "quiral" se refiere a moléculas que tienen la propiedad de no superponibilidad del componente de la imagen especular, mientras que el término "aquiral" se refiere a moléculas que son superponibles sobre su componente de la imagen especular.

65 El término "estereoisómeros" se refiere a compuestos que tienen constitución química idéntica, pero se diferencian con respecto a la disposición de los átomos o grupos en el espacio.

"Diaestereómero" se refiere a un estereoisómero con dos o más centros de quiralidad y cuyas moléculas no son imágenes especulares entre sí. Los diaestereómeros tienen diferentes propiedades físicas, por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, propiedades espectrales y reactividades. Las mezclas de diaestereómeros pueden separarse bajo procedimientos analíticos de alta resolución tales como electroforesis y cromatografía.

5 "Enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros de un compuesto que son imágenes especulares no superponibles entre sí.

10 Las definiciones estereoquímicas y acuerdos usados en el presente documento generalmente siguen a S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; y Eliel, E. y Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New York. Existen muchos compuestos orgánicos en formas ópticamente activas, es decir, tienen la capacidad para girar el plano de luz polarizada del plano. En la descripción de un compuesto ópticamente activo, los prefijos D y L o R y S se usan para indicar la configuración absoluta de la molécula alrededor de su(s) centro(s) quiral(es). Los prefijos d y l o (+) y (-) se emplean para designar el signo de rotación de la luz polarizada del plano por el compuesto, significando (-) o l que el compuesto es levógiro. Un compuesto con el prefijo (+) o d es dextrógiro. Para una estructura química dada, estos estereoisómeros son idénticos, excepto que son imágenes especulares entre sí. Un estereoisómero específico también puede denominarse un enantiómero, y una mezcla de tales isómeros se llama frecuentemente una mezcla enantiomérica. Una mezcla 50:50 de enantiómeros se denomina una mezcla racémica o un racemato, que puede producirse donde no ha habido estereoselección o estereoespecificidad en una reacción química o proceso. Los términos "mezcla racémica" y "racemato" se refieren a una mezcla equimolar de dos especies enantioméricas, que carecen de actividad óptica.

25 La presente invención incluye una sal o solvato de los compuestos descritos en el presente documento, que incluye combinaciones de los mismos, tal como un solvato de una sal. Los compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, además de no solvatadas, y la presente invención engloba todas aquellas formas.

30 Normalmente, pero no absolutamente, las sales de la presente invención son sales farmacéuticamente aceptables. Sales englobadas dentro del término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales no tóxicas de los compuestos de la presente invención.

35 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales de adición de ácido inorgánico, tales como cloruro, bromuro, sulfato, fosfato y nitrato; sales de adición de ácido orgánico tales como acetato, galactarato, propionato, succinato, lactato, glicolato, malato, tartrato, citrato, maleato, fumarato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato y ascorbato; sales con aminoácido ácido tales como aspartato y glutamato; sales de metales alcalinos tales como sal de sodio y sal de potasio; sales de metales alcalinotérreos tales como sal de magnesio y sal de calcio; sal de amonio; sales básicas orgánicas tales como sal de trimetilamina, sal de trietilamina, sal de piridina, sal de picolina, sal de dicitclohexilamina y sal de N,N'-dibenciletilendiamina; y sales con aminoácido básico tales como sal de lisina y sal de arginina. Las sales pueden ser en algunos casos hidratos o solvatos de etanol.

Compuestos de la invención

45 Las definiciones y sustituyentes para los diversos géneros y subgéneros de los presentes compuestos se describen e ilustran en el presente documento. Debe entenderse por un experto en la materia que cualquier combinación de las definiciones y sustituyentes descritos anteriormente no debe producir una especie o compuesto inoperable. "Especies o compuestos inoperables" significa estructuras de compuestos que violan los principios científicos relevantes (tales como, por ejemplo, un átomo de carbono que conecta con más de cuatro enlaces covalentes) o compuestos demasiado inestables para permitir el aislamiento y la formulación en formas de dosificación farmacéuticamente aceptables.

Formulaciones farmacéuticas

55 Los compuestos de la presente invención se formulan con vehículos y excipientes convencionales, que se seleccionarán según la práctica habitual. Los comprimidos contendrán excipientes, deslizantes, cargas, aglutinantes y similares. Las formulaciones acuosas se preparan en forma estéril, y cuando están previstas para administración por otra administración distinta de por la vía oral, generalmente serán isotónicas. Todas las formulaciones contendrán opcionalmente excipientes tales como aquellos expuestos en Handbook of Pharmaceutical Excipients (1986). Los excipientes incluyen ácido ascórbico y otros antioxidantes, agentes quelantes tales como EDTA, hidratos de carbono tales como dextrina, hidroxialquilcelulosa, hidroxialquilmetilcelulosa, ácido esteárico y similares. El pH de las formulaciones oscila de aproximadamente 2 a aproximadamente 11, pero es generalmente aproximadamente 7 a 10.

65 Aunque es posible que los principios activos se administren solos, puede ser preferible presentarlos como formulaciones farmacéuticas. Las formulaciones de la invención, tanto para uso veterinario como para humano, comprenden al menos un principio activo, junto con uno o más vehículos aceptables y opcionalmente otros

componentes terapéuticos. El (Los) vehículo(s) deben ser "aceptables", en el sentido de ser compatibles con los otros componentes de formulación y fisiológicamente inocuos para el receptor de la misma.

Las formulaciones incluyen aquellas adecuadas para las anteriores vías de administración. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse por cualquiera de los métodos muy conocidos en la técnica de la farmacia. Las técnicas y formulaciones generalmente se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, Pa.). Tales métodos incluyen la etapa de poner en asociación el principio activo con el vehículo que constituye uno o más componentes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo uniformemente e íntimamente en asociación el principio activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y entonces, si fuera necesario, moldeando el producto.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para administración por vía oral pueden presentarse como unidades discretas tales como cápsulas, sellos o comprimidos que contienen cada uno una cantidad predeterminada del principio activo; como un polvo o gránulos; como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. El principio activo también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

Se prepara un comprimido por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más componentes accesorios. Los comprimidos por compresión pueden prepararse comprimiendo en una máquina adecuada el principio activo en una forma fluida tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, conservante, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando en una máquina adecuada una mezcla del principio activo en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte. Los comprimidos pueden opcionalmente recubrirse o ranurarse y opcionalmente se formulan de manera que se proporcione liberación lenta o controlada del principio activo.

Para administración al ojo u otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como una pomada o crema tópica que contiene el (los) principio(s) activo(s) en una cantidad de, por ejemplo, 0,075 al 20 % en peso/peso (incluyendo principio(s) activo(s) en un intervalo entre el 0,1 % y el 20 % en incrementos del 0,1 % en peso/peso tales como el 0,6 % en peso/peso, 0,7 % en peso/peso, etc.), preferentemente 0,2 al 15 % en peso/peso y lo más preferentemente 0,5 al 10 % en peso/peso. Cuando se formulan en una pomada, los principios activos pueden emplearse con tanto una base de pomada parafínica como una miscible en agua. Alternativamente, los principios activos pueden formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua.

Si se desea, la fase acuosa de la base de crema base puede incluir, por ejemplo, al menos el 30 % en peso/peso de un alcohol polihidroxilado, es decir, un alcohol que tiene dos o más grupos hidroxilo tal como propilenglicol, butano-1,3-diol, manitol, sorbitol, glicerol y polietilenglicol (incluyendo PEG 400) y mezclas de los mismos. Las formulaciones tópicas pueden incluir deseablemente un compuesto que potencia la absorción o penetración del principio activo a través de la piel u otras áreas afectadas. Ejemplos de tales potenciadores de la penetración dérmica incluyen sulfóxido de dimetilo y análogos relacionados.

La fase aceitosa de las emulsiones de la presente invención puede estar constituida de componentes conocidos de una manera conocida. Aunque la fase puede comprender simplemente un emulsionante (conocido de otro modo como un emulgente), deseablemente comprende una mezcla de al menos un emulsionante con una grasa o un aceite o con ambos, una grasa y un aceite. Preferentemente, se incluye un emulsionante hidrófilo junto con un emulsionante lipófilo que actúa de estabilizador. También se prefiere incluir tanto un aceite como una grasa. Juntos, el (los) emulsionante(s) con o sin estabilizador(es) constituyen la llamada cera emulsionante, y la cera junto con el aceite y la grasa constituyen la llamada base de pomada emulsionante que forma la fase dispersada aceitosa de las formulaciones en crema.

Emulgentes y estabilizadores de la emulsión adecuados para su uso en la formulación de la invención incluyen Tween[®] 60, Span[®] 80, alcohol cetoestearílico, alcohol bencílico, alcohol miristílico, mono-estearato de glicerilo y laurilsulfato de sodio.

La elección de aceites o grasas adecuadas para la formulación se basa en lograr las propiedades cosméticas deseadas. La crema debe ser preferentemente un producto no grasoso, que no tiña y lavable con consistencia adecuada para evitar la fuga de tubos u otros recipientes. Pueden usarse ésteres de alquilo de cadena lineal o ramificada, mono- o dibásicos tales como di-isoadipato, estearato de isocetilo, diéster de propilenglicol de ácidos grasos de coco, miristato de isopropilo, oleato de decilo, palmitato de isopropilo, estearato de butilo, palmitato de 2-etilhexilo, o una mezcla de ésteres de cadena ramificada conocidos como Crodamol CAP, siendo los tres últimos los ésteres preferidos. Éstos pueden usarse solos o en combinación dependiendo de las propiedades requeridas. Alternativamente, se usan lípidos de alto punto de fusión tales como parafina blanda blanca y/o parafina líquida u otros aceites minerales.

Las formulaciones farmacéuticas según la presente invención comprenden uno o más compuestos de la invención junto con uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Las formulaciones farmacéuticas que contienen el principio activo pueden estar en cualquier forma

adecuada para el método de administración previsto. Cuando se usan para uso oral pueden prepararse, por ejemplo, comprimidos, trociscos, pastillas para chupar, suspensiones acuosas o en aceite, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, jarabes o elixires. Las composiciones previstas para uso oral pueden prepararse según cualquier método conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes que incluyen edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar una preparación sabrosa. Son aceptables comprimidos que contienen el principio activo en mezcla con excipiente farmacéuticamente aceptable no tóxico que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio o sódico, lactosa, lactosa monohidratada, croscarmelosa sódica, povidona, fosfato de calcio o sodio; agentes de granulación y disgregantes, tales como almidón de maíz, o ácido alginico; aglutinantes, tales como celulosa, celulosa microcristalina, almidón, gelatina o goma arábiga; y agentes lubricantes, tales como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin recubrir o pueden recubrirse por técnicas conocidas que incluyen microencapsulación para retardar la disgregación y adsorción en el tubo gastrointestinal y así proporcionar una acción sostenida durante un periodo más largo. Por ejemplo, puede emplearse un material de retardo del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo solo o con una cera.

Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio de aceite, tal como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas de la invención contienen los materiales activos en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Tales excipientes incluyen un agente de suspensión, tal como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma arábiga, y agentes dispersantes o humectantes tales como una fosfatida que se produce naturalmente (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, heptadecaetilenoxicetanol), un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, monooleato de sorbitano con polioxietileno). La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservantes tales como p-hidroxibenzoato de etilo o n-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa o sacarina.

Las suspensiones de aceite pueden formularse suspendiendo el principio activo en un aceite vegetal, tal como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, o en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones orales pueden contener un espesante, tal como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Pueden añadirse edulcorantes, tales como aquellos expuestos en el presente documento, y aromatizantes para proporcionar una preparación oral sabrosa. Estas composiciones pueden preservarse mediante la adición de un antioxidante tal como ácido ascórbico.

Polvos dispersables y gránulos de la invención adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el principio activo en mezcla con un agente dispersantes o humectante, un agente de suspensión, y uno o más conservantes. Agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados se ejemplifican por los desvelados anteriormente. También pueden estar presentes excipientes adicionales, por ejemplo, edulcorantes, aromatizantes y colorantes.

Las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden estar en forma de emulsiones de aceite en agua. La fase aceitosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o aceite de cacahuete, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de éstos. Agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas que se producen naturalmente, tales como goma arábiga y goma tragacanto, fosfatidas que se producen naturalmente, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como monooleato de sorbitano, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como monooleato de sorbitano con polioxietileno. La emulsión también puede contener edulcorantes y aromatizantes. Pueden formularse jarabes y elixires con edulcorantes, tales como glicerol, sorbitol o sacarosa. Tales formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, un aromatizante o un colorante.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden estar en forma de una preparación inyectable estéril, tal como una suspensión acuosa u oleaginosa inyectable estéril. Esta suspensión puede formularse según la técnica conocida usando aquellos agentes dispersantes o humectantes y agentes de suspensión adecuados que se han mencionado en el presente documento. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o disolvente parenteralmente aceptable no tóxico, tal como una solución en 1,3-butano-diol o prepararse como un polvo liofilizado. Entre los vehículos y disolventes aceptables que pueden emplearse están agua, solución de Ringer y solución isotónica de cloruro sódico. Además, pueden emplearse convencionalmente aceites no volátiles estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite no volátil suave que incluye mono- o diglicéridos sintéticos. Además, asimismo

pueden usarse ácidos grasos tales como ácido oleico en la preparación de inyectables.

La cantidad de principio activo que puede combinarse con el material de vehículo para producir una forma de dosificación única variará dependiendo del huésped tratado y el modo particular de administración. Por ejemplo, una formulación de liberación con el tiempo prevista para administración por vía oral a seres humanos puede contener aproximadamente 1 a 1000 mg de material activo combinado con una cantidad apropiada y conveniente de material de vehículo que puede variar de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 95 % de las composiciones totales (peso:peso). La composición farmacéutica puede prepararse para proporcionar cantidades fácilmente medibles para administración. Por ejemplo, una solución acuosa prevista para infusión intravenosa puede contener de aproximadamente 3 a 500 µg del principio activo por mililitro de solución con el fin de que pueda producirse la infusión de un volumen adecuado a una tasa de aproximadamente 30 ml/h.

Formulaciones adecuadas para administración al ojo incluyen colirios en los que el principio activo se disuelve o suspende en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso para el principio activo. El principio activo está preferentemente presente en tales formulaciones en una concentración del 0,5 al 20 %, ventajosamente del 0,5 al 10 %, particularmente aproximadamente del 1,5 % en peso/peso.

Formulaciones adecuadas para administración tópica en la boca incluyen pastillas para chupar que comprenden el principio activo en una base aromatizada, normalmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; pastillas que comprenden el principio activo en una base inerte tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y enjuagues bucales que comprenden el principio activo en un vehículo líquido adecuado.

Las formulaciones para administración rectal pueden presentarse como supositorio con una base adecuada que comprende, por ejemplo, manteca de cacao o un salicilato.

Formulaciones adecuadas para administración intrapulmonar o nasal tienen un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 0,1 a 500 µm (incluyendo tamaños de partícula en un intervalo entre 0,1 y 500 µm en incrementos de micrómetros tales como 0,5 µm, 1 µm, 30 µm, 35 µm, etc.), que se administran por inhalación rápida a través de la fosa nasal o por inhalación a través de la boca de manera que alcancen los sacos alveolares. Formulaciones adecuadas incluyen soluciones acuosas o aceitosas del principio activo. Formulaciones adecuadas para la administración de aerosol o de polvo seco pueden prepararse según métodos convencionales y pueden administrarse con otros agentes terapéuticos tales como compuestos para los mismos usados en el tratamiento o profilaxis de infecciones como se describen en el presente documento.

Formulaciones adecuadas para administración vaginal pueden presentarse como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización que contienen, además del principio activo, tales vehículos que son conocidos en la técnica por ser apropiados.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen soluciones para inyección, estériles acuosas y no acuosas, que puede contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y espesantes.

Las formulaciones se presentan en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis, por ejemplo, ampollas y viales sellados, y pueden conservarse en un estado secado por congelación (liofilizado) que solo requiere la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua para inyección, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se preparan a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo previamente descrito. Las formulaciones de dosificación unitaria previstas son aquellas que contienen una dosis diaria o sub-dosis diarias unitarias, como se ha citado en el presente documento anteriormente, o una fracción apropiada de la misma, del principio activo.

Debe entenderse que, además de los componentes particularmente mencionados anteriormente, las formulaciones de la presente invención pueden incluir otros agentes convencionales en la materia teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, aquellos adecuados para administración por vía oral pueden incluir aromatizantes.

Los compuestos de la invención también pueden formularse para proporcionar liberación controlada del principio activo para permitir dosificación menos frecuente o para mejorar el perfil farmacocinético o de toxicidad del principio activo. Por consiguiente, la invención también proporcionó composiciones que comprenden uno o más compuestos de la invención formulados para liberación sostenida o controlada.

La dosis eficaz de un principio activo depende al menos de la naturaleza de la afección que está tratándose, toxicidad, si el compuesto está siendo usado profilácticamente (dosis más baja) o contra una enfermedad activa o afección, el método de administración, y la formulación farmacéutica, y será determinada por el profesional clínico usando estudios de aumento de dosis convencionales. Puede esperarse que la dosis eficaz sea de aproximadamente 0,0001 a aproximadamente 1000 mg/kg de peso corporal por día. Por ejemplo, la dosis diaria

candidata para un ser humano adulto de aproximadamente 70 kg de peso corporal oscilará de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 100 mg, o entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 25 mg, o entre aproximadamente 0,4 mg y aproximadamente 4 mg, y pueden tomar la forma de dosis únicas o múltiples dosis.

5 En otra realización más, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Vías de administración

10 Se administran uno o más compuestos de la invención (denominados en el presente documento los principios activos) por cualquier vía apropiada para la afección que va a tratarse. Vías adecuadas incluyen oral, rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), vaginal y parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa, intradérmica, intratecal y epidural), y similares. Se apreciará que la vía preferida puede variar con, por ejemplo, la
15 afección del receptor. Una ventaja de los compuestos de la presente invención es que están biodisponibles por vía oral y pueden dosificarse por vía oral

Terapia de combinación

20 En una realización, los compuestos de la presente invención se usan en combinación con un componente terapéutico activo adicional o agente.

En una realización, pueden seleccionarse combinaciones de los compuestos de la invención, y agentes activos adicionales, para tratar pacientes con una infección viral, por ejemplo, infección por VHB, VHC o VIH.

25 Agentes terapéuticos activos útiles para VHB incluyen inhibidores de transcriptasa inversa, tales como lamivudina (Epivir®), adefovir (Hepsera®), tenofovir (Viread®), telbivudina (Tyzeka®), entecavir (Baraclude®) y Clevudine®. Otros agentes terapéuticos activos útiles incluyen inmunomoduladores, tales como interferón alfa-2b (Intron A®), interferón alfa-2a pegilado (Pegasys®), interferón alfa 2a (Roferon®), interferón alfa N1, prednisona, prednisolona, Thymalfasin®, agonistas del receptor de ácido retinoico, 4-metilumbeliferona, Alamifovir®, Metacavir®, Albuferon®,
30 agonistas de TLR (por ejemplo, agonistas de TLR-7) y citocinas.

Con respecto al tratamiento para VHC, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más interferones, ribavirina o sus análogos,
35 inhibidores de la proteasa NS3 de VHC, inhibidores de alfa-glucosidasa 1, hepatoprotectores, inhibidores de nucleósido o nucleótido de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores no de nucleósido de la polimerasa NS5B de VHC, inhibidores de NS5A de VHC, agonistas de TLR-7, inhibidores de ciclofilina, inhibidores del IRES de VHC, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para tratar VHC.

40 Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en

- 1) interferones, por ejemplo, rIFN-alfa 2b pegilado (PEG-Intron), rIFN-alfa 2^a pegilado (Pegasys), rIFN-alfa 2b (Intron A), rIFN-alfa 2a (Roferon-A), interferón alfa (MOR-22, OPC-18, Alfaferone, Alfanative, Multiferon, subalin),
45 interferón alfacon-1 (Infergen), interferón alfa-n1 (Wellferon), interferón alfa-n3 (Alferon), interferón-beta (Avonex, DL-8234), interferón-omega (omega DUROS, Biomed 510), albinterferón alfa-2b (Albuferon), IFN alfa XL, BLX-883 (Locteron), DA-3021, interferón alfa-2b glucosilado (AVI-005), PEG-Infergen, interferón lambda PEGilado (IL-29 PEGilada) y belerofon,
- 2) ribavirina y sus análogos, por ejemplo, ribavirina (Rebetol, Copegus) y taribavirina (Viramidine),
- 50 3) inhibidores de la proteasa NS3 de VHC, por ejemplo, boceprevir (SCH-503034, SCH-7), telaprevir (VX-950), VX-813, TMC-435 (TMC435350), ABT-450, BI-201335, BI-1230, MK-7009, SCH-900518, VBY-376, VX-500, GS-9256, GS-9451, BMS-790052, BMS-605339, PHX-1766, AS-101, YH-5258, YH5530, YH5531, y ITMN-191 (R-7227),
- 4) inhibidores de alfa-glucosidasa 1, por ejemplo, celgosivir (MX-3253), Miglitol y UT-231B,
- 55 5) hepatoprotectores, por ejemplo, emericasan (IDN-6556), ME-3738, GS-9450 (LB-84451), silibinina y MitoQ,
- 6) inhibidores de nucleósido o nucleótido de la polimerasa NS5B de VHC, por ejemplo, R1626, R7128 (R4048), IDX184, IDX-102, PSI-7851, BCX-4678, valopicitabina (NM-283) y MK-0608,
- 7) inhibidores no de nucleósido de la polimerasa NS5B de VHC, por ejemplo, filibuvir (PF-868554), ABT-333, ABT-072, BI-207127, VCH-759, VCH-916, JTK-652, MK-3281, VBY-708, VCH-222, A848837, ANA-598,
60 GL60667, GL59728, A-63890, A-48773, A-48547, BC-2329, VCH-796 (nesbuvir), GSK625433, BILN-1941, XTL-2125 y GS-9190,
- 8) inhibidores de NS5A de VHC, por ejemplo, AZD-2836 (A-831), AZD-7295 (A-689) y BMS-790052,
- 9) agonistas de TLR-7, por ejemplo, imiquimod, 852A, GS-9524, ANA-773, ANA-975, AZD-8848 (DSP-3025), PF-04878691 y SM-360320,
- 65 10) inhibidores de ciclofilina, por ejemplo, DEBIO-025, SCY-635 y NIM811,
- 11) inhibidores del IRES de VHC, por ejemplo, MCI-067,

12) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina,

13) otros fármacos para tratar VIH, por ejemplo, timosina alfa 1 (Zadaxin), nitazoxanida (Alinea, NTZ), BIVN-401 (virostat), PYN-17 (altirex), KPE02003002, actilon (CPG-10101), GS-9525, KRN-7000, civacir, GI-5005, XTL-6865, BIT225, PTX-111, ITX2865, TT-033i, ANA 971, NOV-205, tarvacin, EHC-18, VGX-410C, EMZ-702, AVI 4065, BMS-650032, BMS-791325, Bavutuximab, MDX-1106 (ONO-4538), Oglufanide, FK-788 y VX-497 (merimepodib).

Además, los compuestos de la invención pueden emplearse en combinación con otros agentes terapéuticos para el tratamiento o la profilaxis del VIH o SIDA y/o una o varias de otras enfermedades presentes en un sujeto humano que padece VIH o SIDA (por ejemplo, infecciones bacterianas y/o fúngicas, otras infecciones virales tales como hepatitis B o hepatitis C, o cánceres tales como sarcoma de Kaposi). El (Los) agente(s) terapéutico(s) adicional(es) pueden ser co-formulados con una o más sales de la invención (por ejemplo, co-formuladas en un comprimido).

En una realización, ejemplos no limitantes de combinaciones adecuadas incluyen combinaciones de uno o más compuestos de la presente invención con uno o más inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de no nucleósido del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleósido del VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de nucleótido de VIH de transcriptasa inversa, inhibidores de la integrasa del VIH, inhibidores de gp41, inhibidores de CXCR4, inhibidores de la entrada, inhibidores de gp120, G6PD e inhibidores de NADH-oxidasa, inhibidores de CCR5, inhibidores de CCR8, inhibidores de RNasa H, inhibidores de la maduración, potenciadores farmacocinéticos, y otros fármacos para tratar VIH.

Más específicamente, uno o más compuestos de la presente invención pueden combinarse con uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en

1) inhibidores de la proteasa del VIH, por ejemplo, amprenavir (Agenerase), atazanavir (Reyataz), fosamprenavir (Lexiva), indinavir (Crixivan), lopinavir, ritonavir (norvir), nelfinavir (Viracept), saquinavir (Invirase), tipranavir (Aptivus), brexanavir, darunavir (Prezista), TMC-126, TMC-114, mozenavir (DMP-450), JE-2147 (AG1776), L-756423, RO0334649, KNI-272, DPC-681, DPC-684, DG17, GS-8374, MK-8122 (PPL-100), DG35, y AG 1859, SPI-256, TMC 52390, PL-337, SM-322377, SM-309515, GRL-02031, CRS-074, CRS-075, KB-98 y A-790742,

2) inhibidores de no nucleósido del VIH de transcriptasa inversa, por ejemplo, capravirina, emivirina, delaviridina (Rescriptor), efavirenz (Sustiva), nevirapina (Viramune), (+)-calanolida A, calanolida B, etravirina (Intelence), GW5634, DPC-083, DPC-961, DPC-963, MIV-150, MIV-160, MIV-170, dapivirina (TMC-120), rilpivirina (TMC-278), BILR 355 BS, VRX 840773, UK-453061, y RDEA806, RDEA 427, RDEA 640, IDX 899, ANX-201 (Tiovir), R-1206, LOC-dd, IQP-0410 (SJ-3366), YM-215389, YM-228855, CMX-052 y CMX-182,

3) inhibidores de nucleósido del VIH de transcriptasa inversa, por ejemplo, zidovudina (Retrovir), emtricitabina (Emtriva), didanosina (Videx), estavudina (Zerit), zalcitabina (Hivid), lamivudina (Epiriv), abacavir (Ziagen), amdoxovir, elvucitabina (ACH 126443), alovudina (MIV-310), MIV-210, racivir (FTC racémico, PSI-5004), D-d4FC, fosfazida, fozivudina tidoxil, apricitabina (AVX754, SPD-754), GS-7340, KP-1461, AVX756, OBP-601, dioxolano timina, TMC-254072, INK-20, PPI-801, PPI-802, MIV-410, 4'-Ed4T, B-108 y fosalvudina tidoxil (HDP 99.0003),

4) inhibidores de nucleótido de VIH de transcriptasa inversa, por ejemplo, tenofovir disoproxil fumarato (Viread) y adefovir dipivoxil,

5) inhibidores de la integrasa del VIH, por ejemplo, curcumina, derivados de curcumina, ácido chicórico, derivados de ácido chicórico, ácido 3,5-dicafeoilquínico, derivados de ácido 3,5-dicafeoilquínico, ácido aurintricarboxílico, derivados de ácido aurintricarboxílico, éster fenético de ácido cafeico, derivados de éster fenético de ácido cafeico, tirfostina, derivados de tirfostina, quercetina, derivados de quercetina, S-1360, zintevir (AR-177), L-870812 y L-870810, raltegravir (Isentress, MK-0518), elvitegravir (GS-9137), BMS-538158, GSK364735C, BMS-707035, MK-2048, GSK-349572 (S-349572), GSK-265744 (S-265744), GSK-247303 (S-247303), S-1360 (GW810871), 1,5-DCQA, INH-001, INT-349, V-165, RIN-25, BFX-1001, BFX-1002, BFX-1003, RSC-1838, BCH-33040, y BA 011,

6) inhibidores de gp41, por ejemplo, enfuvirtida (Fuzeon), sifuvirtida, MPI-451936, FB006M, A-329029 y TRI-1144,

7) inhibidores de CXCR4, por ejemplo, AMD-070, KRH-3955 (CS-3955), AMD-9370, AMD-3451, RPI-MN, MSX-122 y POL-2438,

8) inhibidores de la entrada, por ejemplo, SP01A, PA-161, SPC3, TNX-355, DES6, SP-10, SP-03, CT-319 y CT-326,

9) inhibidores de gp120, por ejemplo, BMS-488043 y sus profármacos, BlockAide/ CR, KPC-2 y MNLP62,

10) inhibidores de G6PD y NADH-oxidasa, por ejemplo, inmunitina,

11) inhibidores de CCR5, por ejemplo, aplaviroc, nifeviroc, vicriviroc (SCH-417690), maraviroc (Selzentry), PRO-140, PRO-542, INCB15050, INCB9471, PF-232798, SCH-532706, GSK-706769, TAK-652, TAK-220, ESN-196, RO-1752, ZM-688523, AMD-887, YM-370749, NIBR-1282, SCH-350634, ZM-688523 y CCR5mAb004,

12) inhibidores de CCR8, por ejemplo, ZK-756326,

13) inhibidores de RNasa H, por ejemplo, ODN-93 y ODN-112,

14) inhibidores de la maduración, por ejemplo, bevirimat (PA-457), PA-040, MPC-9055 (vicecon, MPI-49839), ACH-100703, ACH-100706

15) potenciadores farmacocinéticos, por ejemplo, BAS-100, SPI-452, PF-4194477, TMC-41629, GS-9350, GS-9585 y roxitromicina,

16) otros fármacos para tratar el VIH, por ejemplo, REP 9, SP-01A, TNX-355, DES6, ODN-93, ODN-112, VGV-1, Ampligen, HRG214, Cytolin, VGX-410, VGX-820, KD-247, AMZ 0026, CYT 99007, A-221 HIV, HPH-116, DEBIO-025, BAY 50-4798, MDX010 (ipilimumab), PBS 119, BIT-225, UBT-8147, ITI-367, AFX-400, BL-1050, GRN-139951, GRN-140665, AX-38679, RGB-340638, PPI-367 y ALG 889.

Donde el trastorno es cáncer, se concibe la combinación con al menos otra terapia contra el cáncer. En particular, en terapia contra el cáncer, se concibe la combinación con otro agente antineoplásico (incluyendo agentes quimioterapéuticos, hormonales o de anticuerpo), además de la combinación con terapia quirúrgica y radioterapia. Las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención o una sal o solvato del mismo, y el uso de al menos otro método de tratamiento del cáncer. Preferentemente, las terapias de combinación según la presente invención comprenden la administración de al menos un compuesto de la invención o una sal o solvato del mismo, y al menos otro agente farmacéuticamente activo, preferentemente un agente antineoplásico. El (Los) compuesto(s) de la invención y el (los) agente(s) farmacéuticamente activo(s) pueden administrarse juntos o por separado y, cuando se administran por separado, esto puede producirse simultáneamente o secuencialmente en cualquier orden (incluyendo la administración en diferentes días según la pauta de terapia) y por cualquier vía conveniente. Las cantidades de compuesto(s) de la invención y el otro(s) agente(s) farmacéuticamente activo(s) y los momentos adecuados relativos de la administración se seleccionarán con el fin de lograr el efecto terapéutico combinado deseado.

En una realización, la terapia contra el cáncer adicional es al menos un agente antineoplásico adicional. Cualquier agente antineoplásico que tenga actividad frente a un tumor susceptible que está tratándose puede utilizarse en la combinación. Agentes antineoplásicos típicos útiles incluyen, pero no se limitan a, agentes anti-microtúbulos tales como diterpenoides y alcaloides de la vinca; complejos de coordinación de platino; agentes alquilantes tales como mostazas nitrogenadas, oxazafosforinas, alquilsulfonatos, nitrosoureas y triazenos; agentes antibióticos tales como antraciclinas, actinomicinas y bleomicinas; inhibidores de la topoisomerasa II tales como epipodofilotoxinas; antimetabolitos tales como análogos de purina y pirimidina y compuestos de antifolato; inhibidores de la topoisomerasa I tales como camptotecinas; hormonas y análogos hormonales; inhibidores de la vía de transducción de señales; inhibidores no de tirosina cinasa de receptor de la angiogénesis; agentes inmunoterapéuticos; agentes proapoptóticos; e inhibidores de la señalización del ciclo celular.

Agentes anti-microtúbulos o antimetabólicos son agentes específicos de fase activos contra los microtúbulos de células tumorales durante la fase M o de mitosis del ciclo celular. Ejemplos de agentes anti-microtúbulos incluyen, pero no se limitan a, diterpenoides y alcaloides de la vinca.

Los diterpenoides, que se derivan de fuentes naturales, son agentes anticancerígenos de fase específica que operan en las fases G₂/M del ciclo celular. Se cree que los diterpenoides estabilizan la subunidad de β-tubulina de los microtúbulos, uniéndose con esta proteína. El desensamblaje de la proteína parece entonces inhibirse, deteniéndose la mitosis y continuando con la muerte celular. Ejemplos de diterpenoides incluyen, pero no se limitan a, paclitaxel y su análogo docetaxel.

El paclitaxel, 13-éster de 4,10-diacetato 2-benzoato de 5β,20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexa-hidroxitax-11-en-9-ona con (2R,3S)-N-benzoil-3-fenilisoserina; es un producto de diterpeno natural aislado del árbol del tejo del Pacífico *Taxus brevifolia* y está comercialmente disponible como una solución inyectable TAXOL[®]. Es un miembro de la familia taxano de los terpenos. El paclitaxel ha sido autorizado para su uso clínico en el tratamiento de cáncer de ovario resistente al tratamiento en los Estados Unidos (Markman et al., Yale Journal of Biology and Medicine, 64:583, 1991; McGuire et al., Ann. Intern. Med., 111:273,1989) y para el tratamiento de cáncer de mama (Holmes et al., J. Nat. Cancer Inst., 83:1797,1991). Es un posible candidato para el tratamiento de neoplasias en la piel (Einzig et al., Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 20:46) y carcinomas de cabeza y cuello (Forastire et al., Sem. Oncol., 20:56, 1990). El compuesto también muestra posibilidades de tratamiento de enfermedad renal poliquística (Woo et al., Nature, 368:750. 1994), cáncer de pulmón y malaria. El tratamiento de pacientes con paclitaxel produce supresión de la médula ósea (múltiples linajes celulares, Ignoff, RJ et al, Cancer Chemotherapy Pocket Guide A, 1998) relacionada con la duración de la dosificación por encima de una concentración umbral (50 nM) (Kearns, CM et al., Seminars in Oncology, 3(6) p. 16-23, 1995).

El docetaxel, éster N-terc-butílico de (2R,3S)-N-carboxi-3-fenilisoserina, 13-éster con 4-acetato 2-benzoato de 5β-20-epoxi-1,2α,4,7β,10β,13α-hexahidroxitax-11-en-9-ona, trihidratado; está comercialmente disponible como una solución inyectable como TAXOTERE[®]. El docetaxel está indicado para el tratamiento de cáncer de mama. El docetaxel es un derivado semisintético del paclitaxel, véase, preparado usando un precursor natural, 10-deacetilbaccatina III, extraído de la aguja del árbol del tejo europeo.

Los alcaloides de la vinca son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta violeta. Los alcaloides de la vinca actúan en la fase M (mitosis) del ciclo celular uniéndose específicamente a tubulina. Por consiguiente, la molécula de tubulina unida es incapaz de polimerizar dentro de microtúbulos. Se cree que la mitosis se detiene en la metafase, siguiendo con muerte celular. Ejemplos de alcaloides de la vinca incluyen, pero no se

limitan a, vinblastina, vincristina y vinorelbina.

La vinblastina, el sulfato de vincalécoblastina, está comercialmente disponible como VELBAN[®] como una solución inyectable. Aunque tiene posible indicación como una terapia de segunda línea de diversos tumores sólidos, está principalmente indicada en el tratamiento de cáncer testicular y diversos linfomas que incluyen enfermedad de Hodgkin; y linfomas linfocíticos e histiocíticos. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis de vinblastina. La vincristina, vincalécoblastina, 22-oxo-, sulfato, está comercialmente disponible como ONCOVIN[®] como solución inyectable. La vincristina está indicada para el tratamiento de leucemias agudas y también ha encontrado uso en pautas de tratamiento para linfomas malignos de Hodgkin y no Hodgkin. La alopecia y los efectos neurológicos son los efectos secundarios más comunes de la vincristina y a un menor grado se producen efectos de mielosupresión y mucositis gastrointestinal.

La vinorelbina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-C'-norvincalécoblastina [R-(R*,R*)-2,3-dihidroxitbutanodioato (1:2) (sal)], comercialmente disponible como una solución inyectable de tartrato de vinorelbina (NAVELBINE[®]), es un alcaloide de la vinca semisintético. La vinorelbina se indica como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, tales como cisplatino, en el tratamiento de diversos tumores sólidos, particularmente cánceres de pulmón no de células pequeñas, de mama avanzado y de próstata resistente al tratamiento con hormonas. La mielosupresión es el efecto secundario limitante de la dosis más común de la vinorelbina.

Los complejos de coordinación de platino son agentes antineoplásicos no específicos de fase, que son interactivos con ADN. Los complejos de platino entran en las células tumorales, experimentan acución y forman reticulaciones intra- e inter-catenarias con ADN causando efectos biológicos adversos al tumor. Ejemplos de complejos de coordinación de platino incluyen, pero no se limitan a, oxaliplatino, cisplatino y carboplatino. El cisplatino, cis-diaminodicloroplatino, está comercialmente disponible como PLATINOL[®] como solución inyectable. El cisplatino está principalmente indicado en el tratamiento de cáncer testicular y de ovario metastásico y cáncer de vejiga avanzado. El carboplatino, platino, diamino[1,1-ciclobutano-dicarboxilato(2-)-O,O'], está comercialmente disponible como PARAPLATIN[®] como solución inyectable. El carboplatino está principalmente indicado en el tratamiento de primera y segunda línea del carcinoma de ovario avanzado.

Los agentes alquilantes son agentes anticancerígenos no específicos de fase y fuertes electrófilos. Normalmente, los agentes alquilantes forman enlaces covalentes, por alquilación, con ADN mediante restos nucleófilos de la molécula de ADN tales como grupos fosfato, amino, sulfhidrilo, hidroxilo, carboxilo e imidazol. Tal alquilación rompe la función del ácido nucleico, conduciendo a muerte celular. Ejemplos de agentes alquilantes incluyen, pero no se limitan a, mostazas de nitrógeno tales como ciclofosfamida, melfalán y clorambucilo; sulfonatos de alquilo tales como busulfano; nitrosoureas tales como carmustina; y triazenos tales como dacarbazina. La ciclofosfamida, 2-óxido de 2-[bis(2-cloroetil)amino]tetrahidro-2H-1,3,2-oxazafosforina monohidratado, está comercialmente disponible como una solución inyectable o comprimidos como CYTOXAN[®]. La ciclofosfamida está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos, en el tratamiento de linfomas malignos, mieloma múltiple y leucemias. El melfalán, 4-[bis(2-cloroetil)amino]-L-fenilalanina, está comercialmente disponible como una solución inyectable o comprimidos como ALKERAN[®]. El melfalán está indicado para el tratamiento paliativo de mieloma múltiple y carcinoma epitelial no reseccionable del ovario. La supresión de la médula ósea es el efecto secundario limitante de la dosis más común del melfalán. El clorambucilo, ácido 4-[bis(2-cloroetil)amino]bencenobutanoico, está comercialmente disponible como comprimidos LEUKERAN[®]. El clorambucilo está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia linfática crónica y linfomas malignos tales como linfosarcoma, linfoma folicular gigante y enfermedad de Hodgkin. El busulfano, dimetanosulfonato de 1,4-butanodiol, está comercialmente disponible como MYLERAN[®] TABLETS. El busulfano está indicado para el tratamiento paliativo de leucemia mielógena crónica. La carmustina, 1,3-bis(2-cloroetil)-1-nitrosourea, está comercialmente disponible como viales individuales de material liofilizado como BiCNU[®]. La carmustina está indicada para el tratamiento paliativo como agente único o en combinación con otros agentes para tumores cerebrales, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin y linfomas no Hodgkin. La dacarbazina, 5-(3,3-dimetil-1-triazeno)-imidazol-4-carboxamida, está comercialmente disponible como viales individuales de material como DTIC-Dome[®]. La dacarbazina está indicada para el tratamiento de melanoma maligno metastásico y en combinación con otros agentes para el tratamiento de segunda línea de enfermedad de Hodgkin.

Los antineoplásicos antibióticos son agentes no específicos de fase, que se unen o intercalan con ADN. Normalmente, tal acción produce complejos de ADN estables o rotura de hebras, que rompe la función normal de los ácidos nucleicos, conduciendo a muerte celular. Ejemplos de agentes antineoplásicos antibióticos incluyen, pero no se limitan a, actinomycinas tales como dactinomicina, antraciclinas tales como daunorubicina y doxorubicina; y bleomicinas. La dactinomicina, también conocida como actinomicina D, está comercialmente disponible en forma inyectable como COSMEGEN[®]. La dactinomicina está indicada para el tratamiento de tumor de Wilms y rhabdomyosarcoma. La daunorubicina, clorhidrato de (8S-cis)-8-acetil-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, está comercialmente disponible como una forma inyectable liposómica como DAUNOXOME[®] o como un inyectable como CERUBIDINE[®]. La daunorubicina está indicada para la inducción de remisión en el tratamiento de leucemia no linfocítica aguda y sarcoma de Kaposi asociado al VIH avanzado. La doxorubicina, (8S,10S)-10-[(3-amino-2,3,6-tridesoxi- α -L-lixo-hexopiranosil)oxi]-8-glicolofilo, clorhidrato de 7,8,9,10-tetrahidro-6,8,11-trihidroxi-1-metoxi-5,12-naftacenediona, está

comercialmente disponible como una forma inyectable como RUBEX[®] o ADRIAMYCIN RDF[®]. La doxorubicina está principalmente indicada para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda y leucemia mieloblástica aguda, pero también es un componente útil en el tratamiento de algunos tumores sólidos y linfomas. La bleomicina, una mezcla de antibióticos de gluco péptido citotóxicos aislados de una cepa de *Streptomyces verticillus*, está comercialmente disponible como BLENOXAN E[®]. La bleomicina está indicada como un tratamiento paliativo, como un agente único o en combinación con otros agentes, de carcinoma de células escamosas, linfomas y carcinomas testiculares.

Los inhibidores de la topoisomerasa II incluyen, pero no se limitan a, epipodofilotoxinas. Las epipodofilotoxinas son agentes antineoplásicos específicos de fase derivados de la planta mandrágora. Las epipodofilotoxinas normalmente afectan a las células en las fases S y G₂ del ciclo celular formando un complejo ternario con topoisomerasa II y ADN causando roturas de hebras de ADN. Las roturas de hebras se acumulan y sigue con muerte celular. Ejemplos de epipodofilotoxinas incluyen, pero no se limitan a, etopósido y tenipósido. El etopósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-etiliden-β-D-glucopiranosido], está comercialmente disponible como una solución inyectable o cápsulas como VePESID[®] y se conoce comúnmente como VP-16. El etopósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de cánceres testicular y de pulmón no de células pequeñas. El tenipósido, 4'-desmetil-epipodofilotoxina 9[4,6-O-(R)-teniliden-β-D-glucopiranosido], está comercialmente disponible como una solución inyectable como VUMON[®] y se conoce comúnmente como VM-26. El tenipósido está indicado como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda en niños.

Los agentes neoplásicos de antimetabolito son agentes antineoplásicos específicos de fase que actúan en la fase S (síntesis de ADN) del ciclo celular inhibiendo la síntesis de ADN o inhibiendo la síntesis de las bases purina o pirimidina y así limitando la síntesis de ADN. Por consiguiente, la fase S no avanza y sigue con muerte celular. Ejemplos de agentes antineoplásicos de antimetabolito incluyen, pero no se limitan a, fluorouracilo, metotrexato, citarabina, mercaptopurina, tioguanina y gemcitabina. El 5-fluorouracilo, 5-fluoro-2,4-(1H,3H)pirimidindiona, está comercialmente disponible como fluorouracilo. La administración de 5-fluorouracilo conduce a la inhibición de la síntesis de timidilato y también se incorpora en tanto el ARN como el ADN. El resultado normalmente es la muerte celular. El 5-fluorouracilo está indicado como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de carcinomas de mama, colon, recto, estómago y páncreas. Otros análogos de fluoropirimidina incluyen 5-fluorodesoxiuridina (floxuridina) y monofosfato de 5-fluorodesoxiuridina.

La citarabina, 4-amino-1-β-D-arabinofuranosil-2(1H)-pirimidinona, está comercialmente disponible como CYTOSAR-U[®] y se conoce comúnmente como Ara-C. Se cree que la citarabina presenta especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo el alargamiento de la cadena de ADN por incorporación terminal de la citarabina en la cadena de ADN en crecimiento. La citarabina está indicada como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de citidina incluyen 5-azacitidina y 2',2'-difluorodesoxicidina (gemcitabina). La mercaptopurina, 1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona monohidratada, está comercialmente disponible como PURINETHOL[®]. La mercaptopurina presenta especificidad de fase celular en la fase S inhibiendo la síntesis de ADN por un mecanismo por el momento no especificado. La mercaptopurina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Un análogo de mercaptopurina útil es la azatioprina. La tioguanina, 2-amino-1,7-dihidro-6H-purina-6-tiona, está comercialmente disponible como TABLOID[®]. La tioguanina presenta especificidad de fase celular en la fase S, inhibiendo la síntesis de ADN por un mecanismo por el momento no especificado. La tioguanina está indicada como un agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de leucemia aguda. Otros análogos de purina incluyen pentostatina, eritrohidroxiniladenina, fosfato de fludarabina y cladribina. La gemcitabina, monohidrato de 2'-desoxi-2',2'-difluorocidina (isómero β), está comercialmente disponible como GEMZAR[®]. La gemcitabina presenta especificidad de fase celular en la fase S y por bloqueo de la progresión de células mediante el límite G1/S. La gemcitabina está indicada en combinación con cisplatino en el tratamiento de cáncer de pulmón no de células pequeñas localmente avanzado y sola en el tratamiento de cáncer pancreático localmente avanzado. El metotrexato, ácido N-[4-[(2,4-diamino-6-pteridinil)metilamino]benzoil]-L-glutámico, está comercialmente disponible como metotrexato sódico. El metotrexato presenta efectos de fase celular específicamente en la fase S, inhibiendo la síntesis, reparación y/o replicación de ADN mediante la inhibición de la ácido dihidrofólico reductasa que se requiere para la síntesis de nucleótidos de purina y timidilato. El metotrexato está indicado como agente único o en combinación con otros agentes de quimioterapia en el tratamiento de coriocarcinoma, leucemia meníngea, linfoma no Hodgkin y carcinomas de mama, cabeza, cuello, ovario y vejiga.

La camptotecinas, que incluyen camptotecina y derivados de camptotecina, están disponibles o en desarrollo como inhibidores de la topoisomerasa I. Se cree que la actividad citotóxica de las camptotecinas está relacionada con su actividad inhibidora de la topoisomerasa I. Ejemplos de camptotecinas incluyen, pero no se limitan a, irinotecán, topotecán, y las diversas formas ópticas de 7-(4-metilpiperazino-metilen)-10,11-etilendioxi-20-camptotecina descritas a continuación. El HCl de irinotecán, clorhidrato de (4S)-4,11-dietil-4-hidroxi-9-[(4-piperidinopiperidino)carboniloxi]-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14(4H,12H)-diona, está comercialmente disponible como la solución inyectable CAMPTOSAR[®]. El irinotecán es un derivado de la camptotecina que se une, junto con su metabolito activo SN-38, al complejo de topoisomerasa I - ADN. Se cree que la citotoxicidad se produce como resultado de la rotura irreparable de hebras dobles producida por interacción del complejo ternario topoisomerasa I : ADN : irinotecán o SN-38 con enzimas de replicación. El irinotecán está indicado para el tratamiento de cáncer metastásico

del colon o recto. El HCl de topotecán, monohidrato de (S)-10-[(dimetilamino)metil]-4-etil-4,9-dihidroxi-1H-pirano[3',4',6,7]indolizino[1,2-b]quinolin-3,14-(4H,12H)-diona, está comercialmente disponible como la solución inyectable HYCAMTIN®. El topotecán es un derivado de la camptotecina que se une al complejo topoisomerasa I - ADN y previene la religación de roturas de hebras individuales producidas por la topoisomerasa I en respuesta a tensión torsional de la molécula de ADN. El topotecán está indicado para el tratamiento de segunda línea de carcinoma metastásico de ovario y cáncer de pulmón de células pequeñas.

Hormonas y análogos hormonales son compuestos útiles para tratar cánceres en los que hay una relación entre la(s) hormona(s) y el crecimiento y/o la falta de crecimiento del cáncer. Ejemplos de hormonas y análogos hormonales útiles en tratamiento del cáncer incluyen, pero no se limitan a, adrenocorticosteroides tales como prednisona y prednisolona, que son útiles en el tratamiento de linfoma maligno y leucemia aguda en niños; aminoglutetimida y otros inhibidores de la aromatasas, tales como anastrozol, letrozol, vorazol y exemestano útiles en el tratamiento de carcinoma adrenocortical y carcinoma de mama dependiente de hormona que contiene receptores de estrógenos; progestinas tales como acetato de megestrol útiles en el tratamiento de cáncer de mama dependiente de hormona y carcinoma endometrial; estrógenos, andrógenos y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, acetato de ciproterona y 5 α -reductasas tales como finasterida y dutasterida, útiles en el tratamiento de carcinoma prostático e hipertrofia prostática benigna; antiestrógenos tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, droloxifeno, yodoxifeno, además de moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERMS) como aquellos descritos en las patentes de EE.UU. N° 5.681.835, 5.877.219 y 6.207.716, útiles en el tratamiento de carcinoma de mama dependiente de hormona y otros cánceres susceptibles; y hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y análogos de la misma que estimulan la liberación de hormona leutinizante (LH) y/o hormona estimulante del folículo (FSH) para el tratamiento de carcinoma prostático, por ejemplo, agonistas de LHRH y antagonistas tales como acetato de goserelina y leuprolida.

Los inhibidores de la vía de transducción de señales son aquellos inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en el presente documento, este cambio es la proliferación o diferenciación celular. Inhibidores de la traducción de señales útiles en la presente invención incluyen inhibidores de tirosina cinasas de receptor, tirosina cinasas no de receptor, bloqueantes del dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfotidil inositol-3 cinasas, señalización de mio-inositol y oncogenes Ras.

Varias tirosina cinasas de proteína catalizan la fosforilación de residuos de tirosilo específicos en diversas proteínas que participan en la regulación del crecimiento celular. Tales tirosina cinasas de proteína pueden clasificarse ampliamente como cinasas de receptor o no de receptor.

Las tirosina cinasas de receptor son proteínas transmembranarias que tienen un dominio de unión a ligando extracelular, un dominio transmembranario y un dominio de tirosina cinasa. Las tirosina cinasas de receptor participan en la regulación del crecimiento celular y generalmente se llaman receptores de factor de crecimiento. Se ha mostrado que la activación inapropiada o no controlada de muchas de estas cinasas, es decir, actividad de receptor de factor de crecimiento de cinasas aberrante, por ejemplo, por expresión en exceso o mutación, produce el crecimiento celular no controlado. Por consiguiente, la actividad aberrante de tales cinasas se ha asociado a crecimiento de tejido maligno. Por consiguiente, inhibidores de tales cinasas podrían proporcionar métodos de tratamiento del cáncer. Los receptores de factor de crecimiento incluyen, por ejemplo, receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFr), receptor de factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFr), erbB2, erbB4, receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr), tirosina cinasa con dominios similares a inmunoglobulina y con homología por el factor de crecimiento epidérmico (TIE-2), receptor del factor I de crecimiento de insulina (IGFI), factor estimulante de colonias de macrófagos (cfms), BTK, ckit, cmet, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), receptores de Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (eph) y el proto-oncogén RET. Varios inhibidores de receptores del crecimiento están en desarrollo e incluyen antagonistas de ligando, anticuerpos, inhibidores de tirosina cinasas y oligonucleótidos antisentido. Receptores del factor de crecimiento y agentes que inhiben la función de receptor del factor de crecimiento se describen, por ejemplo, en Kath, John C, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(6):803-818; Shawver et al DDT Vol 2, N.º 2 Febrero de 1997; y Lofts, F. J. et al, "Growth factor receptors as targets", New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy, ed. Workman, Paul y Kerr, David, CRC press 1994, Londres.

Las tirosina cinasas, que no son cinasas de receptor de factor de crecimiento, se llaman tirosina cinasas no de receptor. Tirosina cinasas no de receptor útiles en la presente invención, que son dianas o posibles dianas de fármacos anticancerígenos, incluyen cSrc, Lck, Fyn, Yes, Jak, cAbl, FAK (cinasa de adhesión focal), tirosina cinasa de Bruton y Bcr-Abl. Tales cinasas no de receptor y agentes que inhiben la función de tirosina cinasas no de receptor se describen en Sinh, S. y Corey, S.J., (1999) Journal of Hematotherapy and Stem Cell Research 8 (5): 465 - 80; y Bolen, J.B., Brugge, J.S., (1997) Annual review of Immunology. 15: 371-404. Los bloqueantes del dominio SH2/SH3 son agentes que rompen la unión del dominio SH2 o SH3 en varias enzimas o proteínas adaptadoras que incluyen la subunidad PI3-K p85, cinasas de la familia Src, moléculas adaptadoras (Shc, Crk, Nek, Grb2) y Ras-GAP. Los dominios SH2/SH3 como dianas para fármacos anticancerígenos se tratan en Smithgall, T.E. (1995), Journal of Pharmacological and Toxicological Methods. 34(3) 125-32.

Los inhibidores de serina/treonina cinasas que incluyen los bloqueantes de la cascada de la cinasa MAP que incluyen bloqueantes de Raf cinasas (rafk), cinasa regulada por mitógeno o extracelular (MEK) y cinasas reguladas extracelulares (ERK); y bloqueantes de miembros de la familia de la proteína cinasa C que incluyen bloqueantes de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta), familia de cinasas I κ B (IKKa, IKKb), cinasas de la familia PKB, miembros de la familia de cinasas akt y cinasas de receptores de TGF-beta. Tales serina/treonina cinasas e inhibidores de las mismas se describen en Yamamoto, T., Taya, S., Kaibuchi, K., (1999), Journal of Biochemistry. 126 (5) 799-803; Brodt, P., Samani, A. y Navab, R. (2000), Biochemical Pharmacology, 60. 1101-1107; Massague, J., Weis-Garcia, F. (1996) Cancer Surveys. 27:41-64; Philip, P.A., y Harris, A.L. (1995), Cancer Treatment and Research. 78: 3-27, Lackey, K. et al., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, (10), 2000, 223-226; patente de EE.UU. N^o. 6.268.391; y Martinez-Iacaci, L., et al, Int. J. Cancer (2000), 88(1), 44-52.

Los inhibidores de miembros de la familia de fosfolipasa C que incluyen bloqueantes de PI3-cinasa, ATM, ADN-PK y Ku también son útiles en la presente invención. Tales cinasas se tratan en Abraham, RT (1996), Current Opinion in Immunology. 8 (3) 412-8; Canman, C.E., Lim, D.S. (1998), Oncogene 17 (25) 3301-3308; Jackson, S.P. (1997), International Journal of Biochemistry and Cell Biology. 29 (7):935-8; y Zhong, H. et al, Cancer res, (2000) 60(6), 1541-1545.

También son útiles en la presente invención inhibidores de la señalización de mio-inositol tales como bloqueantes de fosfolipasa C y análogos de mioinositol. Tales inhibidores de señales se describen en Powis, G., y Kozikowski A., (1994) New Molecular Targets for Cancer Chemotherapy ed., Paul Workman and David Kerr, CRC press 1994, Londres.

Otro grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales son inhibidores del oncogén Ras. Tales inhibidores incluyen inhibidores de farnesiltransferasa, geranyl-geranyl transferasa y proteasas CAAX, además de oligonucleótidos antisentido, ribozimas e inmunoterapia. Se ha mostrado que tales inhibidores bloquean la activación de ras en células que contienen ras no mutante mutante, actuando así de agentes anti-proliferación. La inhibición del oncogén Ras se trata en Scharovsky, O.G., Rozados, V.R., Gervasoni, S.I. Matar, P. (2000), Journal of Biomedical Science. 7(4) 292-8; Ashby, M.N. (1998), Current Opinion in Lipidology. 9 (2) 99 - 102; y BioChim. Biophys. Acta, (1989) 1423(3):19-30.

Como se ha mencionado anteriormente, los antagonistas de anticuerpo para la unión al ligando de cinasa de receptor también pueden servir de inhibidores de la transducción de señales. Este grupo de inhibidores de la vía de transducción de señales incluye el uso de anticuerpos humanizados para el dominio de unión al ligando extracelular de tirosina cinasas de receptor. Por ejemplo, el anticuerpo específico Imclone C225 EGFR (véase Green, M. C. et al, Monoclonal Antibody Therapy for Solid Tumors, Cancer Treat. Rev., (2000), 26(4), 269-286); anticuerpo para erbB2 Herceptin[®] (véase Tyrosine Kinase Signalling in Breast cancer: erbB Family Receptor Tyrosine Kinases, Breast cancer Res., 2000, 2(3), 176-183); y anticuerpo específico para 2CB VEGFR2 (véase Brekken, R.A. et al, Selective Inhibition of VEGFR2 Activity by a monoclonal Anti-VEGF antibody blocks tumor growth in mice, Cancer Res. (2000) 60, 5117-5124).

Pueden ser útiles agentes antiangiogénicos que incluyen inhibidores de la angiogénesis no de cinasa de receptor. Agentes antiangiogénicos tales como aquellos que inhiben los efectos del factor de crecimiento endotelial vascular (por ejemplo, el anticuerpo anti-factor de crecimiento celular endotelial vascular bevacizumab [Avastin[™]], y compuestos que funcionan por otros mecanismos (por ejemplo, linomida, inhibidores de la función de integrina $\alpha v \beta 3$, endostatina y angiostatina).

También pueden ser útiles agentes usados en pautas inmunoterapéuticas en combinación con los compuestos de fórmula (I). Enfoques de inmunoterapia, que incluyen, por ejemplo, enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de células tumorales del paciente, tales como la transfección con citocinas tales como interleucina 2, interleucina 4 o factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos, enfoques para reducir la anergia de linfocitos T, enfoques que usan células inmunitarias transfectadas tales como células dendríticas transfectadas por citocinas, enfoques que usan líneas celulares tumorales transfectadas con citocinas y enfoques que usan anticuerpos antiidiotípicos.

También pueden usarse agentes usados en pautas proapoptóticas (por ejemplo, oligonucleótidos antisentido bcl-2) en la combinación de la presente invención.

Los inhibidores de la señalización del ciclo celular inhiben moléculas que participan en el control del ciclo celular. Una familia de proteínas cinasas llamada cinasas dependientes de ciclina (CDK) y su interacción con una familia de proteínas llamada ciclinas controla la progresión mediante el ciclo celular eucariota. Es necesaria la activación e inactivación coordinada de diferentes complejos de ciclina/CDK para la progresión normal a través del ciclo celular. Están en desarrollo varios inhibidores de la señalización del ciclo celular. Por ejemplo, ejemplos de cinasas dependientes de ciclina, que incluyen CDK2, CDK4 y CDK6, e inhibidores para los mismos, se describen en, por ejemplo, Rosania et al, Exp. Opin. Ther. Patents (2000) 10(2):215-230.

Para el tratamiento o la profilaxis de trastornos pulmonares, anticolinérgicos de posible uso en el tratamiento de asma, EPOC, bronquitis, y similares, y por tanto útiles como un agente terapéutico adicional, incluyen antagonistas del receptor muscarínico (particularmente del subtipo M3) que han mostrado eficacia terapéutica en el hombre para el control del tono colinérgico en EPOC (Witek, 1999); (1-metil-piperidin-4-ilmetil)-amida de ácido 1-{4-hidroxi-1-[3,3,3-tris-(4-fluoro-fenil)-propionil]-pirrolidin-2-carbonil}-pirrolidin-2-carboxílico; 3-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-8-isopropil-8-metil-8-azonia-biciclo[3.2.1]octano (N,N-dietilglicinato de ipratropio); éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido 1-ciclohexil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-carboxílico (solifenacina); éster 1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-ílico de ácido 2-hidroximetil-4-metanosulfonil-2-fenilbutírico (revatropato); 2-{1-[2-(2,3-dihidrobenzofuran-5-il)-etil]-pirrolidin-3-il}-2,2-difenil-acetamida (darifenacina); 4-azepan-1-il-2,2-difenil-butiramida (buzepida); 7-[3-(2-dietilamino-acetoxi)-2-fenil-propioniloxi]-9-etil-9-metil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.02.4]nonano (N,N-dietilglicinato de oxitropio); 7-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-9,9-dimetil-3-oxa-9-azonia-triciclo[3.3.1.02.4]nonano (N,N-dietilglicinato de tiotropio); éster 2-(3-diisopropilamino-1-fenilpropil)-4-metil-fenílico de ácido dimetilamino-acético (N,N-dietilglicinato de tolterodina); 3-[4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-2-oxo-imidazolidin-1-il]-1-metil-1-(2-oxo-2-piridin-2-il-etil)-pirrolidinio; 1-[1-(3-fluoro-bencil)-piperidin-4-il]-4,4-bis-(4-fluoro-fenil)-imidazolidin-2-ona; 1-ciclooctil-3-(3-metoxi-1-aza-biciclo[2.2.2]oct-3-il)-1-fenil-prop-2-in-1-ol; 3-[2-(2-dietilamino-acetoxi)-2,2-di-tiofen-2-il-acetoxi]-1-(3-fenoxi-propil)-1-azonia-biciclo[2.2.2]octano (N,N-dietilglicinato de aclidinio); o éster 1-metil-1-(2-fenoxi-etil)-piperidin-4-ílico de ácido (2-dietilamino-acetoxi)-di-tiofen-2-il-acético; agonista de beta-2 usado para tratar broncoconstricción en asma, EPOC y bronquitis incluyen salmeterol y albuterol; moduladores de la transducción de señales antiinflamatorias para el asma.

Con respecto a la afección pulmonar de plasma, aquellos expertos en la materia aprecian que el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias resultante de la infiltración de células pro-inflamatorias, principalmente eosinófilos y linfocitos T activados, en la mucosa y submucosa bronquial. La secreción de potentes mediadores químicos, que incluyen citocinas, por estas células pro-inflamatorias altera la permeabilidad de la mucosa, producción de moco, y produce la contracción de músculo liso. Todos estos factores conducen a una elevada reactividad de las vías respiratorias a una amplia variedad de estímulos irritantes (Kaliner, 1988). El elegir como diana las vías de transducción de señales es un enfoque atractivo para tratar enfermedades inflamatorias, ya que las mismas vías están normalmente implicadas en varios tipos de células y regulan varios procesos inflamatorios coordinados, de ahí que los moduladores tengan la posibilidad de un amplio espectro de efectos beneficiosos. Múltiples señales inflamatorias activan varios receptores de la superficie celular que activan un número limitado de vías de transducción de señales, la mayoría de las cuales implican cascadas de cinasas. Estas cinasas pueden a su vez activar factores de transcripción que regulan múltiples genes inflamatorios. Aplicar "moduladores de la transducción de señales antiinflamatorias" (denominados en este texto AISTM) como inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, específicos de PDE-4, PDE-5 o PDE-7), inhibidores de factores de transcripción (por ejemplo, bloquear NFκB mediante la inhibición de IKK), o inhibidores de cinasas (por ejemplo, bloquear MAP P38, JNK, PI3K, EGFR o Syk) es un enfoque lógico para desconectar la inflamación a medida que estas moléculas pequeñas eligen como diana un número limitado de vías intracelulares comunes - aquellas vías de transducción de señales que son puntos críticos para la intervención terapéutica antiinflamatoria (véase la revisión por P.J. Barnes, 2006).

Agentes terapéuticos adicionales incluyen: (2-dimetilamino-etil)-amida de ácido 5-(2,4-difluoro-fenoxi)-1-isobutil-1H-indazol-6-carboxílico (inhibidor de MAP cinasas P38 ARRY-797); 3-ciclopropilmetoxi-N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-4-difluorometoxi-benzamida (inhibidor de PDE-4 Roflumilast); 4-[2-(3-ciclopentiloxi-4-metoxifenil)-2-fenil-etil]-piridina (inhibidor de PDE-4 CDP-840); N-(3,5-dicloro-4-piridinil)-4-(difluorometoxi)-8-[(metilsulfonil)amino]-1-dibenzofuranocarboxamida (inhibidor de PDE-4 Oglemilast); N-(3,5-dicloro-piridin-4-il)-2-[1-(4-fluorobencil)-5-hidroxi-1H-indol-3-il]-2-oxo-acetamida (inhibidor de PDE-4 AWD 12-281); (3,5-dicloro-1-oxi-piridin-4-il)-amida de ácido 8-metoxi-2-trifluorometil-quinolin-5-carboxílico (inhibidor de PDE-4 Sch 351591); 4-[5-(4-fluorofenil)-2-(4-metanosulfonil-fenil)-1H-imidazol-4-il]-piridina (inhibidor de P38 SB-203850); 4-[4-(4-fluoro-fenil)-1-(3-fenil-propil)-5-piridin-4-il]-1H-imidazol-2-il]-but-3-in-1-ol (inhibidor de P38 RWJ-67657); éster 2-dietilaminoetílico de ácido 4-ciano-4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil)-ciclohexanocarboxílico (profármaco de éster 2-dietil-etílico de Cilomilast, inhibidor de PDE-4); (3-cloro-4-fluorofenil)-[7-metoxi-6-(3-morfolin-4-il-propoxi)-quinazolin-4-il]-amina (Gefitinib, inhibidor de EGFR); y 4-(4-metil-piperazin-1-ilmetil)-N-[4-metil-3-(4-piridin-3-il-pirimidin-2-ilamino)-fenil]-benzamida (Imatinib, inhibidor de EGFR).

Además, el asma es una enfermedad inflamatoria crónica de las vías respiratorias producida por la infiltración de células pro-inflamatorias, principalmente eosinófilos y linfocitos T activados (Poston, Am. Rev. Respir. Dis., 145 (4 Pt 1), 918-921, 1992; Walker, J. Allergy Clin. Immunol., 88 (6), 935-42, 1991) en la mucosa y submucosa bronquial. La secreción de potentes mediadores químicos, que incluyen citocinas, por estas células pro-inflamatorias altera la permeabilidad de la mucosa, producción de moco y produce la contracción de músculo liso. Todos estos factores conducen a una elevada reactividad de las vías respiratorias a una amplia variedad de estímulos irritantes (Kaliner, "Bronchial asthma, Immunologic diseases" E. M. Samter, Boston, Little, Brown and Company: 117-118. 1988).

Los glucocorticoides, que fueron introducidos por primera vez como una terapia para el asma en 1950 (Carryer, Journal of Allergy, 21, 282-287, 1950), siguen siendo la terapia más potente y coherentemente eficaz para esta enfermedad, aunque su mecanismo de acción no es todavía completamente entendido (Morris, J. Allergy Clin. Immunol., 75 (1 Pt) 1-13, 1985). Desafortunadamente, las terapias con glucocorticoides orales están asociadas a

profundos efectos secundarios no deseables tales como obesidad troncal, hipertensión, glaucoma, intolerancia a la glucosa, aceleración de la formación de las cataratas, pérdida de mineral de hueso y efectos psicológicos, todos los cuales limitan su uso como agentes terapéuticos a largo plazo (Goodman y Gilman, 10ª edición, 2001). Una solución a los efectos secundarios sistémicos es administrar fármacos esteroideos directamente al sitio de inflamación. Se han desarrollado corticosteroides inhalados (ICS) para mitigar los graves efectos adversos de los esteroides orales. Mientras que los ICS son muy eficaces en controlar la inflamación en asma, no son suministrados con precisión al sitio de acción óptimo en los pulmones y producen efectos secundarios no deseados en la boca y faringe (candidiasis, dolor de garganta, disfonía). También se usan combinaciones de broncodilatadores de agonistas de β_2 -adrenorreceptores inhalados tales como formoterol o salmeterol con ICS para tratar tanto la broncoconstricción como la inflamación asociada al asma y EPOC (Symbicort® y Advair®, respectivamente). Sin embargo, estas combinaciones tienen los efectos secundarios de tanto los ICS como el agonista de β_2 -adrenorreceptores debido a la absorción sistémica (taquicardia, disritmias ventriculares, hipocalemia) principalmente debido a que ningún agente se administra a los sitios óptimos de acciones en los pulmones. En vista de todos los problemas y desventajas conectados con el perfil de efectos secundarios adversos de ICS y de agonistas de β_2 , sería altamente ventajoso proporcionar profármaco esteroideo-agonista de β_2 común para enmascarar las propiedades farmacológicas de tanto los esteroides como los agonistas de β_2 hasta que un profármaco tal llegue a los pulmones, mitigando así los efectos secundarios bucofaringeos de ICS y efectos secundarios cardiovasculares de agonistas de β_2 . En un aspecto, un profármaco esteroideo-agonista de β_2 común tal sería eficazmente suministrado al espacio endobronquial y se convertiría en fármacos activos por la acción de enzimas del pulmón, administrando así al sitio de inflamación y broncoconstricción una cantidad terapéutica de ambos fármacos. Un agente antiinflamatorio para la terapia de combinación incluye dexametasona, fosfato sódico de dexametasona, fluorometolona, acetato de fluorometolona, loteprednol, etabonato de loteprednol, hidrocortisona, prednisolona, fludrocortisonas, triamcinolona, triamcinolona acetónido, betametasona, dipropionato de beclometasona, metilprednisolona, fluocinolona, fluocinolona acetónido, flunisolida, 21-butilato de fluocortina, flumetasona, pivalato de flumetasona, budesonida, propionato de halobetasol, furoato de mometasona, propionato de fluticasona, ciclesonida; o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

En otra realización más, la presente solicitud desvela composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con al menos un agente activo adicional, y un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. En otra realización más, la presente solicitud proporciona una combinación de agente farmacéutico con dos o más agentes terapéuticos en una forma de dosificación unitaria. Así, también es posible combinar cualquier compuesto de la invención con uno o varios de otros agentes activos en una forma de dosificación unitaria.

La terapia de combinación puede administrarse como una pauta simultánea o secuencial. Cuando se administra secuencialmente, la combinación puede administrarse en dos o más administraciones.

Co-administración de un compuesto de la invención con uno o varios de otros agentes activos generalmente se refiere a administración simultánea o secuencial de un compuesto de la invención y uno o varios de otros agentes activos, de forma que cantidades terapéuticamente eficaces del compuesto de la invención y uno o varios de otros agentes activos estén ambos presentes en el cuerpo del paciente.

La co-administración incluye administración de dosificaciones unitarias de los compuestos de la invención antes o después de la administración de dosificaciones unitarias de uno o varios de otros agentes activos, por ejemplo, administración de los compuestos de la invención en el plazo de segundos, minutos, u horas desde la administración de uno o varios de otros agentes activos. Por ejemplo, puede administrarse primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguido en el plazo de segundos o minutos de la administración de una dosis unitaria de uno o varios de otros agentes activos. Alternativamente, puede administrarse primero una dosis unitaria de uno o varios de otros agentes activos, seguido de administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención en el plazo de segundos o minutos. En algunos casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de un compuesto de la invención, seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de uno o varios de otros agentes activos. En otros casos, puede ser deseable administrar primero una dosis unitaria de uno o varios de otros agentes activos, seguido, después de un periodo de horas (por ejemplo, 1-12 horas), de la administración de una dosis unitaria de un compuesto de la invención.

La terapia de combinación puede proporcionar "sinergia" y "efecto sinérgico", es decir, el efecto logrado cuando los principios activos usados juntos es mayor que la suma de los efectos que resultan de usar los compuestos por separado. Puede obtenerse un efecto sinérgico cuando los principios activos son: (1) coformulados y administrados o suministrados simultáneamente en una formulación combinada; (2) suministrados por alternancia o en paralelo como formulaciones separadas; o (3) por alguna otra pauta. Cuando se suministran en terapia de alternancia, puede obtenerse un efecto sinérgico cuando los compuestos se administran o suministran secuencialmente, por ejemplo, en comprimidos separados, píldoras o cápsulas, o por diferentes inyecciones en jeringas separadas. En general, durante la terapia de alternancia, se administra secuencialmente una dosificación eficaz de cada principio activo, es decir, en serie, mientras que en la terapia de combinación, se administran juntas dosificaciones eficaces de dos o más principios activos.

Como se usa en el presente documento, un "agonista" es una sustancia que estimula su componente de unión, normalmente un receptor. Estimulación se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la bibliografía de una discusión en el presente documento que hace una comparación con un factor o sustancia que es aceptado como un "agonista" o un "antagonista" del componente de unión particular en circunstancias sustancialmente similares como se aprecia por aquellos expertos en la materia. La estimulación puede definirse con respecto a un aumento en un efecto o función particular que se induce por la interacción del agonista o agonista parcial con un componente de unión y puede incluir efectos alostéricos.

Como se usa en el presente documento, un "antagonista" es una sustancia que inhibe su componente de unión, normalmente un receptor. Inhibición se define en el contexto del ensayo particular, o puede ser evidente en la bibliografía de una discusión en el presente documento que hace una comparación con un factor o sustancia que es aceptado como un "agonista" o un "antagonista" del componente de unión particular en circunstancias sustancialmente similares como se aprecia por aquellos expertos en la materia. La inhibición puede definirse con respecto a una disminución en un efecto o función particular que se induce por la interacción del antagonista con un componente de unión, y puede incluir efectos alostéricos.

Como se usa en el presente documento, un "agonista parcial" o un "antagonista parcial" es una sustancia que proporciona un nivel de estimulación o inhibición, respectivamente, a su componente de unión que no es totalmente o completamente agonista o antagonista, respectivamente. Se reconocerá que la estimulación, y de ahí la inhibición, se define intrínsecamente para cualquier sustancia o categoría de sustancias que van a definirse como agonistas, antagonistas, o agonistas parciales.

Como se usa en el presente documento, "actividad intrínseca" o "eficacia" se refiere a algunas medidas de eficacia biológica del complejo de componente de unión. Con respecto a la farmacología del receptor, el contexto en el que la actividad intrínseca o eficacia debe definirse dependerá del contexto del complejo de componente de unión (por ejemplo, receptor/ligando) y la consideración de una actividad relevante para un desenlace biológico particular. Por ejemplo, en algunas circunstancias, puede variar la actividad intrínseca dependiendo del sistema de segundo mensajero particular implicado.

Como se usa en el presente documento, la modulación de un receptor incluye agonismo, agonismo parcial, antagonismo, antagonismo parcial, o agonismo inverso de un receptor.

Como será apreciado por aquellos expertos en la materia, cuando se trata una infección viral tal como VHC, VHB, o VIH, tal tratamiento puede caracterizarse en varias formas y medirse mediante varios criterios de valoración.

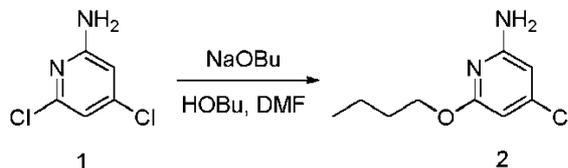
Los compuestos de la presente invención pueden usarse para inducir una respuesta inmunitaria contra múltiples epítopes de una infección viral en un ser humano. La inducción de una respuesta inmunitaria contra infección viral puede evaluarse usando cualquier técnica que es conocida por aquellos expertos en la materia para determinar si ha ocurrido una respuesta inmunitaria. Métodos de detección adecuados de una respuesta inmunitaria incluyen, entre otros, detectar una disminución en la carga viral o antígeno en el suero de un sujeto, detección de linfocitos T específicos de péptidos que secretan IFN-gamma, y detección de niveles elevados de una o más enzimas del hígado, tales como alanina transferasa (ALT) y aspartato transferasa (AST).

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de cáncer o tumores (incluyendo displasias, tales como displasia uterina). Éstos incluyen tumores malignos hematológicos, carcinomas orales (por ejemplo, del labio, lengua o faringe), órganos digestivos (por ejemplo, esófago, estómago, intestino delgado, colon, intestino grueso o recto), hígado y vías biliares, páncreas, aparato respiratorio tal como laringe o pulmón (célula pequeña y célula no pequeña), hueso, tejido conjuntivo, piel (por ejemplo, melanoma), mama, órganos genitales (útero, cuello uterino, testículos, ovario o próstata), vías urinarias (por ejemplo, vejiga o riñón), cerebro y glándulas endocrinas tales como la tiroides. En resumen, los compuestos de la presente invención son útiles para tratar cualquier neoplasia, que incluye no solo tumores malignos hematológicos, sino también tumores sólidos de todos los tipos.

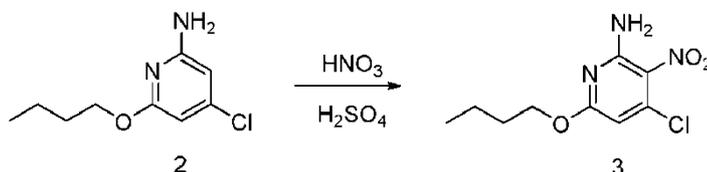
Los tumores malignos hematológicos se definen ampliamente como trastornos proliferativos de glóbulos sanguíneos y/o sus progenitores, en los que estas células proliferan de una manera incontrolada. Anatómicamente, los tumores malignos hematológicos se dividen en dos grupos primarios: linfomas - masas malignas de células linfoides, principalmente pero no exclusivamente en ganglios linfáticos, y leucemias - neoplasia derivada normalmente de células linfoides o mieloides y que afecta principalmente a la médula ósea y la sangre periférica. Los linfomas pueden subdividirse en enfermedad de Hodgkin y linfoma no Hodgkin (LNH). El último grupo comprende varias entidades distintas, que pueden distinguirse clínicamente (por ejemplo, linfoma de gran malignidad, linfoma de escasa malignidad), histológicamente (por ejemplo, linfoma folicular, linfoma de células del manto) o basado en el origen de la célula maligna (por ejemplo, linfocito B, linfocito T). Leucemias y tumores malignos relacionados incluyen leucemia mielógena aguda (LMA), leucemia mielógena crónica (LMC), leucemia linfoblástica aguda (LLA) y leucemia linfocítica crónica (LLC). Otros tumores malignos hematológicos incluyen las discrasias de células plasmáticas que incluyen mieloma múltiple, y los síndromes mielodisplásicos.

Ejemplos de síntesis

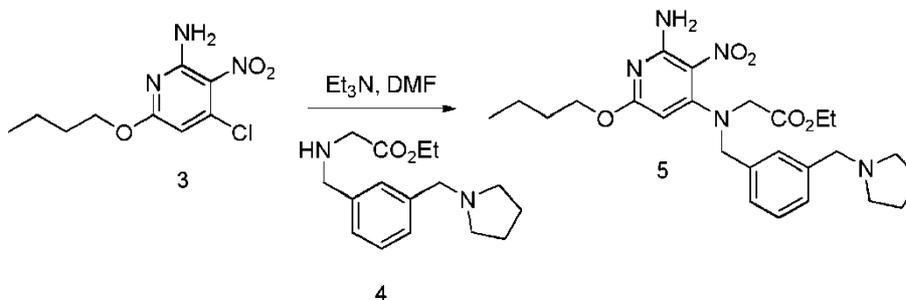
Esquema general



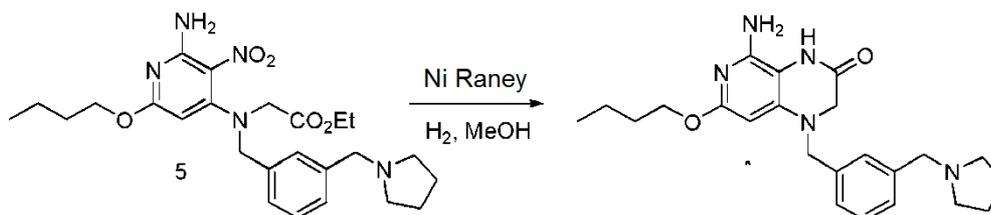
- 5 A una solución de 2-amino-4,6-dicloropiridina (**1**) (3,26 g, 20,0 mmoles) en 1-butanol (10 ml) y DMF (1 ml) se añadió una solución de butóxido sódico (22,0 ml, solución 1,0 M en butanol). La mezcla de reacción se calentó en el microondas a 130 °C durante 45 min y luego se vertió en una solución saturada de NH₄Cl (50 ml) y EtOAc (50 ml). Se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con salmuera (30 ml). Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/EtOAc) dando 1,9 g de **2**.
- 10 **2**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 6,11 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,40 (s a, 2H), 4,17 (t, 2H, J = 7 Hz), 1,72 (m, 2H, J = 7 Hz), 1,47 (m, 2H, J = 7 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7 Hz). CL-EM-ESI⁺: calc. para C₉H₁₄ClN₂O: 201,1 (M+H⁺); hallado: 201,0 (M+H).



- 15 A una solución de aminopiridina **2** (2,15 g, 10,7 mmoles) en H₂SO₄ (27 ml) a -10 °C se añadió HNO₃ (536 µl, 10,7 mmoles) gota a gota. La mezcla de reacción se agitó a -10 °C durante 1 h, luego se vertió lentamente sobre hielo. La mezcla se extrajo con EtOAc (50 ml), y la fase orgánica se lavó con salmuera (25 ml). Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío. El aceite en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/EtOAc) dando 2,08 g de **3**.
- 20 **3**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 6,51 (s a, 2H), 6,25 (s, 1H), 4,27 (t, 2H, J = 7 Hz), 1,72 (m, 2H, J = 7 Hz), 1,46 (m, 2H, J = 7 Hz), 0,97 (t, 3H, J = 7 Hz). CL-EM-ESI⁺: calc. para C₉H₁₃ClN₃O₃: 246,1 (M+H⁺); hallado: 246,0 (M+H).



- 25 A una solución de cloropiridina **3** (50 mg, 0,20 mmoles) en DMF (2 ml) se añadió Et₃N (100 µl) y amina **4** (75 mg, 0,27 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 14 h. La mezcla se vertió en una solución saturada de NH₄Cl (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por HPLC de fase inversa (MeCN/H₂O que contiene 0,1 % de TFA). El producto se liofilizó dando 16 mg de **5** (sal de TFA).
- 30 **5**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,24-7,38 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,18 (m, 4H), 3,88 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,56 (m, 4H), 1,79 (m, 4H), 1,67 (m, 2H, J = 7 Hz), 1,41 (m, 2H, J = 7 Hz), 1,24 (t, 3H, J = 7 Hz), 0,95 (t, 3H, J = 7 Hz). CL-EM-ESI⁺: calc. para C₂₅H₃₆N₅O₅: 486,6 (M+H⁺); hallado: 486,2 (M+H).

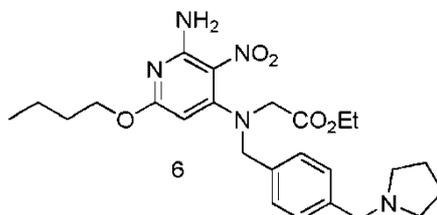


- 35 A una solución de nitropiridina **5** (16 mg) en MeOH (3 ml) se añadió suspensión de Ni Raney (50 µl). La mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de H₂ durante 1,5 h y luego se filtró a través de una almohadilla de Celite con

CH₂Cl₂ y MeOH (3:1). El filtrado se concentró. Entonces se añadieron H₂O (1 ml) y una solución 0,25 M de HCl (-300 µl). La mezcla se congeló y se liofilizó dando 12 mg de **A** (sal de 2HCl).

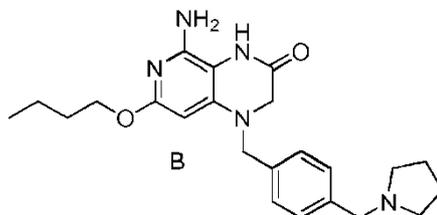
A: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,44-7,60 (m, 4H), 5,93 (s, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,48 (m, 2H), 3,17 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,73 (m, 2H, *J* = 7 Hz), 1,45 (m, 2H, *J* = 7 Hz), 0,96 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

5 CL-EM-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₂N₅O₂: 410,5 (M+H⁺); hallado: 410,1 (M+H).



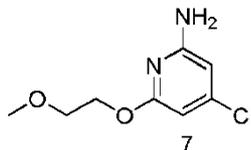
10 Se sintetizó a partir del compuesto **3** según el procedimiento para **5** usando 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)benzilamino)acetato de etilo.

6: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,31-7,38 (m, 4H), 5,55 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,16 (m, 4H), 3,86 (s, 2H), 3,69 (s, 2H), 2,62 (m, 4H), 1,83 (m, 4H), 1,65 (m, 2H, *J* = 7 Hz), 1,41 (m, 2H, *J* = 7 Hz), 1,23 (t, 3H, *J* = 7 Hz), 0,94 (t, 3H, *J* = 7 Hz). CL-EM-ESI⁺: calc. para C₂₅H₃₆N₅O₅: 486,6 (M+H⁺); hallado: 486,1 (M+H).

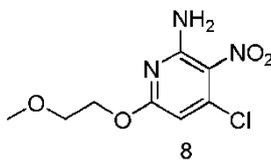


15 Se sintetizó a partir del compuesto **6** según el procedimiento para **A**.
B: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,62 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,46 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 5,96 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,41 (s, 2H), 4,12 (m, 4H), 3,49 (m, 2H), 3,19 (m, 2H), 2,18 (m, 2H), 2,03 (m, 2H), 1,74 (m, 2H, *J* = 7 Hz), 1,46 (m, 2H, *J* = 7 Hz), 0,96 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

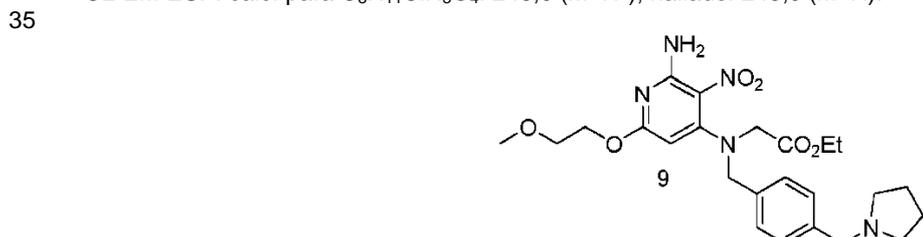
20 CL-EM-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₂N₅O₂: 410,5 (M+H⁺); hallado: 410,1 (M+H).



25 Se sintetizó a partir de **1** según el procedimiento para **2**.
7: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 6,17 (s, 1H), 6,07 (s, 1H), 4,37 (m a, 4H), 3,70 (t, 2H, *J* = 5 Hz), 3,42 (s, 3H).
 CL-EM-ESI⁺: calc. para C₈H₁₂ClN₂O₂: 203,1 (M+H⁺); hallado: 203,0 (M+H).



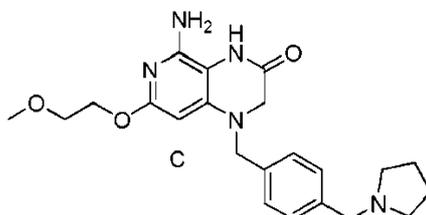
30 Se sintetizó a partir del **7** según el procedimiento para **3**.
8: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 6,50 (s a, 2H), 6,32 (s, 1H), 4,45 (t, 2H, *J* = 5 Hz), 3,70 (t, 2H, *J* = 5 Hz), 3,43 (s, 3H).
 CL-EM-ESI⁺: calc. para C₈H₁₁ClN₃O₄: 248,6 (M+H⁺); hallado: 248,0 (M+H).



Se sintetizó a partir del compuesto **8** según el procedimiento para **5** usando 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)bencilamino)acetato de etilo.

9: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,29-7,39 (m, 4H), 5,60 (s, 1H), 4,57 (s, 2H), 4,35 (t, 2H, *J* = 5 Hz), 4,16 (q, 2H, *J* = 7 Hz), 3,86 (s, 2H), 3,68 (m, 4H), 3,40 (s, 3H), 2,56 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,24 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

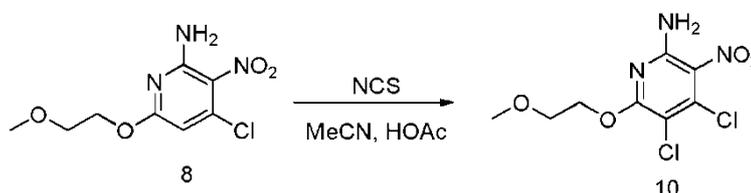
5 CL-EM-ESI⁺: calc. para C₂₄H₃₄N₅O₆: 488,6 (M+H⁺); hallado: 488,1 (M+H).



Se sintetizó a partir del compuesto **9** según el procedimiento para **A**.

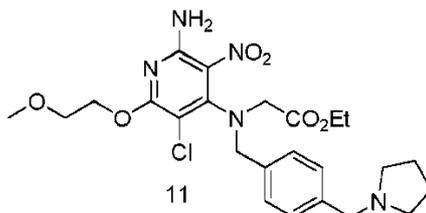
10 **C**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,61 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,46 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 6,03 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,40 (s, 2H), 4,25 (m, 2H), 4,10 (s, 2H), 3,70 (m, 2H), 3,48 (m, 2H), 3,36 (s, 3H), 3,19 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 2,04 (m, 2H).

CL-EM-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₂N₅O₂: 410,5 (M+H⁺); hallado: 410,1 (M+H).



15 A una solución de **8** (991 mg, 4,00 mmoles) en MeCN (16 ml) y ácido acético (2 ml) se añadió *N*-clorosuccinimida (NCS) (641 mg, 4,80 mmoles). La mezcla de reacción se calentó a 85 °C durante 5 h y luego se vertió en H₂O (20 ml) y EtOAc (20 ml). Se separaron las fases, y la fase orgánica se lavó con una solución saturada de NaHCO₃ (10 ml). Se secó la fase orgánica, se filtró y se concentró a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/EtOAc) dando 725 mg de **10**. **10**: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 6,33 (s, 2H, *J* = 5 Hz), 3,77 (t, 2H, *J* = 5 Hz), 3,45 (s, 3H).

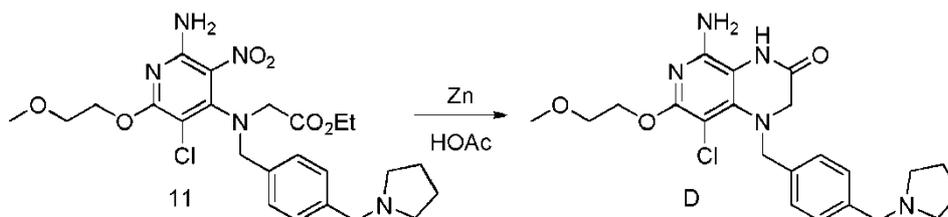
20 CL-EM-ESI⁺: calc. para C₈H₁₀Cl₂N₃O₄: 282,0 (M+H⁺); hallado: 281,9 (M+H).



25 Se sintetizó a partir del compuesto **10** según el procedimiento para **5** usando 2-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)bencilamino)acetato de etilo a 95 °C durante 3 h.

30 **9**: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,31 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,23 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 4,44 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 4,18 (q, 2H, *J* = 7 Hz), 3,92 (s, 2H), 3,73 (m, 2H), 3,63 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,56 (m, 4H), 1,81 (m, 4H), 1,27 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

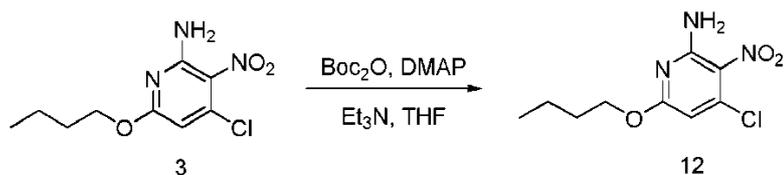
CL-EM-ESI⁺: calc. para C₂₄H₃₃ClN₅O₆: 522,2 (M+H⁺); hallado: 522,0 (M+H).



35 A una solución de nitropiridina **11** (25 mg) en HOAc (1 ml) se añadió Zn en porciones hasta que se consumió **11** (-150 mg totales). La mezcla de reacción se filtró y se concentró a vacío. Entonces se añadieron H₂O (1 ml) y una solución 0,25 M de HCl (-500 µl). La mezcla se congeló y se liofilizó dando 12 mg de **A** (sal de 2HCl).

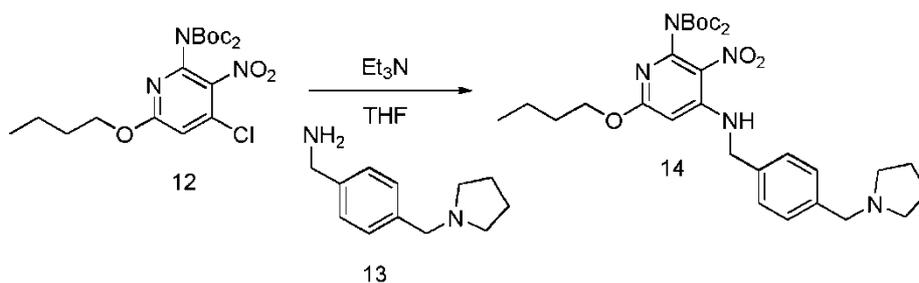
D: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,49 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,42 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 4,40 (m, 6H), 3,74 (m, 2H), 3,60 (s, 2H), 3,43 (s, 3H), 3,36 (m, 4H), 2,10 (m, 2H). CL-EM-ESI⁺: calc. para C₂₂H₂₉ClN₅O₃: 446,2 (M+H⁺); hallado: 446,0 (M+H).

40



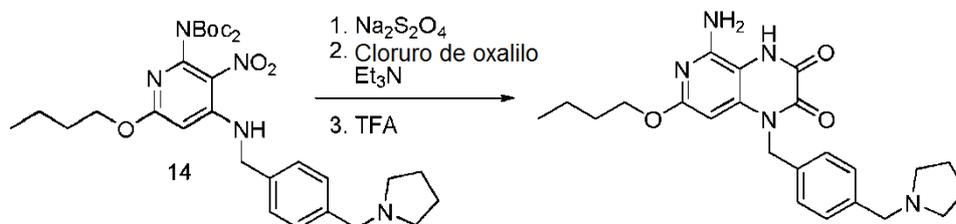
A una solución de **3** (675 mg, 2,75 mmoles) en THF (11 ml) se añadió Et₃N (1,15 ml, 8,24 mmoles), dicarbonato de di-*tert*-butilo (Boc₂O) (1,80 g, 8,24 mmoles) y DMAP (17 mg, 0,14 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 2,5 h y luego se vertió en una solución saturada de NH₄Cl (20 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (EtOAc/Hex) dando 1,17 g de **12**.

12: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 6,86 (s, 1H), 4,34 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 1,75 (m, 2H, *J* = 7 Hz), 1,46 (m, 2H), 1,44 (s, 18 H), 0,97 (t, 3H, *J* = 7 Hz). CL-EM-ESI⁺: calc. para C₁₉H₂₉ClN₃O₇: 446,9 (M+H⁺); hallado: 446,2 (M+H).



A una solución de **12** (400 mg, 0,90 mmoles) en THF (5 ml) se añadió Et₃N (1 ml) y **13** (190 mg, 1,0 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 1 h. Se añadió una solución saturada de NH₄Cl (10 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (15 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía ultrarrápida (CH₂Cl₂/MeOH) dando 302 mg de **14**.

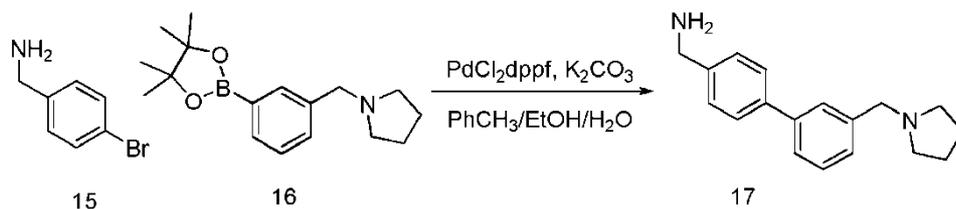
14: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,35 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,25 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 5,96 (s, 1H), 4,42 (s a, 2H), 4,26 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 3,65 (s, 2H), 2,55 (m a, 4H), 1,81 (m a, 4H), 1,72 (m, 2H, *J* = 7 Hz), 1,45 (m, 20H), 0,94 (t, 3H, *J* = 7 Hz). CL-EM-ESI⁺: calc. para C₃₁H₄₆N₅O₇: 600,7 (M+H⁺); hallado: 600,1 (M+H).



A una solución de nitro **14** (300 mg, 0,5 mmoles) en THF, EtOH y H₂O (1:1:1, 10 ml total) a 60 °C se añadió Na₂S₂O₄ en porciones hasta que se consumió **14** (-300 mg totales). La mezcla de reacción se vertió en H₂O (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. Se añadió CH₂Cl₂ (10 ml) seguido de Et₃N (500 μl) y una solución de cloruro de oxalilo (750 μl, solución 1,0 M en CH₂Cl₂). Después de 2 h, se añadió ácido trifluoroacético (TFA) (2 ml). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 16 h y luego se vertió en una solución 2 M de NaOH (10 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (10 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron, se filtraron y se concentraron a vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O con 0,1 % de HCl) dando 5,7 mg de **E** (sal de 2HCl).

14: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,54 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 7,47 (d, 2H, *J* = 8 Hz), 6,10 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,37 (s, 2H), 4,14 (t, 2H, *J* = 7 Hz), 3,48 (m a, 2H), 3,20 (m a, 2H), 2,18 (m a, 2H), 2,02 (m a, 2H), 1,72 (m, 2H), 1,46 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, *J* = 7 Hz).

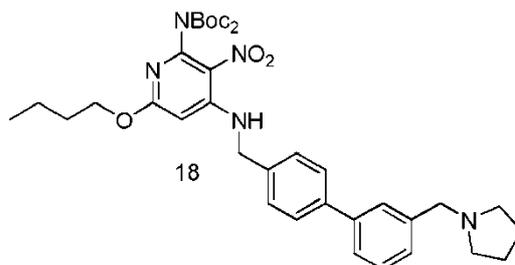
CL-EM-ESI⁺: calc. para C₂₃H₃₀N₅O₃: 424,5 (M+H⁺); hallado: 424,1 (M+H).



A una solución de bromuro de arilo **15** (sal de HCl, 100 mg, 0,45 mmoles) y éster borónico **16** (130 mg, 0,45 mmoles) en PhCH₃, EtOH y H₂O (2:1:1, 4 ml totales) se añadió K₂CO₃ (186 mg, 1,3 mmoles) y PdCl₂dppf (16 mg, 0,023 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 90 °C durante 1,5 h. Después de enfriarse hasta ta, la mezcla se diluyó con H₂O (10 ml) y EtOAc (10 ml). Se separaron las fases, y la fase acuosa se extrajo con EtOAc (4 x 10 ml). Las fases orgánicas combinadas se concentraron a vacío y se purificaron por cromatografía de fase inversa (MeCN/H₂O que contenía 0,1 % de TFA) dando 120 mg de **17**.

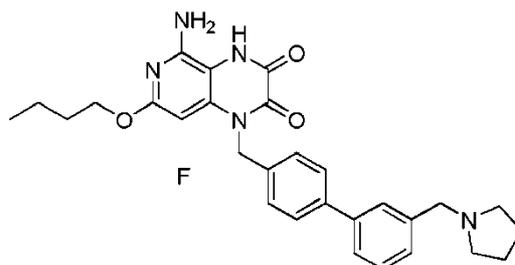
17: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,75-7,84 (m, 4H), 7,54-7,61 (m, 4H), 4,45 (s, 2H), 4,15 (s, 2H), 3,35 (m, 4H), 2,11 (m, 4H).

CL-EM-ESI⁺: calc. para C₁₈H₂₃N₂: 267,4 (M+H⁺); hallado: 267,1 (M+H).



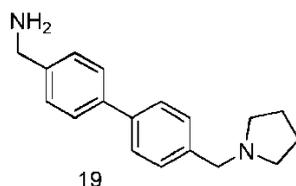
Se sintetizó según el procedimiento para **14** usando **17**.

18: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,88 (m, 1H), 7,62 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,50 (m, 1H), 7,40 (m, 4H), 5,99 (s, 1H), 4,49 (d, 2H, J = 5 Hz), 4,34 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,64 (m, 4H), 1,84 (m, 4H), 1,74 (m, 2H), 1,48 (m, 20H), 0,96 (t, 3H, J = 7 Hz). CL-EM-ESI⁺: calc. para C₃₇H₅₀N₅O₇: 676,8 (M+H⁺); hallado: 676,2 (M+H).



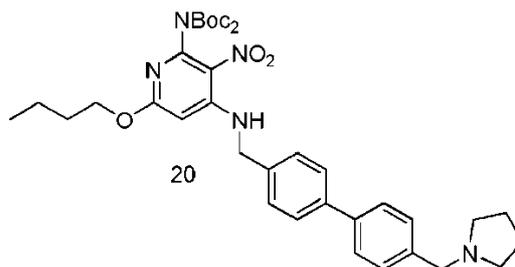
Se sintetizó según el procedimiento para **E** usando **18**.

F: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,70-7,84 (m, 4H), 7,46-7,59 (m, 4H), 6,17 (s, 1H), 5,55 (s, 2H), 4,45 (s, 2H), 4,16 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,53 (m, 2H), 3,27 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,71 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, J = 7 Hz). CL-EM-ESI⁺: calc. para C₂₉H₃₄N₅O₃: 500,6 (M+H⁺); hallado: 500,1 (M+H).\



Se sintetizó según el procedimiento para **17** usando 1-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)encil)pirrolidina.

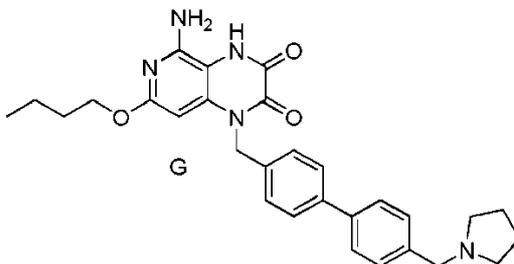
19: RMN ¹H: 300 MHz, (CD₃OD) δ: 7,76-7,79 (m, 4H), 7,56-7,63 (m, 4H), 4,43 (s, 2H), 4,18 (s, 2H), 3,54 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 2,04 (m, 2H). CL-EM-ESI⁺: calc. para C₁₈H₂₃N₂: 267,4 (M+H⁺); hallado: 267,1 (M+H).



Se sintetizó según el procedimiento para **14** usando **19**.

20: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,37-7,61 (m, 8H), 5,99 (s, 1H), 4,49 (d, 2H, J = 5 Hz), 4,27 (m, 2H), 3,76 (s, 2H), 2,66 (m, 4H), 1,87 (m, 4H), 1,72 (m, 2H), 1,46 (m, 20H), 0,94 (t, 3H, J = 7 Hz).

CL-EM-ESI⁺: calc. para C₃₇H₅₀N₅O₇: 676,8 (M+H⁺); hallado: 676,1 (M+H).



5 Se sintetizó según el procedimiento para E usando 18.

G: RMN ¹H: 300 MHz, (CDCl₃) δ: 7,74 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,68 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,61 (d, 2H, J = 8 Hz), 7,46 (d, 2H, J = 8 Hz), 6,16 (s, 1H), 5,54 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 4,16 (t, 2H, J = 7 Hz), 3,52 (m, 2H), 3,24 (m, 2H), 2,20 (m, 2H), 2,04 (m, 2H), 1,69 (m, 2H), 1,42 (m, 2H), 0,91 (t, 3H, J = 7 Hz).

CL-EM-ESI⁺: calc. para C₂₉H₃₄N₅O₃: 500,6 (M+H⁺); hallado: 500,1 (M+H).

10

Ejemplos biológicos

Protocolo de ensayo de CMSP

15 Se realizaron ensayos para determinar la estimulación de citocinas a las 24 horas de célula mononuclear de sangre periférica (CMSP) usando los compuestos de la presente invención. Los ensayos se realizaron por duplicado, con curvas de dilución semilogarítmicas de 8 puntos. Los compuestos de la presente invención se diluyeron de solución 10 mM de DMSO. Se ensayan los sobrenadantes de células directamente para IFN α y dilución 1:10 para TNF α . Los ensayos se realizaron de un modo similar a como se describe en Bioorg. Med. Chem. Lett. 16, 4559, (2006).

20 Específicamente, se descongelaron CMSP crioconservadas y se sembraron en placas de 96 pocillos con 750.000 células/pocillo en 190 μ l/pocillo de medio celular. Entonces, las CMSP se incubaron durante 1 hora a 37 °C a 5 % de CO₂. Entonces, los compuestos de la presente invención se añadieron a 10 μ l de medio celular en la valoración por dilución semilogarítmica de 8 puntos. Las placas se incubaron a 37 °C y 5 % de CO₂ durante 24 horas y luego se centrifugaron a 1200 rpm durante 10 min, que fue seguido de recoger el sobrenadante y guardarlo a -80 °C.

25 Se ensayó la secreción de citocinas con los kits Luminex y Upstate multi-plex, usando un instrumento de análisis Luminex. El valor de CEm_{áx} de IFN para un compuesto fue la concentración a la que el compuesto estimuló la máxima producción de IFN- α como se determinó usando el método de ensayo anterior.

La Tabla 1 muestra los valores de MEC para los Compuestos A-G de la presente invención.

30

Tabla 1

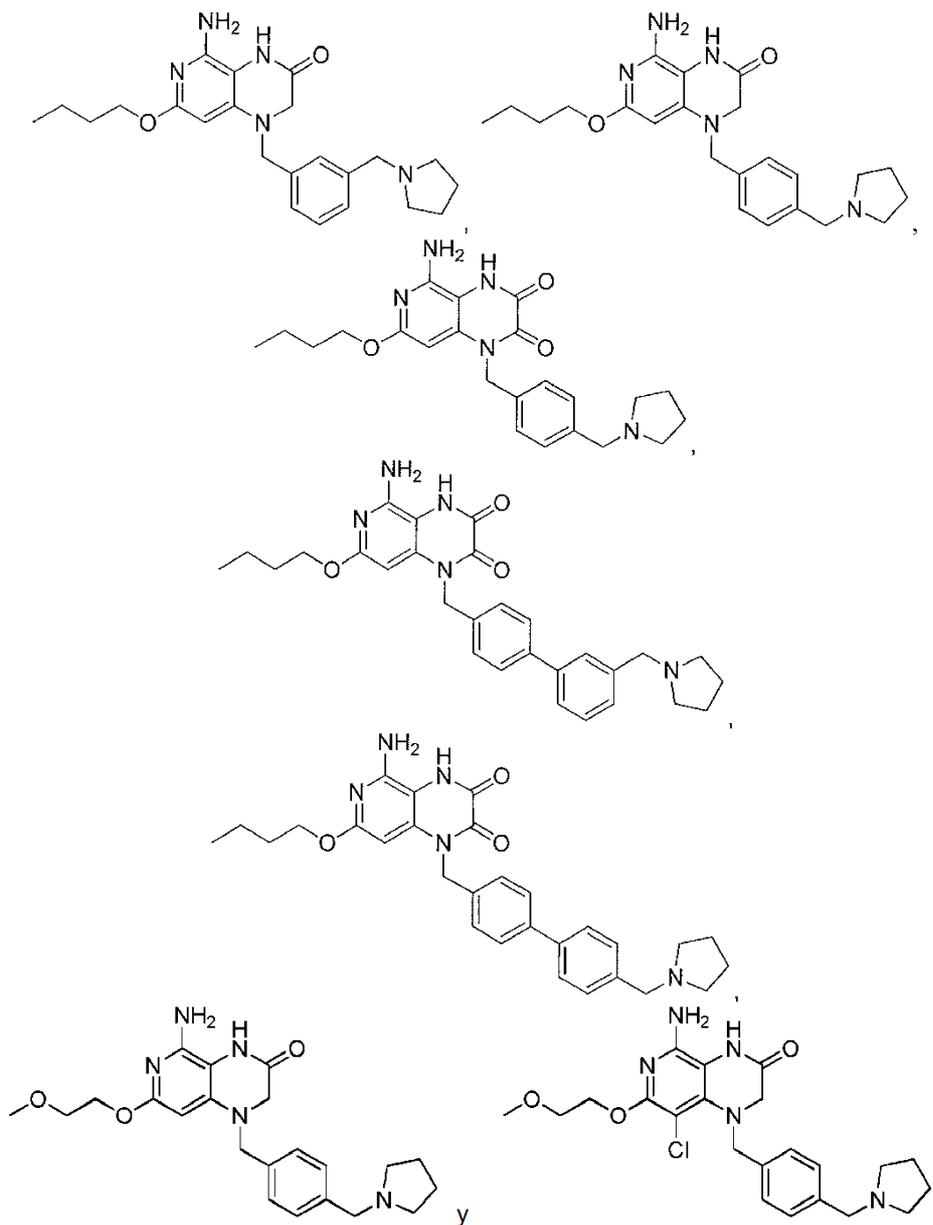
Ejemplo	MEC
A	d
B	c
C	a
D	e
E	b
F	c
G	c

MEC = concentración mínima para la inducción de IFN-alfa ≥ 3 veces por encima del ruido de fondo
a: ≤ 1 nM
b: 1 nM - 9 nM
c: 10 nM - 99 nM
d: 100 nM - 1000 nM
e: ≥ 1000 nM

35 Pueden variar las respuestas farmacológicas específicas observadas según y dependiendo del compuesto activo particular seleccionado o si están presentes vehículos farmacéuticos, además del tipo de formulación y modo de administración empleado, y tales variaciones o diferencias esperadas en los resultados se contemplan según la práctica de la presente invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y uno o más vehículos o excipientes farmacéuticamente aceptables.

3. La composición farmacéutica de la reivindicación 2, que comprende además uno o más agentes terapéuticos adicionales.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de una infección viral.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 para su uso en un método de tratamiento o de prevención de melanoma, carcinoma de pulmón no de células pequeñas, carcinoma hepatocelular, carcinoma de células basales, carcinoma de células renales, mieloma, rinitis alérgica, asma, EPOC, colitis ulcerosa, fibrosis hepática, VHB, VHC, VPH, VSR, SRAG, VIH o gripe.

6. El compuesto para su uso según la reivindicación 5, para su uso en un método de tratamiento o de prevención de VHB.