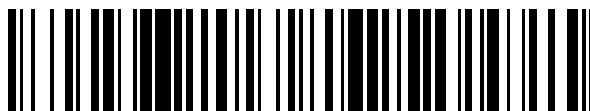


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 044**

51 Int. Cl.:

**A61N 5/10** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61K 31/704** (2006.01)

**C07K 7/06** (2006.01)

**C07K 14/415** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.02.2013 PCT/US2013/027200**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.08.2013 WO13126617**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.02.2013 E 13751205 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2817004**

54 Título: **Derivados de bouvardina y usos terapéuticos de los mismos**

30 Prioridad:

**22.02.2012 US 201261601981 P**

**18.09.2012 US 201261702706 P**

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

**16.05.2018**

73 Titular/es:

**THE REGENTS OF THE UNIVERSITY OF  
COLORADO, A BODY CORPORATE (50.0%)  
1800 Grant Street, 8th Floor  
Denver, CO 80203, US y  
SUVICA, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**SU, TIN, TIN;  
GLADSTONE, MARA, N.;  
ZHANG, GAN y  
SAMMAKIA, TAREK**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 668 044 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

Derivados de bouvardina y usos terapéuticos de los mismos

Antecedentes de la invención

5 El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo y en los EE. UU. Se estima que 1 de cada 4 muertes en EE. UU. se debe al cáncer. Las terapias actuales contra el cáncer se dirigen a todos los aspectos del crecimiento y la división de las células cancerosas, excepto la traducción del ARN en proteínas por el ribosoma. El aumento de la actividad de los ribosomas y la traducción de proteínas, sin embargo, es un sello distintivo de las células cancerosas y se requiere para la progresión de la enfermedad.

10 El ribosoma no es por lo general un objetivo para la terapia del cáncer. Si bien la actividad del ribosoma y la traducción de proteínas se pueden regular bloqueando la etapa de elongación de la traducción en el ribosoma usando "antirribosómico", estos antirribosomales se han omitido de las terapias contra el cáncer como resultado de dos fuertes sesgos de larga data. En primer lugar, se cree que los inhibidores de la traducción carecen de la especificidad necesaria para atacar las células cancerosas. En segundo lugar, se cree que los inhibidores de la traducción son demasiado tóxicos para ser utilizados como terapéuticos. Por ejemplo, Tobey et al. concluyó que bouvardina, un inhibidor de la traducción",... no parece poseer el tipo de propiedades normalmente asociadas con un agente quimioterapéutico útil" (Tobey et al., CANCER RESEARCH 38, 4415-4421, diciembre de 1978). Actualmente, solo hay un agente contra el cáncer aprobado por la FDA que se dirige al ribosoma (homoharringtonina, aprobado para la leucemia mieloide crónica el 26/10/2012). Ningún agente aprobado para el tratamiento de tumores sólidos se dirige al ribosoma.

20 Existe una necesidad en la técnica de desarrollar nuevas terapias contra el cáncer que se dirijan a la actividad del ribosoma y a la traducción de proteínas para el tratamiento del cáncer.

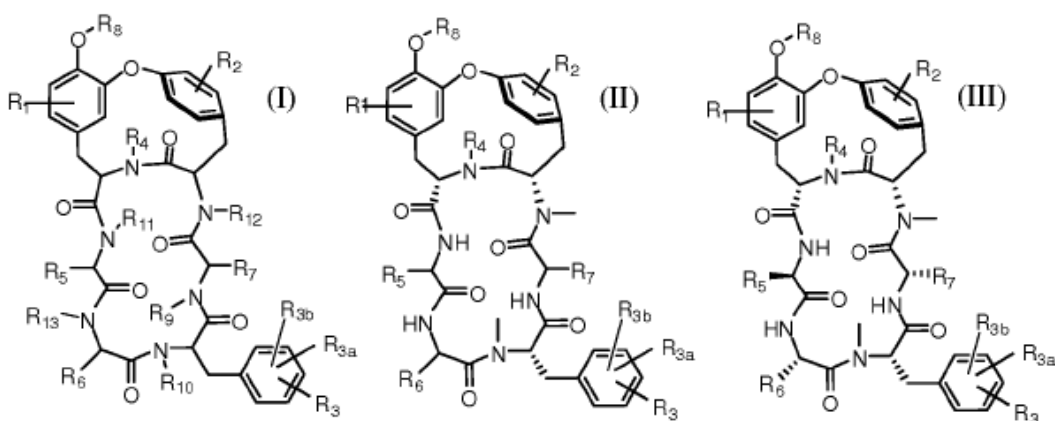
Yukio Hitotsuyanagi et al 'Per-N-methylated analogues of an antitumor bicyclic hexapeptide RA-VII' Bioorganic & Medicinal Chemistry, 19, 7 (2011) 2458-2463, describe análogos de desoxibouvardina y su citotoxicidad contra la leucemia P388 en ratones.

Fannon: 'bouvardine Analogues' 1 de enero de 1986, obtenido de internet:

25 URL:[http://arizona.openrepository.com/arizona/bitstream/10150/291590/1/azu\\_td\\_1327918\\_sip1\\_m.pdf](http://arizona.openrepository.com/arizona/bitstream/10150/291590/1/azu_td_1327918_sip1_m.pdf), describe la preparación de análogos de bouvardina y su relación con los mecanismos de acción antitumoral.

Resumen de la invención

30 La presente invención se refiere a un compuesto según la fórmula I-III, los mismos compuestos para uso en el tratamiento de trastornos que incluyen cáncer, y composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto según la fórmula I-III,



En la que:

R<sub>1</sub> se selecciona de un grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heteroalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, amino y ciano;

35 R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, heteroalquilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, amino y ciano;

R<sub>4</sub> es hidrógeno;

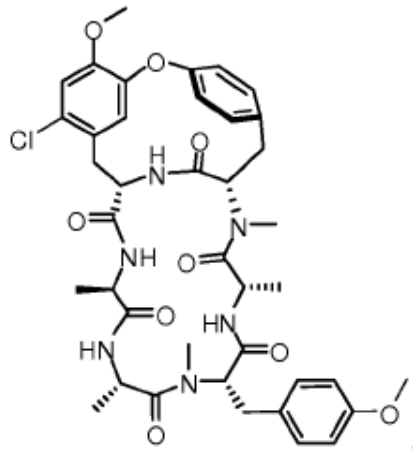
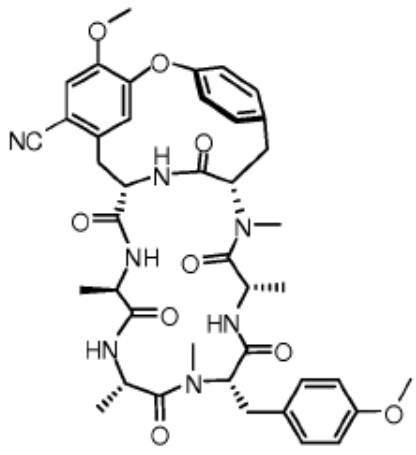
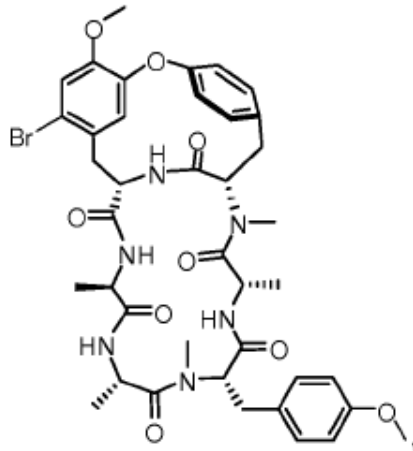
R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno metilo;

R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub> o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunos aspectos, se proporciona un compuesto según la fórmula I-III, en la que R<sub>3a</sub> es hidrógeno; R<sub>3b</sub> es parametoxilo;

En algunos aspectos, se proporciona un compuesto según la fórmula I-III, en la que R<sub>8</sub> se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y alquilamino, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunos aspectos, el compuesto se selecciona de los siguientes:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 En algunos aspectos, los compuestos de la presente invención son inhibidores de la traducción de proteínas. En un aspecto, los trastornos comprenden cáncer. En otro aspecto, los trastornos comprenden un trastorno inmune. En otro aspecto más, los trastornos comprenden diabetes. En otro aspecto más, los trastornos comprenden un trastorno neurológico. Los trastornos pueden estar asociados con la acumulación y producción anormal de proteínas.

En algunos aspectos, la invención proporciona compuestos según las fórmulas I-III para su uso en la inhibición de la actividad de un ribosoma. Los compuestos son útiles para tratar trastornos que incluyen cáncer en un sujeto, por ejemplo, sin limitación, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de la sangre, cáncer linfático, cáncer del sistema

nervioso central, trastorno inmunológico, diabetes y un trastorno neurológico asociado a acumulación de proteínas anormales.

5 En algunos aspectos, la invención proporciona compuestos según las fórmulas I-III en combinación con un segundo agente terapéutico para uso en el tratamiento del cáncer en un mamífero. En algunas realizaciones, el compuesto inhibe la traducción de proteínas. En algunas realizaciones, el segundo agente terapéutico comprende una composición quimioterapéutica. En algunas realizaciones adicionales, la composición quimioterapéutica comprende un taxano, un fármaco de quimioterapia basado en platino, doxorubicina o un derivado de doxorubicina o una combinación de los mismos.

10 En algunos aspectos, la invención proporciona compuestos según las fórmulas I-III para su uso en el tratamiento de un trastorno en el que el compuesto se administra a una concentración de 0.01 a 10 mg/kg.

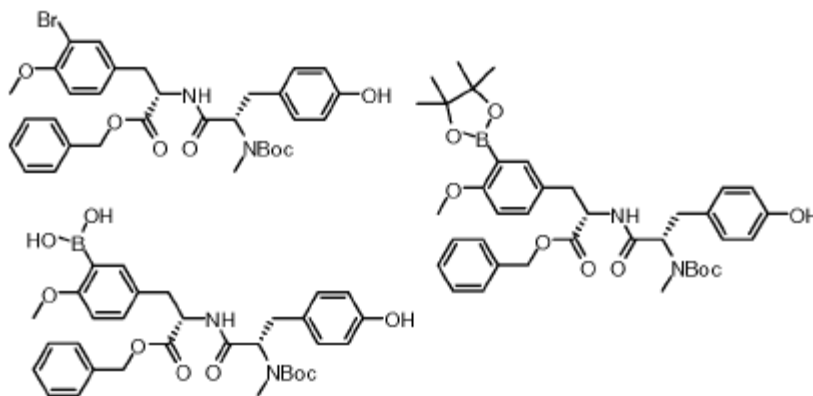
En algunos aspectos, la invención proporciona compuestos según las fórmulas I-III en combinación con radioterapia para uso en el tratamiento del cáncer en un sujeto. En algunas realizaciones, el compuesto inhibe la traducción de proteínas. Si se desea, la radioterapia se administra en una dosis de 20 Gy a 80 Gy en total, fraccionada en dosis más pequeñas durante un ciclo de tratamiento que puede durar varias semanas.

15 En este documento se describen kits que comprenden un agente e instrucciones con respecto a la radioterapia para un paciente humano que necesita tratamiento por radiación. En algunas realizaciones, el agente se selecciona de compuestos según la fórmula I-III.

En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto según la fórmula I-III, en mezcla con al menos un vehículo o diluyentes farmacéuticamente aceptables.

20 En una realización, la composición farmacéutica comprende además una composición quimioterapéutica, preferiblemente, la composición quimioterapéutica comprende un taxano, un fármaco de quimioterapia basado en platino, doxorubicina o un derivado de doxorubicina.

En este documento se describen compuestos y su uso en el tratamiento del cáncer en el que los compuestos se seleccionan de los siguientes:



25 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Breve descripción de los dibujos

30 Las características novedosas de la invención se establecen con particularidad en las reivindicaciones adjuntas. Se obtendrá una mejor comprensión de las características y ventajas de la presente invención haciendo referencia a la siguiente descripción detallada que expone realizaciones ilustrativas, en las que se utilizan los principios de la invención, y los dibujos adjuntos de los cuales:

La figura 1 muestra los objetivos actuales para las terapias contra el cáncer (puntas de flecha). Las terapias actuales se enfocan en las etapas desde la señalización del factor de crecimiento hasta la división celular, con la excepción del ribosoma.

35 La figura 2 muestra una razón fundamental de por qué la inhibición de la síntesis de proteínas mejora la radioterapia. La radiación mata las células y reduce los tumores, pero los sobrevivientes pueden proliferar para volver a poblar el tumor.

La figura 3 representa la síntesis del compuesto 1.

- La figura 4 representa la síntesis del compuesto 3.
- La figura 5 representa la síntesis del compuesto N-29-H RA-VII.
- La figura 6 representa la síntesis del compuesto meta Br-N-29-H RA-VII.
- La figura 7 representa la síntesis del compuesto meta Cl-N-29-H RA-VII.
- 5 La figura 8 representa la síntesis del compuesto meta CN-N-29-H RA-VII.
- La figura 9 representa la síntesis del compuesto N-29-H tyr-F-RA-VII.
- La figura 10 representa el resultado del ensayo de crecimiento celular de algunos compuestos en las figuras 4-6 como agente único en células de glioma U87MG a concentraciones 10  $\mu$ M y 100  $\mu$ M. El original es bouvardina.
- 10 La figura 11 representa el resultado del ensayo de crecimiento celular de algunos compuestos en las figuras 4-6 como agente único en células de glioma T98G a concentraciones 10  $\mu$ M y 100  $\mu$ M. El original es bouvardina
- La figura 12 representa que el meta Br-N-29-H RA-VII inhibe la traducción y el crecimiento de células de glioma T98G in vitro.
- La figura 13 representa los valores de IC<sub>50</sub> para derivados de bouvardina N-29-H RA-VII, meta Br-N-29-H RA-VII, meta CN-N-29-H RA-VII, meta Cl-N-29-H RA-VII y N-29-H tyr-F-RA-VII en líneas celulares de cáncer humano.
- 15 Las figuras 14A-14G muestran que meta-Br-N-29-H RA-VII y meta Cl-N-29-H RA-VII muestran eficacia después de haber estado expuestos a células durante varios periodos de tiempo.
- La figura 15 representa la razón de sinergia entre los análogos de bouvardina (y compuestos relacionados) y los agentes dirigidos. Se puede esperar que la inhibición de las vías que hacen una contribución independiente al crecimiento proporcione sinergia. Debido a que P13K/TOR contribuye al crecimiento además de la traducción, también se puede esperar que los inhibidores de P13K/TOR actúen con sinergia con los análogos de bouvardina (y los compuestos relacionados).
- 20 La figura 16 muestra que IC<sub>50</sub> para bouvardina disminuye a medida que los fibroblastos primarios humanos se transforman con más y más oncogenes.
- La figura 17 muestra meta Br-N-29-H RA-VII y PLX4032, un inhibidor de BRAF, actúan en sinergia sobre células de melanoma metastásico HS294T. La línea punteada indica la supervivencia de la fracción esperada si los meta Br-N-29-H RA-VII y PLX4032 actúan de manera aditiva. El efecto observado de la combinación es menor, lo que indica sinergia. Esto representa un subconjunto de un conjunto de datos más grande que incluye el resultado de una amplia gama de dosis de fármacos. El conjunto de datos completo está en las figuras 18 y 19.
- 25 La figura 18 muestra meta Br-N-29-H RA-VII y PLX4032, un inhibidor de BRAF, actúan en sinergia sobre células de melanoma metastásico HS294T. El gráfico muestra el índice de combinación (CI), que es una medida de cómo interactúan dos agentes. Un CI de menos de 1 indica sinergia, que se observa para una amplia gama de concentraciones de fármaco.
- 30 La figura 19 muestra la fracción de células muertas o inhibidas del crecimiento a las mismas concentraciones de fármaco usadas en el gráfico de CI (figura 18). Esto ilustra que a dosis que muestran sinergia, se destruyen o se inhiben su crecimiento fracciones significativas de células.
- 35 La figura 20 representa que meta Br-N-29-H RA-VII y radiación ionizante actúan en sinergia en células de melanoma HS294T. Los valores de CI se muestran para un intervalo de dosis de fármacos y radiación. CI <1 indica sinergia.
- La figura 21 representa que meta Br-N-29-H RA-VII actúa en sinergia con el inhibidor de BRAF PLX4032 en ensayos clonogénicos.
- 40 La figura 22 muestra que meta Br-N-29-H RA-VII actúa en sinergia con los inhibidores de BRAF, MEK y P13K/TOR.
- La figura 23-24 muestra el informe de LCMS de meta Cl-N-29-H RA-VII.
- La figura 25 muestra el informe de SFC (cromatografía de fluidos supercríticos) -MS de meta Cl-N-29-H RA-VII.
- La figura 26 muestra el espectro de <sup>1</sup>H RMN de meta Cl-N-29-H RA-VII.
- La figura 27 muestra el espectro de masas de meta Cl-N-29-H RA-VII.

La figura 28-30 muestra el informe de LCMS de meta CN-N-29-H RA-VII.

La figura 31 muestra el espectro de <sup>1</sup>H RMN de meta CN-N-29-H RA-VII.

La figura 32 muestra el informe de SFC-MS de meta CN-N-29-H RA-VII.

La figura 33 muestra el espectro de masas de meta CN-N-29-H RA-VII.

5 Las figuras 34-36 muestran el informe de LCMS de N-29-H tyr-F-RA-VII.

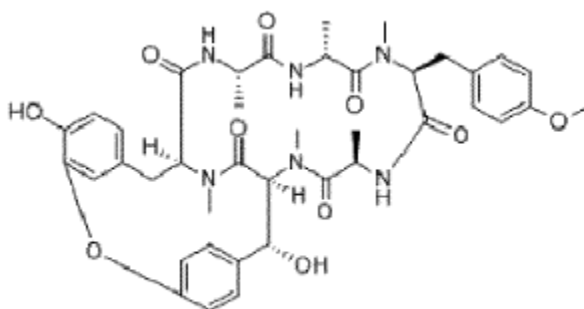
La figura 37 muestra el espectro de <sup>1</sup>H RMN de N-29-H tyr-F-RA-VII.

La figura 38 muestra el informe de SFC-MS de N-29-H tyr-F-RA-VII.

La figura 39 muestra el espectro de masas de N-29-H tyr-F-RA-VII.

#### Descripción detallada de la invención

- 10 La presente invención se dirige a análogos de bouvardina y compuestos relacionados para uso en el tratamiento de trastornos que incluyen cáncer. En este documento se proporcionan análogos de bouvardina y compuestos relacionados, composiciones farmacéuticas y compuestos para uso en el tratamiento de trastornos que incluyen cáncer. Sin estar limitados por la teoría, algunos de los compuestos de la presente invención pueden actuar como inhibidores de la traducción de proteínas, que se pueden usar como un área diana para el tratamiento de trastornos que incluyen
- 15 cáncer. Los compuestos de la presente invención se pueden usar solos o combinarse eficazmente con tratamientos convencionales para tratar trastornos que incluyen cáncer. El uso de inhibidores de la traducción de proteínas para el tratamiento de trastornos que incluyen cáncer se ha descrito en PCT/US11/63192.



**Esquema 2. Bouvardin**

#### Consideraciones Generales

- 20 A menos que se indique lo contrario, las estructuras representadas en este documento también pretenden incluir compuestos que difieren por la presencia de uno o más átomos isotópicamente enriquecidos. Por ejemplo, los compuestos que tienen las presentes estructuras, excepto el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio, tritio o el reemplazo de un carbono por carbono enriquecido en <sup>13</sup>C o <sup>14</sup>C, están dentro del alcance de esta invención. Los compuestos de la presente invención también pueden contener porciones no naturales de isótopos atómicos en uno o
- 25 más de los átomos que constituyen tales compuestos. Por ejemplo, los compuestos pueden estar radiomarcados con isótopos radiactivos, tales como, por ejemplo, tritio, yodo-125 y carbono-14. Todas las variaciones isotópicas de los compuestos de la presente invención ya sean radiactivas o no, están abarcados dentro del alcance de la presente invención.

- 30 Cuando un carbono tiene cuatro grupos diferentes unidos a él, el carbono es estereogénico. Si no se especifica la estereoquímica de un carbono estereogénico, la estereoquímica debe incluir ambos estereoisómeros. Por lo tanto, si una estructura química tiene dos centros estereogénicos y no se especifican ambos centros estereogénicos, la estructura pretende abarcar los cuatro posibles estereoisómeros siempre que no haya simetría de C<sub>2</sub> dentro de la estructura.

- 35 Cuando los grupos sustituyentes se especifican por sus fórmulas químicas convencionales, escritas de izquierda a derecha, abarcan igualmente los sustituyentes químicamente idénticos que resultarían de escribir la estructura de derecha a izquierda, por ejemplo, -CH<sub>2</sub>O- es equivalente a -OCH<sub>2</sub>-.

Cuando los intervalos se usan en este documento para propiedades físicas, tales como peso molecular, o propiedades químicas, tales como fórmulas químicas, todas las combinaciones y subcombinaciones de intervalos y realizaciones

específicas en ellas están destinadas a ser incluidas. El término "aproximadamente" cuando se refiere a un número o intervalo numérico significa que el número o intervalo numérico referido es una aproximación dentro de la variabilidad experimental (o dentro del error experimental estadístico), y de este modo el número o intervalo numérico puede variar, por ejemplo, entre el 1% y el 15% del número indicado o intervalo numérico.

## 5 Definiciones

La siguiente abreviatura y términos tienen los significados indicados en todas partes.

El término "alquilo" como se usa en este documento significa una cadena hidrocarburo saturada ramificada o no ramificada. "Alquilo C<sub>1-8</sub>" tiene el mismo significado, pero solo tiene 1-8 carbonos saturados. Los ejemplos de alquilo C<sub>1-8</sub> incluyen, pero no se limitan a, metilo, etilo, propilo, i-propilo, n-butilo, i-butilo, t-butilo, pentilo, i-pentilo, neopentilo y similares.

El término "cicloalquilo" como se usa en este documento significa un anillo carbocíclico saturado. "Cicloalquilo C<sub>3-8</sub>" significa un sistema de anillo carbocíclico de 3 miembros a 8 miembros. Los números 3 y 8 indican el tamaño del sistema de anillos. El cicloalquilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un grupo seleccionado de los siguientes: alquilo, halógeno, hidroxilo y amino.

El término "halógeno" significa F, Cl, Br o I.

El término "radical alquilo" significa el producto resultante después de eliminar un radical hidrógeno de un alcano saturado.

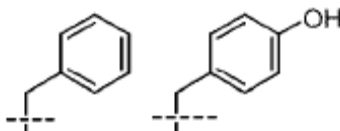
El término "haloalquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un halógeno. El "haloalquilo C<sub>1-8</sub>" tiene el mismo significado, pero solo tiene de 1-8 carbonos saturados totales. El punto de unión del haloalquilo es a través de un átomo de carbono. Los ejemplos representativos de haloalquilo C<sub>1-8</sub> incluyen, pero no se limitan a, CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub> y similares.

El término "arilo" significa una unidad estructural carbocíclico aromático tal como fenilo y naftilo.

El término "heteroarilo" significa un anillo heterocíclico aromático de 5 a 10 miembros y que tiene al menos un heteroátomo seleccionado de nitrógeno, oxígeno y azufre, y que contiene al menos 1 átomo de carbono, que incluye sistemas de anillos tanto mono como bicíclicos. Los heteroarilos representativos son piridilo, furilo, benzofuranilo, tiofenilo, benzotiofenilo, quinolinilo, pirrolilo, indolilo, oxazolilo, benzoxazolilo, imidazolilo, bencimidazolilo, tiazolilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, cinolinilo, ftalazinilo y quinazolinilo.

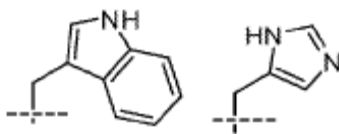
El término "ácido alquilcarboxílico" significa un radical alquilo como se definió anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza con un grupo ácido carboxílico (COOH). El punto de unión del ácido alquilcarboxílico es a través de un átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>COOH, -CH<sub>2</sub>CH(COOH)CH<sub>3</sub>, y similares.

El término "alquilarilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un anillo de arilo. El anillo de arilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, heteroalquilo, amino, alquilamino y halógeno. El punto de unión de alquilarilo es a través de un átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a lo siguiente (la línea de puntos representa el punto de unión):

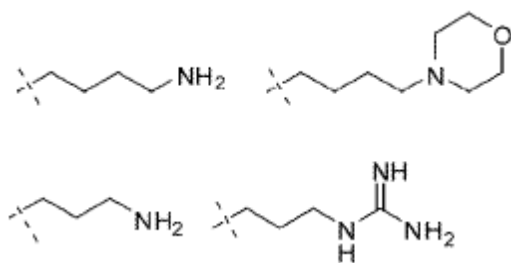


El término "alquilheteroarilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente, en el que al menos un átomo de hidrógeno se reemplaza por un anillo heteroarilo. El anillo de heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con al menos un sustituyente seleccionado entre nitro, ciano, hidroxilo, alquilo, heteroalquilo, amino, alquilamino y halógeno. El punto de unión del alquilheteroarilo es a través de un átomo de carbono. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:





El término "heteroalquilo" significa un radical alquilo como se definió anteriormente en el que un átomo de carbono se reemplaza con un sustituyente independiente seleccionado del grupo que consiste en  $-OR^a$ ,  $-NR^bR^c$  y  $-S(O)_nR^d$ , en la que n es un número entero de 0-2 y en el entendimiento de que el punto de unión del heteroalquilo es a través de un átomo de carbono.  $R^a$  se selecciona de hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo o cicloalquilalquilo;  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo; y cuando n es 0,  $R^d$  se selecciona hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, y cuando n es 1 o 2,  $R^d$  es alquilo, cicloalquilo, amino o acilamino. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, 2-hidroxietilo, tiometilo, metiltioetilo, 3-hidroxiopropilo, 2-hidroxi-1-hidroximetiletilo, 2,3-dihidroxiopropilo, 1-hidroximetiletilo, 3-hidroxibutilo, 2,3-dihidroxibutilo, 2-hidroxi-1-metilpropilo, 2-aminoetilo, 3-aminopropilo, 2-metilsulfoniletilo, aminosulfonilmetilo, aminosulfoniletilo, aminosulfonilpropilo, metilaminosulfonilmetilo, metilaminosulfoniletilo, metilaminosulfonilpropilo,



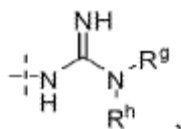
y similares.

El término "alquilamino" significa un radical alquilo como se definió anteriormente en el que un átomo de carbono se reemplaza por  $-NR^bR^c$ , en el que  $R^b$  y  $R^c$  se seleccionan independientemente de hidrógeno, acilo, alquilo, cicloalquilo con el entendimiento de que el punto de unión de alquilamino es a través de un átomo de carbono.

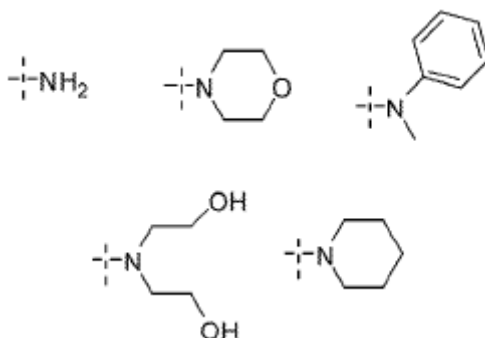
El término "aminoacilo" significa un grupo de fórmula  $-NReC(=O)R^f$ , en la que  $R^e$  y  $R^f$  se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo o heteroarilo.

El término "acilamino" significa un grupo de fórmula  $C(=O)NR^eR^f$  en el que  $R^e$  y  $R^f$  se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo o heteroarilo.

El término "amino" significa  $-NR^gR^h$  o



en la que  $R^g$  y  $R^h$  se seleccionan independientemente de H, alquilo, heteroalquilo, alcohol, arilo o heteroarilo.  $R^g$  y  $R^h$  pueden opcionalmente unir para formar un heterociclo. El punto de unión de amino es a través del átomo de nitrógeno. Los ejemplos representativos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes:



El término "acilo" significa un grupo funcional  $C(=O)R^1$ , en el que  $R^1$  se selecciona entre alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo y heteroarilo.

5 El término "ciano" como se usa en este documento se refiere a un carbono unido a un nitrógeno por un triple enlace, esto es,  $C\equiv N$ . El término "nitro" como se usa en este documento se refiere a un sustituyente de  $NO_2$ .

10 Las entidades químicas incluyen compuestos de la fórmula I, fórmula II o familia de fórmula III, y todas las formas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos enumerados en este documento incluyen sales, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables. En ciertas realizaciones, los compuestos descritos en este documento están en forma de sales farmacéuticamente aceptables. Por consiguiente, los términos "entidad química" y "entidades químicas" también abarcan sales, quelatos, complejos no covalentes, profármacos y mezclas farmacéuticamente aceptables.

15 "Portador farmacéuticamente aceptable" o "excipiente farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes retardantes de la absorción e isotónicos y similares. El uso de tales medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Los ingredientes activos suplementarios también se pueden incorporar en las composiciones.

20 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos descritos en este documento y que no son indeseables biológicamente o de otro modo. En muchos casos, los compuestos descritos en este documento son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino o carboxilo o grupos similares a los mismos. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares. Las sales de adición de bases farmacéuticamente aceptables se pueden formar con bases inorgánicas y orgánicas. Las bases inorgánicas a partir de las cuales se pueden derivar sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio, hierro, zinc, cobre, manganeso, aluminio y similares. Las bases orgánicas de las que se pueden derivar las sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas de origen natural, aminas cíclicas, resinas de intercambio iónico básicas, y similares, específicamente tales como isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina. En algunas realizaciones, la sal de adición de base farmacéuticamente aceptable se elige entre las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio.

35 "Solvato" se refiere a un compuesto (por ejemplo, un compuesto seleccionado de la fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en asociación física con una o más moléculas de un solvente farmacéuticamente aceptable. Se entenderá que "un compuesto de fórmula I" abarca el compuesto de fórmula I y solvatos del compuesto, así como mezclas de los mismos.

40 Un "efecto terapéutico", como se usa ese término en este documento, abarca un beneficio terapéutico y/o un beneficio profiláctico. Un efecto profiláctico incluye retrasar o eliminar la aparición de una enfermedad o afección, retrasar o eliminar la aparición de síntomas de una enfermedad o afección, ralentizar, detener o revertir la progresión de una enfermedad o afección, o cualquier combinación de los mismos.

45 "Cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto seleccionado de la fórmula I, fórmula II o familia de fórmula III, que es suficiente para efectuar una determinada acción, tal como el tratamiento, como se define a continuación, cuando se administra a un mamífero que necesita dicho tratamiento;

5 modular la actividad catalítica del ribosoma, tal como cuando se administra a un entorno en el que se desea la modulación de la actividad catalítica de un ribosoma; o interrumpir la función de un ribosoma, tal como cuando se administra a un entorno en el que se desea alterar la función de un ribosoma. La cantidad terapéuticamente eficaz variará dependiendo del sujeto y la enfermedad que se va a tratar, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el compuesto particular seleccionado de la fórmula I, la fórmula II o la familia de fórmula III, el régimen de dosificación que se va a seguir, el momento de la administración, la forma de administración y similares, todo lo cual puede ser determinado fácilmente por un experto en el arte.

10 Los compuestos de fórmula I, fórmula II o familia de fórmula III también incluyen formas cristalinas y amorfas de esos compuestos, que incluyen, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluidos anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas. de los compuestos, así como mezclas de los mismos. "Forma cristalina", "polimorfo" y "forma nueva" se pueden usar indistintamente en este documento, y se pretende que incluyan todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, incluyendo, por ejemplo, polimorfos, pseudopolimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos no solvatados (incluyendo anhidratos), polimorfos conformacionales y formas amorfas, así como mezclas de los mismos, a menos que se haga referencia a una forma amorfa o cristalina particular.

15 Además, si se obtiene un compuesto como una sal de adición de ácido, la base libre se puede obtener alcalinizando una solución de la sal de ácido. Por el contrario, si el producto es una base libre, se puede producir una sal de adición, particularmente una sal de adición farmacéuticamente aceptable, disolviendo la base libre en un solvente orgánico apropiado y tratando la solución con un ácido, según procedimientos convencionales para preparar sales de adición de ácido de compuestos base. Los expertos en el arte reconocerán diversas metodologías sintéticas que se pueden usar para preparar sales de adición farmacéuticamente aceptables no tóxicas.

20 Como se indicó anteriormente, los profármacos también caen dentro del alcance de entidades químicas, por ejemplo, derivados de éster o amida de los compuestos seleccionados de fórmula I, fórmula II o fórmula III. El término "profármaco" incluye cualquier compuesto que se convierta en un compuesto de fórmula I o fórmula II cuando se administre a un paciente, por ejemplo, tras el procesamiento metabólico del profármaco. Los ejemplos de profármacos incluyen, pero no se limitan a, acetato, formiato, benzoato y derivados similares de grupos funcionales (tales como grupos alcohol o amina) en los compuestos seleccionados de la fórmula I, fórmula II o familia de fórmula III.

25 El término "quelato" se refiere a la entidad química formada por la coordinación de un compuesto con un ion metálico en dos (o más) puntos.

30 El término "complejo no covalente" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un compuesto y otra molécula en la que no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la formación de complejos puede ocurrir a través de interacciones de van der Waals, enlaces de hidrógeno e interacciones electrostáticas (también llamadas enlaces iónicos).

35 El término "agente activo" se usa para indicar una entidad química que tiene actividad biológica. En ciertas realizaciones, un "agente activo" es un compuesto que tiene utilidad farmacéutica.

El término "sujeto" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo, un ser humano que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los procedimientos descritos en este documento pueden ser útiles tanto en terapia humana como en aplicaciones veterinarias. En algunas realizaciones, el paciente es un mamífero, y en algunas realizaciones, el paciente es humano.

40 El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, que incluye:

prevenir la enfermedad, es decir, causar que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;

inhibir la enfermedad; ralentizar o detener el desarrollo de síntomas clínicos; y/o

aliviar la enfermedad, es decir, provocar la regresión de los síntomas clínicos.

45 El término "inhibición selectiva" o "inhibir selectivamente" como se refiere a un agente biológicamente activo se refiere a la capacidad del agente para reducir preferencialmente la actividad de señalización diana en comparación con la actividad de señalización fuera del objetivo, a través de interacción directa o interactiva con la diana.

#### Compuestos y preparación

50 bouvardina pertenece a una clase de hexapéptido bicíclico antitumoral. Muchos miembros han sido aislados y sus actividades biológicas han sido estudiadas (véase Ji-Ean Lee Yukio Hitotsuyanagi, Ik-Hwi Kim, Tomoyo Hasuda and Koichi Takeya, *Biorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2008, 18, 808-811; Yukio Hitotsuyanagi, Tomoyo Hasuda, Takayuki Aihara, Hirishi Ishikawa, Kentaro Yamaguchi, Hideji Itikawa and Koichi Takeya, *Journal of Organic Chemistry*

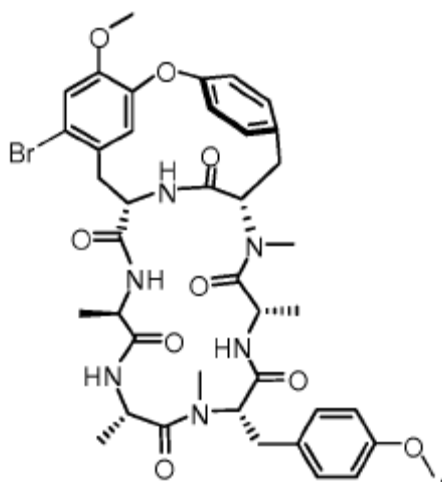
2004, 69, 1481 - 1486; Dale L. Boger and Jiacheng Zhou, J. Am. Chem. Soc. 1995, 117, 7364 - 7368; Dale L. Boger and Jiacheng Zhou, Bioorganic & Medicinal Chemistry 1996, 4, 1597 - 1603).

5 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto según la fórmula I, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se definen en el resumen de la invención. En otras realizaciones proporcionadas a continuación, los sustituyentes presentes en cada realización que no están definidos explícitamente dentro del alcance de la realización retienen la definición más amplia definida en el resumen de la invención.

En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto según la fórmula II, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se definen en el resumen de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto según la fórmula III, en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub>, R<sub>3b</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> se definen en el resumen de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

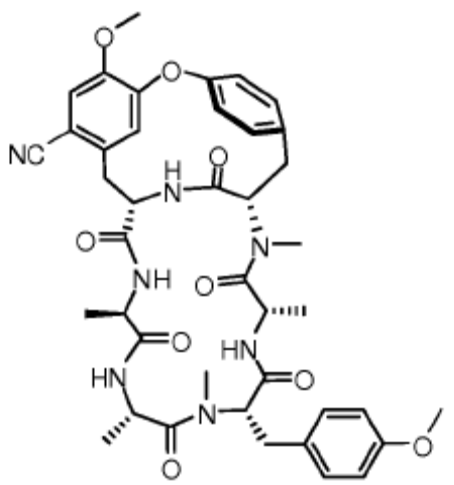
En un aspecto de la presente invención, se proporciona un compuesto meta Br-N-29-H RA-VII con la siguiente estructura:



15

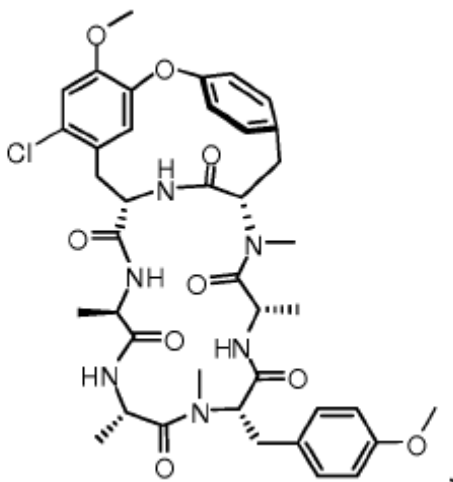
o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Una realización de la presente descripción proporciona un compuesto meta CN-N-29-H RA-VII con la siguiente estructura:



20 o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otra realización de la presente descripción proporciona un compuesto meta Cl-N-29-H RA-VII con la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

5 Las entidades químicas descritas en este documento como "derivados de bouvardina" y compuestos relacionados se pueden sintetizar usando técnicas muy conocidas en la técnica. Las reacciones ilustradas en las figuras 3-9 son meramente ilustrativas de algunos procedimientos mediante los cuales se puede sintetizar el compuesto de la presente invención. Varias modificaciones a estas reacciones que incluyen, pero no se limitan a, cambiar las secuencias de  
 10 reacción, cambiar las condiciones de reacción (temperatura, presión, catalizador y ligando) y usar un grupo protector diferente, están dentro del conocimiento de los expertos en el arte.

A diferencia de la síntesis de bouvardina, que tardó aproximadamente 30 etapas en completarse (véase Dale L. Boger, Michael A. Patane, Jiacheng Zbou J. Am. Chem. Soc., 1994, 116 (19), pp. 8544-8556), se describen en este documento síntesis eficaces de una variedad de análogos de bouvardina (véanse las figuras 3-9 para una ruta de ejemplo). Mientras que las figuras 3-9 a menudo representan compuestos específicos o condiciones de reacción para sus síntesis,  
 15 las condiciones y la estructura son de ejemplo y se pueden adaptar fácilmente a otros reactivos y análogos. Las condiciones alternativas para lograr la misma transformación también son bien conocidas. Las condiciones y las secuencias de reacción enumeradas en las figuras 3-9 no significan limitar el alcance de la invención como se establece en las reivindicaciones.

A menos que se especifique lo contrario, las reacciones descritas en este documento tienen lugar a presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperatura de -10 °C a 200 °C. Además, salvo que se especifique lo contrario, los tiempos y condiciones de reacción están destinados a ser aproximados, por ejemplo, teniendo lugar a aproximadamente la presión atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -10°C a aproximadamente 110°C, durante un período de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas. Los términos  
 20 "solvente", "solvente orgánico" y "solvente inerte" significan cada uno un solvente inerte en las condiciones de la reacción que se describe junto con el mismo, incluyendo, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, N-metilpirrolidona ("NMP"), piridina y similares. A menos que se especifique lo contrario, los solventes usados en las reacciones descritas en este documento son solventes orgánicos inertes. A menos que se especifique lo contrario, para cada gramo del reactivo limitante, un cc (o mL) de solvente constituye un volumen equivalente.

El aislamiento y purificación de las entidades químicas e intermedios descritos en este documento se puede realizar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación apropiado tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina o cromatografía de capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Se pueden obtener ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento apropiados mediante referencia a los ejemplos en este documento a continuación. Sin embargo, también se  
 30 pueden usar otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes.

Cuando se desee, los isómeros (R)- y (S)- se pueden resolver mediante procedimientos conocidos para los expertos en el arte, por ejemplo mediante la formación de sales diastereoisoméricas o complejos que se pueden separar, por ejemplo, mediante cristalización; mediante la formación de derivados diastereoisoméricos que pueden separarse, por ejemplo, mediante cristalización, cromatografía líquida o de gas líquido; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo, oxidación o reducción enzimática, seguido de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o cromatografía líquido-gaseosa o líquida en un entorno quiral, por ejemplo  
 40

en un soporte quiral, tal como sílice con un ligando quiral unido o en presencia de un solvente quiral. Alternativamente, un enantiómero específico se puede sintetizar mediante síntesis asimétrica usando reactivos ópticamente activos, sustratos, catalizadores o solventes, o convirtiendo un enantiómero en el otro mediante transformación asimétrica.

5 Las entidades químicas se pueden sintetizar mediante una combinación apropiada de procedimientos sintéticos generalmente bien conocidos. Las técnicas útiles para sintetizar las entidades químicas son fácilmente evidentes y accesibles para los expertos en el arte relevante. Una mezcla racémica se puede colocar opcionalmente en una columna de cromatografía y separarse en enantiómeros (R)- y (S)-. Los compuestos descritos en este documento se pueden poner en contacto opcionalmente con un ácido farmacéuticamente aceptable para formar las sales de adición de ácido correspondientes.

10 La figura 3 representa la síntesis del compuesto 1. A partir de la tirosina, la bromación proporciona el monobromuro 1-2, que se protege adicionalmente en dos etapas para dar el éster 1-4. El oxígeno fenólico del compuesto 1-4 se metila en condiciones básicas para proporcionar metil éter 1-5, que luego se desprotege para dar la amina 1-6. La amina 1-6 se acopla con BOC-N-ME-TYR-OH en presencia de reactivos de acoplamiento, por ejemplo, EDCI y HOBt, para dar el dipéptido 1-7. La instalación del éster borónico se lleva a cabo mediante una reacción de acoplamiento cruzado catalizada por Pd para proporcionar el compuesto 1-8. La unidad estructural éster borónico se hidroliza, por ejemplo, usando acetato de amonio y NaIO<sub>4</sub>, para dar el ácido borónico 1-9, que luego se cicla para dar el compuesto 1.

20 La figura 4 representa la síntesis del compuesto 3, que es el segmento inferior de los análogos de bouvardina. El acoplamiento del compuesto 3-1 y alanina produce el dipéptido 3-2. Después de eliminar Boc del compuesto 3-2, la amina 3-3 resultante se acopla a alanina protegida con Boc para dar el tripéptido 3-4. La desprotección de 3-4 seguido de otro acoplamiento con la anilina protegida con Boc produce tetrapéptido 3.

25 La figura 5 representa la síntesis de un análogo de bouvardina, N-29-H RA-VII. Los compuestos 1 y 3 se desprotegen por separado para revelar una funcionalidad amino y carboxi para dar el compuesto 5 y 4 respectivamente, que están acoplados con HOPO (2-hidroxipiridina-N-óxido) y EDCI (1-etil-3-(3-dimetilaminopropilo)carbodiimida) para dar el compuesto 6. La desprotección del grupo protector de bencilo bajo hidrogenólisis seguida de eliminación del Boc en el compuesto 6 produce el aminoácido 8, cuya macrolactamización se consigue con DPPA (fosforazidato de difenilo).

La figura 6 representa la síntesis de meta Br-N-29-H RA-VII. El anillo de arilo más rico en electrones en N-29-H RA-VII es bromado selectivamente para dar el monobromuro meta Br-N-29-H RA-VII.

La figura 7 representa la síntesis de meta Cl-N-29-H RA-VII. El anillo de arilo más rico en electrones en N-29-H RA-VII se clora selectivamente para dar el monocloruro meta Cl-N-29-H RA-VII.

30 La figura 8 representa la síntesis de meta CN-N-29-H RA-VII. El derivado de bouvardina meta Br-N-29-H RA-VII se hace reaccionar con cianuro cuproso para dar meta CN-N-29-H RA-VII.

35 La figura 9 representa la síntesis de N-29-H tyr-F-RA-VII. El aminoácido Tyr X se acopla con (S)-metil-2-aminopropanoato para dar 3-2X. La desprotección ácida de 3-2X seguida de acoplamiento con ácido carboxílico 3-1 proporciona el compuesto 3X. El grupo éster del compuesto 3X se hidroliza con LiOH y el ácido resultante se acopla con la amina 5 para dar el compuesto 6X. La hidrogenólisis de 6X para escindir el grupo bencilo seguido de la desprotección ácida del grupo amina proporciona el compuesto 8X. La reacción de este compuesto con DPPA en DMF da N-29-H tyr-F-RA-VII.

#### Composiciones y kits farmacéuticos

40 Los compuestos de la presente invención se administran habitualmente en forma de composiciones farmacéuticas. Los otros agentes descritos en este documento también se administran en forma de composiciones farmacéuticas. Cuando los compuestos de la presente invención se usan en combinación con otros agentes, ambos componentes se pueden mezclar en una preparación o ambos componentes se pueden formular en preparaciones separadas para usarlos en combinación por separado o al mismo tiempo.

45 En algunos aspectos, esta invención proporciona, por lo tanto, composiciones farmacéuticas que contienen, como ingrediente activo, un compuesto de la presente invención o un complejo de coordinación y/o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un segundo agente o una sal y/o complejo de coordinación farmacéuticamente aceptable de los mismos, y uno o más excipientes, portadores, farmacéuticamente aceptables, incluyen incluir diluyentes sólidos inertes y cargas, diluyentes, que incluyen solución acuosa estéril y diversos solventes orgánicos, potenciadores de la permeación, solubilizantes y adyuvantes.

50 El compuesto de la presente invención se puede preparar en composiciones farmacéuticas en dosificaciones como se describe en este documento véase (por ejemplo, "composiciones farmacéuticas para administración oral"). Tales composiciones se preparan mediante procedimientos que son bien conocidos en las técnicas farmacéuticas.

5 En algunos aspectos, la invención proporciona una composición que contiene un compuesto de la presente invención, En algunos aspectos, la concentración de uno o más de los compuestos es menos de 100%, 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19%, 18%, 17%, 16%, 15%, 14%, 13%, 12%, 11%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3%, 2%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 0.0001% p/p o v/v.

10 En algunos aspectos, la concentración de uno o más de los compuestos de la presente es mayor que 90%, 80%, 70%, 60%, 50%, 40%, 30%, 20%, 19.75%, 19.50%, 19.25%, 19%, 18.73%, 18.50%, 18.25%, 18%, 17.75%, 17.50%, 17.25%, 17%, 16.75%, 16.50%, 16.25%, 16%, 15.75%, 15.50%, 15.25%, 15%, 14.75%, 14.50%, 14.25%, 14%, 13.75%, 13.50%, 13.25%, 13%, 12.75%, 12.50%, 12.25%, 12%, 11.75%, 11.50%, 11.25%, 11%, 10.75%, 10.50%, 10.25%, 10%, 9.75%, 9.50%, 9.25%, 9%, 8.75%, 8.50%, 8.25%, 8%, 7.75%, 7.50%, 7.25%, 7%, 6.75%, 6.50%, 6.25%, 6%, 5.75%, 5.50%, 5.25%, 5%, 4.75%, 4.50%, 4.25%, 4%, 3.75%, 3.50%, 3.25%, 3%, 2.75%, 2.50%, 2.25%, 2%, 1.75%, 1.50%, 1.25%, 1%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%, 0.09%, 0.08%, 0.07%, 0.06%, 0.05%, 0.04%, 0.03%, 0.02%, 0.01%, 0.009%, 0.008%, 0.007%, 0.006%, 0.005%, 0.004%, 0.003%, 0.002%, 0.001%, 0.0009%, 0.0008%, 0.0007%, 0.0006%, 0.0005%, 0.0004%, 0.0003%, 0.0002%, 0.0001% p/p o v/v.

20 En algunos aspectos, la concentración de uno o más de los compuestos de la presente está en el intervalo desde aproximadamente 0.0001% a aproximadamente 50%, aproximadamente 0.001% a aproximadamente 40%, aproximadamente 0.01% a aproximadamente 30%, aproximadamente 0.02% a aproximadamente 29%, aproximadamente 0.03% a aproximadamente 28%, aproximadamente 0.04% a aproximadamente 27%, aproximadamente 0.05% a aproximadamente 26%, aproximadamente 0.06% a aproximadamente 25%, aproximadamente 0.07% a aproximadamente 24%, aproximadamente 0.08% a aproximadamente 23%, aproximadamente 0.09% a aproximadamente 22%, aproximadamente 0.1% a aproximadamente 21%, aproximadamente 0.2% a aproximadamente 20%, aproximadamente 0.3% a aproximadamente 19%, aproximadamente 0.4% a aproximadamente 18%, aproximadamente 0.5% a aproximadamente 17%, aproximadamente 0.6% a aproximadamente 16%, aproximadamente 0.7% a aproximadamente 15%, aproximadamente 0.8% a aproximadamente 14%, aproximadamente 0.9% a aproximadamente 12%, aproximadamente 1% a aproximadamente 10% p/p, p/v, o v/v.

30 En algunos aspectos, la concentración de uno o más de los compuestos de la presente está en el intervalo desde aproximadamente 0.001% a aproximadamente 10%, aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5%, aproximadamente 0.02% a aproximadamente 4.5%, aproximadamente 0.03% a aproximadamente 4%, aproximadamente 0.04% a aproximadamente 3.5%, aproximadamente 0.05% a aproximadamente 3%, aproximadamente 0.06% a aproximadamente 2.5%, aproximadamente 0.07% a aproximadamente 2%, aproximadamente 0.08% a aproximadamente 1.5%, aproximadamente 0.09% a aproximadamente 1%, aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.9% p/p, p/v, o v/v.

35 En algunos aspectos, la cantidad de uno o más de los compuestos de la presente administrada a un sujeto es igual a o menos de 10 g, 9.5 g, 9.0g, 8.5 g, 8.0 g, 7.5 g, 7.0 g, 6.5 g, 6.0 g, 5.5 g, 5.0 g, 4.5 g, 4.0 g, 3.5 g, 3.0 g, 2.5 g, 2.0 g, 1.5 g, 1.0 g, 0.95 g, 0.9 g, 0.85 g, 0.8 g, 0.75 g, 0.7 g, 0.65 g, 0.6 g, 0.55 g, 0.5 g, 0.45 g, 0.4 g, 0.35 g, 0.3 g, 0.25 g, 0.2 g, 0.15 g, 0.1 g, 0.09 g, 0.08 g, 0.07 g, 0.06 g, 0.05 g, 0.04 g, 0.03 g, 0.02 g, 0.01 g, 0.009 g, 0.008 g, 0.007 g, 0.006 g, 0.005 g, 0.004 g, 0.003 g, 0.002 g, 0.001 g, 0.0009 g, 0.0008 g, 0.0007 g, 0.0006 g, 0.0005 g, 0.0004 g, 0.0003 g, 0.0002 g, o 0.0001 g.

40 En algunos aspectos, la cantidad de uno o más de los compuestos de la presente administrada a un sujeto es más de 0.0001 g, 0.0002 g, 0.0003 g, 0.0004 g, 0.0005 g, 0.0006 g, 0.0007 g, 0.0008 g, 0.0009 g, 0.001 g, 0.0015 g, 0.002 g, 0.0025 g, 0.003 g, 0.0035 g, 0.004 g, 0.0045 g, 0.005 g, 0.0055 g, 0.006 g, 0.0065 g, 0.007 g, 0.0075 g, 0.008 g, 0.0085 g, 0.009 g, 0.0095 g, 0.01 g, 0.015 g, 0.02 g, 0.025 g, 0.03 g, 0.035 g, 0.04 g, 0.045 g, 0.05 g, 0.055 g, 0.06 g, 0.065 g, 0.07 g, 0.075 g, 0.08 g, 0.085 g, 0.09 g, 0.095 g, 0.1 g, 0.15 g, 0.2 g, 0.25 g, 0.3 g, 0.35 g, 0.4 g, 0.45 g, 0.5 g, 0.55 g, 0.6 g, 0.65 g, 0.7 g, 0.75 g, 0.8 g, 0.85 g, 0.9 g, 0.95 g, 1 g, 1.5 g, 2 g, 2.5 g, 3 g, 3.5 g, 4 g, 4.5 g, 5 g, 5.5 g, 6 g, 6.5 g, 7 g, 7.5 g, 8 g, 8.5 g, 9 g, 9.5 g, o 10 g.

45 En algunos aspectos la cantidad de uno o más de los compuestos de la presente administrada a un sujeto está en el intervalo de 0.0001 g a 10 g, 0.0005 g a 9 g, 0.001 g a 8 g, 0.005 g a 7 g, 0.01 g a 6 g, 0.05 g a 5 g, 0.1 g a 4 g, 0.5 g a 4g, o 1 g a 3 g.

50 En algunas realizaciones, la combinación de radioterapia permitirá una dosis útil más baja de un compuesto de la invención. En algunas realizaciones, se usa menos bouvardina en combinación con radioterapia. Por ejemplo, en algunas realizaciones se puede usar menos de 0.01 mg/kg, menos de 0.02 mg/kg, menos de 0.05 mg/kg, menos de 0.1 mg/kg, menos de 0.5 mg/kg, menos de 1.0 mg/kg, menos de 1.5 mg/kg, o menos de 2.0 mg/kg de bouvardina. En algunas realizaciones se puede usar menos de 0.01 mg/kg, menos de 0.02 mg/kg, menos de 0.05 mg/kg, menos de 0.1 mg/kg, menos de 0.5 mg/kg, menos de 1.0 mg/kg, menos de 1.5 mg/kg, o menos de 2.0 mg/kg de un derivado de bouvardina.

55 En algunas realizaciones, se usa más de un derivado de bouvardina en combinación o en una única composición.

Los compuestos según la invención son eficaces en un amplio intervalo de dosificación. La dosificación exacta dependerá de la vía de administración, la forma en que se administra el compuesto, el sujeto que se va a tratar, el peso corporal del sujeto que se va a tratar, y la preferencia y experiencia del médico tratante.

Composiciones farmacéuticas para administración oral.

- 5 En algunos aspectos, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración oral que contiene un compuesto de la presente invención, y un excipiente farmacéutico apropiado para administración oral.

10 En algunos aspectos, la invención proporciona una composición farmacéutica sólida para administración oral que contiene: (i) una cantidad eficaz de un compuesto de la presente invención; (ii) una cantidad eficaz de un segundo agente; y (iii) un excipiente farmacéutico apropiado para administración oral. En algunas realizaciones, la composición contiene adicionalmente: (iv) una cantidad eficaz de un tercer agente.

15 En algunos aspectos, la composición farmacéutica puede ser una composición farmacéutica líquida apropiada para el consumo oral. Las composiciones farmacéuticas de la invención apropiadas para administración oral se pueden presentar como formas de dosificación discretas tales como cápsulas, sellos, comprimidos o líquidos, o atomizadores en aerosol que contienen cada uno una cantidad predeterminada de un ingrediente activo como un polvo o en gránulos, una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, una emulsión de aceite en agua o una emulsión líquida de agua en aceite. Tales formas de dosificación se pueden preparar mediante cualquiera de los procedimientos de farmacia, pero todos los procedimientos incluyen la etapa de poner el ingrediente activo en asociación con el portador, que constituye uno o más ingredientes necesarios. En general, las composiciones se preparan mezclando uniforme e íntimamente el ingrediente activo con portadores líquidos o vehículos sólidos finamente divididos o ambos, y luego, si es necesario, dando forma al producto en la presentación deseada. Por ejemplo, un comprimido se puede preparar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes necesarios. Los comprimidos formados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina apropiada el ingrediente activo en una forma de flujo libre tal como polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un excipiente tal como, pero no limitado a, un aglutinante, un lubricante, un diluyente inerte y/o un agente de superficie activa o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden preparar moldeando en una máquina apropiada una mezcla del compuesto en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

20 En algunos aspectos, esta invención abarca además composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación que comprenden un ingrediente activo, ya que el agua puede facilitar la degradación de algunos compuestos. Por ejemplo, se puede añadir agua (por ejemplo, 5%) en las técnicas farmacéuticas como un medio de simular el almacenamiento a largo plazo para determinar características tales como la vida útil o la estabilidad de las formulaciones a lo largo del tiempo. Las composiciones farmacéuticas anhidras y formas de dosificación de la presente invención se pueden preparar usando ingredientes anhidros o que contienen poca humedad y condiciones de baja humedad o baja humedad. Las composiciones farmacéuticas y las formas de dosificación de la invención que contienen lactosa pueden hacerse anhidras si se espera un contacto sustancial con la humedad y/o la humedad durante la fabricación, el envasado y/o el almacenamiento. Una composición farmacéutica anhidra se puede preparar y almacenar de manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras se pueden envasar usando materiales conocidos para evitar la exposición al agua de manera que puedan incluirse en kits de formulario apropiados. Los ejemplos de envases apropiados incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plástico o similares, recipientes de dosis unitaria, paquetes de blíster y paquetes de tiras.

30 En algunos aspectos, un ingrediente activo se combina en una mezcla íntima con un vehículo farmacéutico según las técnicas de composición farmacéutica convencionales. En diversos aspectos, el portador adopta una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración. Al preparar las composiciones para una forma de dosificación oral, se puede emplear cualquiera de los medios farmacéuticos habituales como portadores, tales como, por ejemplo, agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, y similares en el caso de preparaciones líquidas orales (tales como suspensiones, soluciones y elixires) o aerosoles; o portadores tales como almidones, azúcares, celulosa microcristalina, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes y agentes disgregantes, se pueden usar en el caso de preparaciones sólidas orales, en algunas realizaciones sin emplear el uso de lactosa. Por ejemplo, los portadores apropiados incluyen polvos, cápsulas y comprimidos, con las preparaciones orales sólidas. Si se desea, los comprimidos se pueden recubrir mediante técnicas acuosas o no acuosas estándar.

35 Los aglutinantes apropiados para uso en composiciones farmacéuticas y formas de dosificación incluyen, pero no se limitan a, almidón de maíz, almidón de patata u otros almidones, gelatina, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, alginato de sodio, ácido algínico, otros alginatos, tragacanto en polvo, goma guar, celulosa y derivados de los mismos (por ejemplo, etilcelulosa, acetato de celulosa, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio), polivinilpirrolidona, metilcelulosa, almidón pregelatinizado, hidroxipropilmetilcelulosa, celulosa microcristalina y mezclas de los mismos.

40 Ejemplos de cargas apropiadas para usar en las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación descritas en este documento incluyen, pero no se limitan a, talco, carbonato de calcio (por ejemplo, gránulos o polvo) celulosa



microcristalina, celulosa en polvo, dextratos, caolín, manitol, ácido silícico, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado y mezclas de los mismos.

5 Se pueden usar disgregantes en la composición de la invención para proporcionar comprimidos que se desintegren cuando se exponen a un entorno acuoso. Demasiado desintegrante puede producir tablas que pueden desintegrarse en la botella. Demasiado poco puede ser insuficiente para que se produzca la desintegración y, de este modo, puede alterar la velocidad y el grado de liberación de los ingredientes activos de la forma de dosificación. De este modo, se puede usar una cantidad suficiente de disgregante que no sea ni demasiado pequeña ni demasiado para alterar perjudicialmente la liberación del (de los) ingrediente(s) activo(s) para formar las formas de dosificación de los compuestos descritos en este documento. La cantidad de disgregante utilizado puede variar en función del tipo de formulación y modo de administración, y puede ser fácilmente discernible para los expertos en el arte. Se puede usar en 10 la composición farmacéutica aproximadamente 0.5 a aproximadamente 15 por ciento en peso de disgregante o aproximadamente 1 a aproximadamente 5 por ciento en peso de disgregante. Los desintegrantes que se pueden usar para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, agar-agar, ácido alginico, carbonato de calcio, celulosa microcristalina, croscamelosa de sodio, crospovidona, polacrilina potásica, almidón glicolato de sodio, almidón de patata o tapioca, otros almidones, almidón pregelatinizado, otros almidones, arcillas, otras alginas, otras celulosas, gomas o mezclas de las mismas.

20 Los lubricantes que se pueden usar para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluyen, pero no se limitan a, estearato de calcio, estearato de magnesio, aceite mineral, aceite mineral ligero, glicerina, sorbitol, manitol, polietilenglicol, otros glicoles, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, talco, aceite vegetal hidrogenado (por ejemplo, aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja), estearato de zinc, oleato de etilo, laureato de etilo, agar, o mezclas de los mismos. Lubricantes adicionales incluyen, por ejemplo, un gel de sílice síloide, un aerosol coagulado de sílice sintética, o mezclas de los mismos. Se puede agregar opcionalmente un lubricante, en una cantidad de menos de aproximadamente 1 por ciento en peso de la composición farmacéutica.

25 Cuando se desean suspensiones y/o elixires acuosos para la administración oral, el ingrediente activo en el mismo se puede combinar con diversos agentes edulcorantes o saborizantes, materia colorante o colorantes y, si así se desea, agentes emulsionantes y/o de suspensión, junto con tales diluyentes como agua, etanol, propilenglicol, glicerina y diversas combinaciones de los mismos.

30 Los comprimidos pueden estar sin recubrir o recubiertas mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y la absorción en el tracto gastrointestinal y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral también pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en las que el ingrediente activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda donde el ingrediente activo se mezcla con agua o un medio de aceite, por ejemplo, 35 aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

El surfactante que se puede usar para formar composiciones farmacéuticas y formas de dosificación de la invención incluye, pero no se limitan a, surfactantes hidrófilos, surfactantes lipófilos y mezclas de los mismos. Es decir, se puede emplear una mezcla de surfactantes hidrófilos, o se puede emplear una mezcla de al menos un surfactante hidrófilo y al menos un surfactante lipófilo.

40 Un surfactante hidrófilo apropiado puede tener generalmente un valor de HLB de al menos 10, mientras que los surfactantes lipófilos pueden tener generalmente un valor HLB de o menos de aproximadamente 10. Se usa un parámetro empírico para caracterizar la hidrofiliidad e hidrofobicidad relativas de los compuestos no iónicos compuestos anfifílicos es el equilibrio hidrófilo-lipófilo ("valor HLB"). Los surfactantes con valores de HLB más bajos son más lipófilos o hidrófobos, y tienen una mayor solubilidad en aceites, mientras que los surfactantes con valores de HLB 45 más altos son más hidrófilos y tienen una mayor solubilidad en soluciones acuosas. Generalmente se considera que los surfactantes hidrófilos son aquellos compuestos que tienen un valor de HLB mayor de aproximadamente 10, así como compuestos aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos para los cuales la escala de HLB no es generalmente aplicable. De forma similar, los surfactantes lipófilos (esto es, hidrófobos) son compuestos que tienen un valor de HLB igual o menos de aproximadamente 10. Sin embargo, el valor de HLB de un surfactante es simplemente una guía aproximada 50 generalmente utilizada para permitir la formulación de emulsiones farmacéuticas y cosméticas industriales.

Los surfactantes hidrófilos pueden ser iónicos o no iónicos. Los surfactantes iónicos apropiados incluyen, pero no se limitan a, sales de alquilamonio; sales de ácido fusídico, sales de ácidos grasos; derivados de ácidos grasos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; derivados de glicéridos de aminoácidos, oligopéptidos y polipéptidos; lecitinas y lecitinas hidrogenadas; lisolecitinas y leticitinas hidrogenadas; fosfolípidos y derivados de los mismos; lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de éster de ácido graso de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; aciltactilatos; ésteres de ácido tartárico mono y di-acetilados de mono y diglicéridos; mono y diglicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos; y mezclas de los mismos.

Dentro del grupo mencionado anteriormente, los surfactantes iónicos preferidos incluyen, a modo de ejemplo: lecitinas, lisolecitina, fosfolípidos, lisofosfolípidos y derivados de los mismos; sales de éster de ácido graso de carnitina; sales de alquilsulfatos; sales de ácidos grasos; docusato de sodio; acilactilatos; ésteres de ácido tartárico mono y di-acetilados de mono y diglicéridos; mono- y di-glicéridos succinilados; ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos; y mezclas de los mismos.

Los surfactantes iónicos pueden ser las formas ionizadas de lecitina, lisolecitina, fosfatidicolina, fosfatidiletanolamina, fosfatidilglicerol, ácido fosfatídico, fosfatidilserina, lisofosfatidicolina, lisofosfatidiletanolamina, lisofosfatidilglicerol, ácido lisofosfatídico, lisofosfatidilserina, PEG-fosfatidiletanolamina, PVP-fosfatidiletanolamina, ésteres lactílicos de ácidos grasos, estearoil-2-lactilato, monoglicéridos succinilados, ésteres mono/diacetilados de ácido tartárico de mono/diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono/diglicéridos, colilsarcosina, caproato, caprilato, caprato, laurato, miristato, palmitato, oleato, ricinoleato, linoleato, linolenato, estearato, lauril sulfato, teracecil sulfato, docusato, lauroil carnitinas, palmitoil carnitinas, miristoil carnitinas y sales y mezclas de los mismos.

Los surfactantes no iónicos hidrófilos pueden incluir, pero no se limitan a, alquilglucósidos; alquilmaltosidos; alquiltioglucoídos; macroglicéridos de laurilo; polioxialquilen alquil éteres tales como polietilén glicol alquil éteres; polioxialquilen alquilfenoles tales como polietilenglicol alquil fenoles; ésteres de ácidos grasos de polioxialquilen alquil fenol tales como monoésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol; ésteres de ácidos grasos de poliglicerol; ésteres de ácidos grasos de polioxialquilen sorbitán tales como ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán; productos de transesterificación hidrófilos de un polioliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; polioxietileno esteroides, derivados y análogos de los mismos; vitaminas polioxietiladas y derivados de los mismos; copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno; y mezclas de los mismos; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán y productos de transesterificación hidrófilos de un polioliol con al menos un miembro del grupo que consiste en triglicéridos, aceites vegetales y aceites vegetales hidrogenados. El polioliol puede ser glicerol, etilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, propilenglicol, pentaeritritol o un sacárido.

Otros surfactantes no iónicos hidrófilos incluyen, sin limitación, laurato de PEG-10, laurato de PEG-12, laurato de PEG-20, laurato de PEG-32, dilaurato de PEG-32, oleato de PEG-12, oleato de PEG-15, oleato de PEG-20, dioleato de PEG-20, oleato de PEG-32, oleato de PEG-200, oleato de PEG-400, estearato de PEG-15, diestearato de PEG-32, estearato de PEG-40, estearato de PEG-100, dilaurato de PEG-20, trioleato de glicerilo de PEG-25, dioleato de PEG-32, laurato de glicerilo de PEG-20, laurato de glicerilo de PEG-30, estearato de glicerilo PEG-20, oleato de glicerilo PEG-20, oleato de glicerilo PEG-30, laurato de glicerilo de PEG-30, PEG-40 laurato de glicerilo, aceite de semilla de palma de PEG-40, aceite de ricino hidrogenado de PEG-50, aceite de ricino de PEG-40, aceite de ricino de PEG-35, aceite de ricino de PEG-60, aceite de ricino hidrogenado de PEG-40, aceite de ricino hidrogenado de PEG-60, aceite de maíz de PEG -60, caprato/caprilato glicéridos de PEG-6, caprato/caprilato glicéridos de PEG-8, laurato de poli-gliceril-10, colesterol de PEG-30, fitoesterol de PEG-25, esteroil de soja de PEG-30, trioleato de PEG-20, oleato de sorbitán de PEG -40, laurato de sorbitán de PEG-80, polisorbato 20, polisorbato 80, lauril éter de POE-9, lauril éter de POE-23, oleil éter de POE-10, oleil éter de POE-20, estearil éter de POE-20, tocoferil succinato de PEG-100, colesterol de PEG-24, oleato poligliceril-10, Tween 40, Tween 60, monoestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa, monopalmitato de sacarosa, serie PEG 10-100 nonil fenol, serie PEG 15-100 octil fenol, y poloxámeros.

Los surfactantes lipófilos apropiados incluyen, a modo de ejemplo solamente: alcoholes grasos; ésteres de ácidos grasos de glicerol; ésteres de ácido graso de glicerol acetilados; ésteres de ácidos grasos inferiores en alcohol; ésteres de ácidos grasos de propilenglicol; ésteres de ácidos grasos de sorbitán; ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán; esteroides y derivados de esteroil; esteroides polioxietilados y derivados de esteroil; polietilén glicol alquil éteres; ésteres de azúcar; éteres de azúcar; derivados de ácido láctico de mono y di-glicéridos; productos de transesterificación hidrófobos de un polioliol con al menos un miembro del grupo que consiste en glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; vitaminas/derivados de vitaminas solubles en aceite; y mezclas de los mismos. Dentro de este grupo, los surfactantes lipófilos preferidos incluyen ésteres de ácido graso de glicerol, ésteres de ácido graso de propilenglicol y mezclas de los mismos, o son productos de transesterificación hidrófobos de un polioliol con al menos un miembro del grupo que consiste en aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y triglicéridos. En una realización, la composición puede incluir un solubilizante para asegurar una buena solubilización y/o disolución del compuesto de la presente invención y para minimizar la precipitación del compuesto de la presente invención. Esto puede ser especialmente importante para composiciones para uso no oral, por ejemplo, composiciones para inyección. También se puede añadir un solubilizante para aumentar la solubilidad del fármaco hidrófilo y/u otros componentes, tales como surfactantes, o para mantener la composición como una solución o dispersión estable u homogénea.

Ejemplos de solubilizantes apropiados incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: alcoholes y polioles, tales como etanol, isopropanol, butanol, alcohol bencílico, etilenglicol, propilenglicol, butanodiolos e isómeros de los mismos, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcutoil, dimetil isosorbida, polietilenglicol, polipropilenglicol, alcohol polivinílico, hidroxipropil metilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados de ciclodextrina; éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000, tal como alcohol tetrahidrofurfurílico PEG éter (glicofuroil) o metoxi PEG; amidas y otros compuestos que contienen

5 nitrógeno tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona,  $\epsilon$ -caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroalquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinilpirrolidona; ésteres tales como propionato de etilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, citrato de triethyl, oleato de etilo, caprilato de etilo, butirato de etilo, triacetina, monoacetato de propilenglicol, diacetato de propilenglicol,  $\epsilon$ -caprolactona e isómeros de los mismos,  $\delta$ -valerolactona e isómeros de los mismos,  $\beta$ -butirolactona e isómeros de los mismos; tales como dimetilacetamida, dimetil isosorbida, N-metilpirrolidonas, mono-octanoína, dietilenglicol monoetil éter y agua. Las mezclas de solubilizantes también se pueden usar. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, triacetina, trietilcitrato, etil oleato, etil caprilato, dimetilacetamida, N-metilpirrolidona, N-hidroxiethylpirrolidona, polivinilpirrolidona, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil ciclodextrinas, etanol, polietilenglicol 200-100, glicofurol, transcitol, propilenglicol y dimetil isosorbida. Los solubilizantes particularmente preferidos incluyen sorbitol, glicerol, triacetina, alcohol etílico, PEG-400, glicofurol y propilenglicol.

15 La cantidad de solubilizante que se puede incluir no está particularmente limitada. La cantidad de un solubilizante dado puede estar limitada a una cantidad bioaceptable, que puede ser determinada fácilmente por un experto en el arte. En algunas circunstancias, puede ser ventajoso incluir cantidades de solubilizantes muy superiores a las cantidades bioestables, por ejemplo, para maximizar la concentración del fármaco, eliminándose el exceso de solubilizante antes de proporcionar la composición a un paciente usando técnicas convencionales, tales como destilación o evaporación. De este modo, si está presente, el solubilizante puede estar en una relación en peso de 10%, 25%, 50%, 100% o hasta aproximadamente 200% en peso, basado en el peso combinado del fármaco, y otros excipientes. Si se desea, también se pueden usar cantidades muy pequeñas de solubilizante, tales como 5%, 2%, 1% o incluso menos. Por lo general, el solubilizante puede estar presente en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 100%, más por lo general de aproximadamente 5% a aproximadamente 25% en peso.

20 La composición puede incluir además uno o más aditivos y excipientes farmacéuticamente aceptables. Tales aditivos y excipientes incluyen, sin limitación, desmoldeantes, agentes antiespumantes, agentes reguladores, polímeros, antioxidantes, conservantes, agentes quelantes, viscomoduladores, tónicos, aromatizantes, colorantes, aromatizantes, opacificadores, agentes de suspensión, aglutinantes, rellenos, plastificantes, lubricantes. y mezclas de los mismos.

30 Además, se puede incorporar un ácido o una base en la composición para facilitar el procesamiento, mejorar la estabilidad o por otras razones. Ejemplos de bases farmacéuticamente aceptables incluyen aminoácidos, ésteres de aminoácidos, hidróxido de amonio, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio, hidrogenocarbonato de sodio, hidróxido de aluminio, carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, silicato de aluminio sintético, hidrocalcita sintética, hidróxido de magnesio y aluminio, diisopropyletilamina, etanolamina, etilendiamina, trietanolamina, trietilamina, triisopropanolamina, trimetilamina, tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) y similares. También son apropiadas las bases que son sales de un ácido farmacéuticamente aceptable, como ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácido alcanosulfónico, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidrocinosulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y similares. También se pueden usar sales de ácidos polipróticos, tales como fosfato de sodio, hidrogenofosfato de disodio y dihidrogenofosfato de sodio. Cuando la base es una sal, el catión puede ser cualquier catión conveniente y farmacéuticamente aceptable, tal como amonio, metales alcalinos, metales alcalinotérreos y similares. El ejemplo puede incluir, pero no se limita a, sodio, potasio, litio, magnesio, calcio y amonio.

40 Los ácidos apropiados son ácidos orgánicos o inorgánicos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de ácidos inorgánicos apropiados incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido bórico, ácido fosfórico y similares. Ejemplos de ácidos orgánicos apropiados incluyen ácido acético, ácido acrílico, ácido adípico, ácido algínico, ácidos alcanosulfónicos, aminoácidos, ácido ascórbico, ácido benzoico, ácido bórico, ácido butírico, ácido carbónico, ácido cítrico, ácidos grasos, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido hidroquinossulfónico, ácido isoascórbico, ácido láctico, ácido maleico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido para-bromofenilsulfónico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido tánico, ácido tartárico, ácido tioglicólico, ácido toluenosulfónico, ácido úrico y similares.

50 Composiciones farmacéuticas para inyección.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para inyección que contiene un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico apropiado para inyección. Los componentes y cantidades de agentes en las composiciones son como se describen en este documento.

55 Las formas en las que las nuevas composiciones de la presente invención se pueden incorporar para administración por inyección incluyen suspensiones o emulsiones acuosas u oleosas, con aceite de sésamo, aceite de maíz, aceite de semilla de algodón o aceite de maní, así como elixires, manitol, dextrosa, o una solución acuosa estéril, y vehículos farmacéuticos similares.

5 Las soluciones acuosas en solución salina también se usan convencionalmente para inyección. También se pueden emplear etanol, glicerol, propilenglicol, polietilenglicol líquido y similares (y mezclas apropiadas de los mismos), derivados de ciclodextrina y aceites vegetales. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de la dispersión y mediante el uso de surfactantes. La prevención de la acción de microorganismos puede ser provocada por diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares.

10 Las soluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto de la presente invención en la cantidad requerida en el solvente apropiado con diversos otros ingredientes como se enumeran anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de polvos estériles para la preparación de soluciones inyectables estériles, los procedimientos preferidos de preparación son técnicas de secado por congelación y secado al vacío que producen un polvo del ingrediente activo más cualquier ingrediente deseado adicional de una solución previamente esterilizada filtrada del mismo.

Composiciones farmacéuticas para administración tópica y/o transdérmica.

En algunas realizaciones, la invención proporciona una composición farmacéutica para administración tópica y/o transdérmica que contiene un compuesto de la presente invención y un excipiente farmacéutico apropiado para administración tópica y/o transdérmica.

20 Las composiciones de la presente invención se pueden formular en preparaciones en formas sólidas, semisólidas o líquidas apropiadas para administración local o tópica, tales como geles, geles solubles en agua, cremas, lociones, suspensiones, espumas, polvos, lechadas, ungüentos, soluciones, aceites, pastas, supositorios, aerosoles, emulsiones, soluciones salinas, soluciones basadas en dimetilsulfóxido (DMSO). En general, los portadores con densidades más altas son capaces de proporcionar un área con una exposición prolongada a los ingredientes activos. Por el contrario, una formulación de solución puede proporcionar una exposición más inmediata del ingrediente activo al área elegida.

30 Las composiciones farmacéuticas también pueden comprender portadores o excipientes sólidos o en fase de gel apropiados, que son compuestos que permiten una penetración incrementada, o ayudan a la administración de moléculas terapéuticas a través de la barrera de permeabilidad del estrato córneo de la piel. Existen muchas de estas moléculas potenciadoras de la penetración conocidas por aquellos entrenados en la técnica de la formulación tópica. Los ejemplos de tales portadores y excipientes incluyen, pero no se limitan a, humectantes (por ejemplo, urea), glicoles (por ejemplo, propilenglicol), alcoholes (por ejemplo, etanol), ácidos grasos (por ejemplo, ácido oleico), surfactantes (por ejemplo, miristato de isopropilo y lauril sulfato de sodio), pirrolidonas, monolaurato de glicerol, sulfóxidos, terpenos (por ejemplo, mentol), aminas, amidas, alcanos, alcoholes, agua, carbonato de calcio, fosfato de calcio, diversos azúcares, almidones, derivados de celulosa, gelatina y polímeros tales como polietilenglicoles.

35 Otra formulación preferida para uso en los tratamientos descritos en este documento emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos se pueden usar para proporcionar una infusión continua o discontinua de un compuesto de la presente invención en cantidades controladas, con o sin otro agente.

40 La fabricación y el uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica. Véase, por ejemplo, la Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,023,252, 4,992,445 y 5,001,139. Tales parches se pueden construir para la administración continua, pulsátil o bajo demanda de agentes farmacéuticos.

Otras composiciones farmacéuticas.

45 Las composiciones farmacéuticas también se pueden preparar a partir de composiciones descritas en este documento y de uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables apropiados para administración sublingual, bucal, rectal, intraósea, intraocular, intranasal, epidural o intraespinal. Las preparaciones para tales composiciones farmacéuticas son bien conocidas en la técnica. Véase, por ejemplo, Anderson, Philip O.; Knoben, James E.; Troutman, William G, eds., Handbook of Clinical Drug Data, Tenth Edition, McGraw-Hill, 2002; Pratt and Taylor, eds., Principles of Drug Action, Third Edition, Churchill Livingstone, New York, 1990; Katzung, ed., Basic and Clinical Pharmacology, Ninth Edition, McGraw Hill, 2004; Goodman and Gilman, eds., The Pharmacological Basis of Therapeutics, Tenth Edition, McGraw Hill, 2001 ; Remingtons Pharmaceutical Sciences, 20<sup>th</sup> Ed., Lippincott Williams &Wilkins., 2000; Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Thirty-Second Edition (The Pharmaceutical Press, London, 1999).

55 En este documento se describen kits que incluyen un compuesto o compuestos de la presente invención como se describe en este documento, en un empaque apropiado y material escrito que puede incluir instrucciones de uso, discusión de estudios clínicos, listado de efectos secundarios y similares. Tales kits también pueden incluir información, como referencias de literatura científica, materiales de inserción de paquetes, resultados de ensayos clínicos, y/o resúmenes de estos y similares, que indican o establecen las actividades y/o ventajas de la composición, y/o que describen dosificación, administración, efectos secundarios, interacciones medicamentosas u otra información útil para

el proveedor de atención médica. Tal información puede basarse en los resultados de varios estudios, por ejemplo, estudios que usan animales experimentales que involucran modelos in vivo y estudios basados en ensayos clínicos en humanos. El kit puede contener además otro agente. El compuesto de la presente invención y el agente se pueden proporcionar como composiciones separadas en recipientes separados dentro del kit. El compuesto de la presente invención y el agente se pueden proporcionar como una única composición dentro de un recipiente en el kit. En la técnica se conocen empaques apropiados y artículos adicionales para su uso (por ejemplo, taza de medición para preparaciones líquidas, envoltura de lámina metálica para minimizar la exposición al aire y similares) y se pueden incluir en el kit. Los kits descritos en este documento se pueden proporcionar, comercializar y/o promocionar a proveedores de servicios de salud, incluidos médicos, enfermeras, farmacéuticos, funcionarios de formularios y similares. Los kits también pueden, en algunas realizaciones, comercializarse directamente al consumidor.

Compuestos ilustrativos adicionales de la invención incluyen las siguientes realizaciones:

La invención proporciona una composición farmacéutica que comprende uno o más compuestos descritos en este documento. En algunas realizaciones, la invención proporciona composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de cáncer y enfermedades asociadas con la proliferación y la actividad de síntesis de proteínas en un mamífero. En alguna realización, el tratamiento de dichos trastornos comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunos aspectos, las composiciones o compuestos de la invención se pueden usar para tratar el cáncer, tales como leucemia mieloide aguda, timo, cerebro, pulmón, células escamosas, piel, ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, cavidad oral y orofaringe, vejiga, gástrico, estomacal, pancreático, mamario, cuello uterino, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico, tiroideo, CNS, PNS, relacionado con el AIDS (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi), o cáncer inducido por virus. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica es para usar en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis), reestenosis o próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (BPH)).

En algunos aspectos, las composiciones o compuestos de la invención se refieren al uso en el tratamiento de la diabetes en un mamífero.

En algunas realizaciones, la invención también se refiere a composiciones para uso en el tratamiento de pancreatitis o enfermedad renal (que incluye glomerulonefritis proliferativa y enfermedad renal inducida por diabetes) o dolor en un mamífero en el que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable.

En algunas realizaciones, la invención también se refiere a una composición para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero. En algunas realizaciones, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas para uso en el tratamiento de una enfermedad relacionada con vasculogénesis o angiogénesis en un mamífero, en la que la composición comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas realizaciones, dicha composición farmacéutica es para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria del intestino, aterosclerosis, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, sarcoma y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

En algunos aspectos, la LD50 en ratones de los compuestos descritos en este documento se encuentran dentro del intervalo mostrado por agentes de quimioterapia aprobados por la FDA, tales como 0.01 mg/kg a 10.000 mg/kg, o 0.1 mg/kg a 1,000 mg/kg, o 1 mg/kg a 100 mg/kg. En algunas realizaciones, la LD50 de bouvardina es 12.4 mg/kg.

#### Métodos y usos

La presente invención se refiere al descubrimiento de compuestos y sus usos para el tratamiento de trastornos que incluyen cáncer. Sin estar limitados por la teoría, algunos compuestos de la presente invención inhiben la etapa de elongación de la traducción de proteínas.

Sin ser limitante, una aplicación de la presente invención es para tratar el cáncer. Entre las terapias contra el cáncer actuales, la quimioterapia y la radiación tienen efectos secundarios devastadores. Las terapias combinadas que usan fármacos que se dirigen a diferentes aspectos de la progresión de la enfermedad pueden ser potencialmente más eficaces y seguras, permitiendo el uso de menos de cada agente. Se anticipa que los compuestos de la presente invención se pueden usar en combinación con radiación y quimioterapia para cáncer que incluyen, por ejemplo, pero no se limitan a, cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) y cánceres de cabeza y cuello (HNC). Existe una necesidad médica no satisfecha con productos que pueden mejorar la tasa de supervivencia a cinco años, reducir el tamaño del tumor y prevenir la recurrencia del tumor.

Actualmente, la traducción de proteínas se infrutiliza como un área diana para fármacos contra el cáncer. Esto puede atribuirse a dos fuertes sesgos en el campo: (1) se cree que los inhibidores de la traducción son demasiado tóxicos y (2) se cree que la inhibición de la traducción carece de especificidad para dirigirse a las células cancerosas. Sin embargo, LD<sub>50</sub> en ratones de inhibidores de la traducción se encuentran dentro del intervalo de agentes de quimioterapia aprobados por la FDA. Por ejemplo, la LD<sub>50</sub> para bouvardina es 12.4 mg/kg; LD<sub>50</sub> para cisplatino y doxorubicina son 6.6 mg/kg y 12.5 mg/kg respectivamente. Además, múltiples estudios han descubierto que una mayor traducción contribuye a la oncogénesis y que la reducción de la traducción puede inhibir específicamente el crecimiento de las células cancerosas. La IC<sub>50</sub> para bouvardina disminuye a medida que los fibroblastos primarios humanos se transforman con más y más oncogenes (Figura 16); en otras palabras, cuantas más células cancerígenas sean, mayor será su sensibilidad a la inhibición de la traducción. La razón de la especificidad parece ser que las células cancerosas son "adictas" a una mayor síntesis de proteínas de modo que incluso la inhibición parcial puede interrumpir gravemente el crecimiento de la primera.

Se han descrito tres anti-ribosomas en la Patente de los Estados Unidos 7,695,899. La pantalla se llevó a cabo en un modelo de animal completo de *Drosophila*. *Drosophila* sufre muerte celular seguida de repoblación después de la exposición a la radiación, y lo hace usando homólogos de genes humanos, ofreciendo de este modo posibles objetivos farmacológicos comunes. Las cribas a través de dos bibliotecas de NCI produjeron tres clases de moléculas: venenos de microtúbulos (por ejemplo, vincristina), moléculas que interfieren con el metabolismo y la transcripción del ADN (por ejemplo, topotecan) y antirribosómico. Se sabe que las primeras dos clases son eficaces en la terapia de combinación con radiación en el cáncer humano.

#### 20 Agente único

En algunos aspectos, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de trastornos en un mamífero. En algunas realizaciones, el uso se relaciona con el tratamiento del cáncer tal como leucemia mieloide aguda, timo, cerebro, pulmón, células escamosas, piel, ojo, retinoblastoma, melanoma intraocular, cavidad oral y orofaríngea, vejiga, gástrico, estómago, páncreas, vejiga, mama, cuello uterino, cabeza, cuello, renal, riñón, hígado, ovario, próstata, colorrectal, esofágico, testicular, ginecológico, tiroideo, CNS, PNS, relacionado con el AIDS (por ejemplo, linfoma y sarcoma de Kaposi) o cáncer inducido por virus.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero. En algunas realizaciones, dicho compuesto es para uso en el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tal como artritis reumatoide, aterosclerosis, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedades de la piel tales como psoriasis, eccema y esclerodermia, diabetes, retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, degeneración macular relacionada con la edad, hemangioma, glioma, melanoma, sarcoma de Kaposi y cáncer de ovario, mama, pulmón, páncreas, próstata, colon y epidermoide.

En algunos aspectos, los pacientes que pueden tratarse con los compuestos de la presente invención, o la sal farmacéuticamente aceptable de dichos compuestos, incluyen, por ejemplo, pacientes que han sido diagnosticados con psoriasis; restenosis; aterosclerosis; BPH; cáncer de mama tal como un carcinoma ductal en el tejido del conducto en una glándula mamaria, carcinomas medulares, carcinomas coloides, carcinomas tubulares y cáncer de mama inflamatorio; cáncer de ovario, incluidos los tumores ováricos epiteliales tales como el adenocarcinoma en el ovario y un adenocarcinoma que ha migrado desde el ovario a la cavidad abdominal; cáncer uterino; cáncer de cuello uterino tal como adenocarcinoma en el cuello uterino epitelial que incluye carcinoma de células escamosas y adenocarcinomas; cáncer de próstata, tal como un cáncer de próstata seleccionado de entre los siguientes: un adenocarcinoma o un adenocarcinoma que ha migrado al hueso; cáncer de páncreas, tal como carcinoma de epitelio en el tejido del conducto pancreático y un adenocarcinoma en un conducto pancreático; cáncer de vejiga, tal como un carcinoma de células transicionales en la vejiga urinaria, carcinomas uroteliales (carcinomas de células transicionales), tumores en las células uroteliales que recubren la vejiga, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y cánceres de células pequeñas; leucemia tal como leucemia mieloide aguda (AML), leucemia linfocítica aguda, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, leucemia de células pilosas, mielodisplasia, trastornos mieloproliferativos, leucemia mielógena aguda (AML), leucemia mielógena crónica (CML), mastocitosis, leucemia linfocítica crónica (CLL), mieloma múltiple (MM) y síndrome mielodisplásico (MDS); cáncer de hueso; cáncer de pulmón tal como cáncer de pulmón no microcítico (NSCLC), que se divide en carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas y carcinomas indiferenciados de células grandes, y cáncer de pulmón de células pequeñas; cáncer de piel tal como carcinoma de células basales, melanoma, carcinoma de células escamosas y queratosis actínica, que es una afección de la piel que algunas veces se convierte en carcinoma de células escamosas; retinoblastoma ocular; melanoma cutáneo o intraocular (ojo); cáncer de hígado primario (cáncer que comienza en el hígado); cáncer de riñón; cáncer de tiroides tal como papilar, folicular, medular y anaplásico; el linfoma relacionado con el AIDS, tal como el linfoma difuso de células B grandes, el linfoma inmunoblástico de células B y el linfoma de células pequeñas no escindidas; Sarcoma de Kaposi; cánceres inducidos por virus, incluido el virus de la hepatitis B (VHB), virus de la hepatitis C (HCV) y carcinoma hepatocelular; virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-I) y leucemia/linfoma de células T adultas; y virus del papiloma humano (HPV) y cáncer de cuello uterino; cánceres del sistema nervioso central (CNS) tal como el tumor cerebral

primario, que incluye gliomas (astrocitoma, astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme), oligodendroglioma, ependimoma, meningioma, linfoma, schwannoma y meduloblastoma; cánceres del sistema nervioso periférico (PNS) tales como neuromas acústicos y tumor maligno de la vaina del nervio periférico (MPNST) incluyendo neurofibromas y schwannomas, citoma fibroso maligno, histiocitoma fibroso maligno, meningioma maligno, mesotelioma maligno y tumor mulleriano maligno mixto; cáncer de cavidad oral y orofaríngea, tal como cáncer de hipofaringe, cáncer de laringe, cáncer nasofaríngeo y cáncer orofaríngeo; cáncer de estómago tal como linfomas, tumores del estroma gástrico y tumores carcinoides; cáncer testicular tal como tumores de células germinales (GCT), que incluyen seminomas y no seminomas, y tumores del estroma gonadal, que incluyen tumores de células de Leydig y tumores de células de Sertoli; cáncer de timo tal como a timomas, carcinomas tímicos, enfermedad de Hodgkin, carcinoides linfomas no Hodgkin o tumores carcinoides; cáncer de recto; y cáncer de colon.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para usar en el tratamiento de la diabetes en un mamífero.

En algunos aspectos, la invención proporciona un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de un trastorno de inflamación, que incluye enfermedades autoinmunes, en un mamífero. Ejemplos de enfermedades autoinmunes incluyen, pero no se limitan a, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de Graves, síndrome de Guillain-Barre (GBS), enfermedad de Hashimoto, lupus eritematoso, esclerosis múltiple, miastenia grave, síndrome opsoclonomioclono (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, psoriasis, artritis reumatoide, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal (también conocida como "arteritis de células gigantes"), anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitiligo y vulvodinia. Otros trastornos incluyen trastornos de la resorción ósea y la trombosis.

Por ejemplo, en algunos aspectos, los compuestos descritos en este documento se usan para tratar la encefalomiелitis. En otras realizaciones, los compuestos descritos en este documento se usan para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva. La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es un término general para un grupo de enfermedades del tracto respiratorio que se caracterizan por la obstrucción o limitación del flujo de aire. Las condiciones incluidas en este término genérico son: bronquitis crónica, enfisema y bronquiectasia.

En algunos aspectos, los compuestos descritos en este documento se usan para el tratamiento del asma. Además, los compuestos descritos en este documento se pueden usar para el tratamiento de endotoxemia y sepsis. En una realización, los compuestos descritos en este documento se usan para el tratamiento de la artritis reumatoide (RA). En otra realización más, los compuestos descritos en este documento se usan para el tratamiento de la dermatitis de contacto o atópica. La dermatitis de contacto incluye dermatitis irritativa, dermatitis fototóxica, dermatitis alérgica, dermatitis fotoalérgica, urticaria de contacto, dermatitis tipo contacto sistémica y similares. La dermatitis irritativa puede ocurrir cuando se usa demasiada sustancia en la piel cuando la piel es sensible a cierta sustancia. La dermatitis atópica, a veces llamada eczema, es un tipo de dermatitis, una enfermedad atópica de la piel.

En otra realización, los compuestos descritos en este documento se pueden usar para tratar el acné.

En otra realización, los compuestos descritos en este documento se pueden usar para el tratamiento de la arteriosclerosis, que incluyen la aterosclerosis. Arteriosclerosis es un término general que describe cualquier endurecimiento de arterias medianas o grandes. La arteriosclerosis es un endurecimiento de una arteria específicamente debido a una placa ateromatosa.

En otra realización, los compuestos descritos en este documento se pueden usar para el tratamiento de trastornos neurológicos que acompañan la acumulación anormal de proteínas, incluida la enfermedad de Alzheimer.

En otra realización, los compuestos descritos en este documento se pueden usar para el tratamiento de glomerulonefritis. La glomerulonefritis es una enfermedad renal autoinmune primaria o secundaria caracterizada por la inflamación de los glomérulos. Puede ser asintomático o presentarse con hematuria y/o proteinuria. Existen muchos tipos reconocidos, divididos en glomerulonefritis aguda, subaguda o crónica. Las causas son infecciosas (patógenos bacterianos, virales o parasitarios), autoinmunes o paraneoplásicos.

En otras realizaciones, los compuestos descritos en este documento se pueden usar para el tratamiento de bursitis, lupus, encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM), enfermedad de Addison, síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (APS), anemia aplásica, hepatitis autoinmune, enfermedad celíaca, enfermedad de Crohn, diabetes mellitus (tipo 1), síndrome de Goodpasture, enfermedad de grave, síndrome de guillain-barre (GBS), enfermedad de Hashimoto, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso, miastenia graves, síndrome opsoclonomioclono (OMS), neuritis óptica, tiroiditis de Ord, osteoartritis, uveoretinitis, pénfigo, poliartritis, cirrosis biliar primaria, síndrome de Reiter, arteritis de Takayasu, arteritis temporal, anemia hemolítica autoinmune caliente, granulomatosis de Wegener, alopecia universal, enfermedad de Chagas, síndrome de fatiga crónica, disautonomía, endometriosis, hidradenitis supurativa, cistitis

5 intersticial, neuromiotonía, sarcoidosis, esclerodermia, colitis ulcerosa, vitiligo, vulvodinia, apendicitis, arteritis, artritis, blefaritis, bronquiolitis, bronquitis, cervicitis, colangitis, colecistitis, corioamnionitis, colitis, conjuntivitis, cistitis, dacrioadenitis, dermatomiositis, endocarditis, endometritis, enteritis, enterocolitis, epicondilitis, epididimitis, fascitis, fibrositis, gastritis, gastroenteritis, gingivitis, hepatitis, hidradenitis, ileítis, iritis, laringitis, mastitis, meningitis, mielitis, miocarditis, miositis, nefritis, onfalitis, ooforitis, orquitis, osteítis, otitis, pancreatitis, parotitis, pericarditis, peritonitis, faringitis, pleuritis, flebitis, neumonitis, proctitis, prostatitis, pielonefritis, rinitis, salpingitis, sinusitis, estomatitis, sinovitis, tendinitis, amigdalitis, uveítis, vaginitis, vasculitis o vulvitis.

10 En este documento se describen procedimientos de alteración de la función de un ribosoma a través de la inhibición de factores de elongación. El procedimiento incluye poner en contacto el ribosoma con una cantidad disruptiva de la función de un compuesto de la invención. Se describen adicionalmente procedimientos de modulación de la actividad del ribosoma poniendo en contacto un ribosoma con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para modular la actividad del ribosoma. "Modular" puede significar inhibir o activar la actividad ribosómica. En este documento se describen procedimientos de inhibición de la actividad de ribosomas poniendo en contacto un ribosoma con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad del ribosoma. En este documento se describen procedimientos de inhibición de la actividad de ribosomas en una solución poniendo en contacto dicha solución con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad del ribosoma en dicha solución. En este documento se describen procedimientos de inhibición de la actividad de ribosoma en una célula poniendo en contacto dicha célula con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad del ribosoma en dicha célula. En este documento se describen procedimientos de inhibición de la actividad de ribosomas en un tejido poniendo en contacto dicho tejido con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad del ribosoma en dicho tejido. En este documento se describen procedimientos de inhibición de la actividad de ribosomas en un organismo poniendo en contacto dicho organismo con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad del ribosoma en dicho organismo. En este documento se describen procedimientos de inhibición de la actividad de ribosomas en un animal poniendo en contacto dicho animal con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad del ribosoma en dicho animal. En este documento se describen procedimientos de inhibición de la actividad de ribosomas en un mamífero poniendo en contacto dicho mamífero con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad del ribosoma en dicho mamífero. En este documento se describen procedimientos de inhibición de la actividad de ribosomas en un humano poniendo en contacto dicho humano con una cantidad de un compuesto de la invención suficiente para inhibir la actividad del ribosoma en dicho ser humano. En este documento se describen procedimientos en los que el % de actividad de ribosoma después de poner en contacto un ribosoma con un compuesto de la invención es menos de 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 o 90% de la actividad de ribosoma en ausencia de dicha etapa de contacto.

35 En este documento se describen procedimientos de tratamiento de una enfermedad mediada por actividad de ribosoma (por ejemplo, factor de elongación 1 (EF1) o factor de elongación 2 (EF2)) en un sujeto que necesita dicho tratamiento. El procedimiento incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

40 Las presentes entidades químicas, composiciones farmacéuticas y procedimientos proporcionan maneras de modular la actividad catalítica de un ribosoma. El procedimiento incluye la etapa de poner en contacto el ribosoma con una cantidad que modula la actividad, un antagonista de la entidad química de unión de bolsillo de afinidad. También se proporcionan compuestos para uso en el tratamiento de una afección o trastorno mediado por la actividad ribosómica en un sujeto que necesita dicho tratamiento. El tratamiento incluye administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de la entidad química.

#### Tratamiento combinado

45 En algunos aspectos, la presente invención también proporciona compuestos para uso en terapias de combinación en las que se usa un agente conocido para modular otras rutas u otros componentes de la misma ruta, o incluso conjuntos solapantes de enzimas diana en combinación con un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. En un aspecto, tal terapia incluye, pero no se limita a la combinación de compuestos de esta invención con agentes quimioterapéuticos, anticuerpos terapéuticos y tratamiento por radiación, para proporcionar un efecto terapéutico sinérgico.

50 Específicamente, en un aspecto, esta invención también se refiere a una composición farmacéutica para inhibir el crecimiento anormal de células o la acumulación de proteínas en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en combinación con una cantidad de un agente contra el cáncer (por ejemplo, un agente quimioterapéutico), en el que las cantidades del compuesto o sal y del agente quimioterapéutico son eficaces en conjunto para inhibir el crecimiento celular anormal. Muchos agentes quimioterapéuticos se conocen actualmente en la técnica y se pueden usar en combinación con los compuestos de la invención.

En algunas realizaciones, el agente quimioterapéutico se selecciona del grupo que consiste en inhibidores mitóticos, agentes alquilantes, antimetabolitos, antibióticos intercalantes, inhibidores del factor de crecimiento, inhibidores del ciclo celular, enzimas, inhibidores de la topoisomerasa, modificadores de la respuesta biológica, antihormonas, inhibidores de la angiogénesis y anti-andrógenos.



Se puede emplear una amplia variedad de agentes contra el cáncer en combinación. Los ejemplos no limitantes son agentes quimioterapéuticos, agentes citotóxicos, y moléculas pequeñas no peptídicas tales como Gleevec (imatinib mesilato), Velcade (bortezomib), Casodex (bicalutamida), Iressa (gefitinib), y adriamicina, así como un huésped de agente quimioterapéutico. Los ejemplos no limitantes de agentes quimioterapéuticos incluyen agentes alquilantes tales como tiotepa y ciclofosfamida (CYTOXAN™); alquilsulfonatos tales como busulfan, improsulfan y piposulfan; aziridinas tales como benzodopa, carboquona, meturedopa y uredopa; etileniminas y metilamelaminas incluyendo altretamina, trietilenmelamina, trietilenfosforamida, trietilfosforamida y trimetilolomelamina; mostazas de nitrógeno tales como clorambucilo, clornafazina, colofosfamida, estramustina, ifosfamida, mecloretamina, clorhidrato de óxido de mecloretamina, melfalán, novembichina, fenesterina, prednimustina, trofosfamida, mostaza de uracilo; nitrosureas tales como carmustina, clorozotocina, fotemustina, lomustina, nimustina, ranimustina; antibióticos como aclacinomisinas, actinomicina, autramicina, azaserina, bleomicinas, cactinomicina, caliqueamicina, carabicina, carminomicina, carzinoflina, cromomicinas, dactinomicina, daunorrubicina, detorubicina, 6-diazo-5-oxo-L-norleucina, doxorubicina, epirubicina, esorubicina, idarrubicina, marcelomicina, mitomicinas, ácido micofenólico, nogalamicina, olivomicinas, peplomicina, potfiromicina, puromicina, quelamicina, rodorubicina, estreptonigrina, estreptozocina, tubercidina, ubenimex, zinostatina, zorubicina; antimetabolitos tales como metotrexato y 5-fluorouracilo (5-FU); análogos de ácido fólico tales como denopterina, metotrexato, pteropterina, trimetrexato; análogos de purina tales como fludarabina, 6-mercaptopurina, tiampirina, tioguanina; análogos de pirimidina tales como ancitabina, azacitidina, 6-azauridina, carmofur, citarabina, didesoxiuridina, doxifluridina, encitabina, floxuridina, andrógenos tales como calusterona, propionato de dromostanolona, epitostanol, mepitostano, testolactona; antiadrenales tales como aminoglutetimida, mitotano, trilostano; reabastecedor de ácido fólico tal como ácido frolínico; aceglatona; aldofosfamida glucósido; ácido aminolevulínico; amsacrina; bestrabucil; bisantreno; edatraxato; defofamina; demecolcina; diaziadona; elfomitina; acetato de eliptinio; etoglucida; nitrato de galio; hidroxiaurea; lentinano; lonidamina; mitoguazone; mitoxantrona; mopidamol; nitracrina; pentostatina; fenamet; pirarubicina; ácido podofilínico; 2-etilhidrazida; procarbazona; PSK.R™; razoxano; sizofiran; espirogermanio; ácido tenuazónico; triaziquona; 2,2',2 "triclorotrietilamina; uretano; vindesina; dacarbazina; manomustina; mitobronitol; mitolactol; pipobromano; gacitosina; arabinósido ("Ara-C"); ciclofosfamida; tiotepa; taxanos, por ejemplo paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia); ácido retinoico; esperamicinas; capecitabina; y sales, ácidos o derivados farmacéuticamente aceptables de cualquiera de los anteriores. También se incluyen acondicionadores de células quimioterapéuticos apropiados que son agentes antihormonales que actúan para regular o inhibir la acción de la hormona en tumores tales como antiestrógenos incluyendo, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, 4 (5)-imidazoles que inhibe la aromataza, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, LY 117018, onapristona y toremifeno (Fareston); y antiandrógenos tales como flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida y goserelina; clorambucilo; gemcitabina; 6-tioguanina; mercaptopurina; metotrexato; análogos de platino tales como cisplatino y carboplatino; vinblastina; platino; etopósido (VP-16); ifosfamida; mitomicina C; mitoxantrona; vincristina; vinorelbina; navelbina; novantrona; tenipósido; daunomicina; aminopterina; xeloda; ibandronato; camptotecina-11 (CPT-11); inhibidor de topoisomerasa RFS 2000; difluorometilornitina (DMFO). En este documento se describe un procedimiento para inhibir el crecimiento celular anormal en un mamífero o tratar un trastorno hiperproliferativo, procedimiento que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, en combinación radioterapia, en la que las cantidades del compuesto, sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado están en combinación con la radioterapia eficaz para inhibir el crecimiento celular anormal o tratar el trastorno hiperproliferativo en el mamífero. Las técnicas para administrar radioterapia son conocidas en la técnica, y estas técnicas se pueden usar en la terapia de combinación descrita en este documento. La administración de uno o más de los compuestos de la invención en esta terapia de combinación se puede determinar como se describe en este documento.

En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención se usa en combinación con taxanos, por ejemplo, paclitaxel (TAXOL™, Bristol-Myers Squibb Oncology, Princeton, N.J.) y docetaxel (TAXOTERE™, Rhone-Poulenc Rorer, Antony, Francia). En algunas realizaciones, se usa un compuesto de la presente invención en combinación con paclitaxel. En este documento se describe una composición que comprende paclitaxel y un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención se usa en combinación con DHA-paclitaxel. En este documento se describe una composición que comprende DHA-paclitaxel y un compuesto de la presente invención. En algunas realizaciones, un compuesto de la presente invención se usa en combinación con profármacos de Taxol activados por tumor o paclitaxel unido a un polímero de poliglutamato.

En algunas realizaciones, el uso de compuestos de la presente invención puede permitir la reducción de la dosificación de Taxol en el tratamiento de cánceres. En algunas realizaciones, la cantidad de Taxol administrada por vía intravenosa para tratar el carcinoma de mama, cuando se combina con uno o más compuestos de la presente invención, es aproximadamente 175 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 165 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 155 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 145 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 135 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 125 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 115 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 105 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 95 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 85 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 65 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 55 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 45 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 35 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas.

- En algunas realizaciones, la cantidad de Taxol administrada por vía intravenosa para tratar el carcinoma de pulmón de células no pequeñas, cuando se combina con uno o más compuestos de la presente invención, es de aproximadamente 135 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas, o aproximadamente 125 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 115 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas, o aproximadamente 105 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas, o aproximadamente 95 mg/m<sup>2</sup> durante 3 horas, o aproximadamente 85 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas, o aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas, o aproximadamente 65 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas, o aproximadamente 55 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas, o aproximadamente 45 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas, o aproximadamente 35 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas, o aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas, o aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas, o aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas, o aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup> durante 24 horas.
- 5 En realizaciones adicionales, el tratamiento con Taxol y uno o más compuestos de esta invención se puede seguir por administración intravenosa de cisplatino. En algunas realizaciones, la cantidad de cisplatino administrada es aproximadamente 75 mg/m<sup>2</sup>, o aproximadamente 65 mg/m<sup>2</sup>, o aproximadamente 55 mg/m<sup>2</sup>, o aproximadamente 45 mg/m<sup>2</sup>, o aproximadamente 35 mg/m<sup>2</sup>, o aproximadamente 25 mg/m<sup>2</sup>, o aproximadamente 15 mg/m<sup>2</sup>, o aproximadamente 5 mg/m<sup>2</sup>, o aproximadamente 1 mg/m<sup>2</sup>.
- 10 En algunas realizaciones, otros taxanos se administran como se describe para Taxol.
- 15 En algunos aspectos, los agentes contra el cáncer y uno o más de los compuestos de la invención se administran simultáneamente. En algunas realizaciones, los agentes contra el cáncer y uno o más de los compuestos de la invención se administran en la misma formulación. En algunas realizaciones, los agentes contra el cáncer y uno o más de los compuestos de la invención se administran de forma escalonada, por ejemplo, cada dos días o en diferentes
- 20 tiempos de comida. En algunas realizaciones, los agentes contra el cáncer y uno o más de los compuestos de la invención se administran como dos formulaciones separadas administradas en tiempos diferentes. En algunas realizaciones, los agentes contra el cáncer y uno o más de los compuestos de la invención se administran como dos formulaciones separadas administradas en tiempos similares.
- 25 En este documento se describe un procedimiento para instruir a un paciente o profesional médico con respecto a la dosificación apropiada de un compuesto de la invención para que se use en combinación con uno o más agentes contra el cáncer adicionales. En este documento también se describe un procedimiento para instruir a un paciente con respecto al compuesto apropiado de la invención para que se use en combinación con un agente contra el cáncer particular.
- 30 Se describe en este documento un procedimiento de tratamiento de un trastorno en un sujeto que comprende: (a) administrar una cantidad eficaz de un inhibidor de la traducción de proteínas a un sujeto que necesita tratamiento; y (b) administrar al sujeto una cantidad eficaz de radioterapia. En diversos aspectos, la radioterapia se administra mediante uno de varios procedimientos, o una combinación de procedimientos, que incluyen, pero no se limitan a, terapia de haz externo, radioterapia interna, radiación de implante, radiocirugía estereotáctica, radioterapia sistémica, radioterapia y braquiterapia intersticial permanente o temporal. En algunas realizaciones, la radioterapia se administra en una dosis de 20 Gy a 80 Gy en total, fraccionada en dosis más pequeñas durante un ciclo de tratamiento que puede durar varias
- 35 semanas. El término "braquiterapia", como se usa en este documento, se refiere a la radioterapia administrada por un material radioactivo confinado espacialmente insertado en el cuerpo en o cerca de un tumor u otro sitio de enfermedad tisular proliferativa. El término tiene la intención, sin limitación, de incluir la exposición a isótopos radiactivos (por ejemplo, At-211, 1-131, 1-125, Y-90, Re-186, Re-188, Sm-153, Bi-212, P-32, e isótopos radiactivos de Lu). Las fuentes de radiación apropiadas para uso como un acondicionador de células de la presente invención incluyen tanto sólidos como líquidos. A modo de ejemplo no limitante, la fuente de radiación puede ser un radionúclido, como 1-125, 1-131, Yb-169, Ir-192 como fuente sólida, 1-125 como fuente sólida u otros radionúclidos que emiten fotones, partículas beta, radiación gamma u otros rayos terapéuticos. El material radioactivo también puede ser un fluido hecho a partir de cualquier solución de radionúclido(s), por ejemplo, se puede producir una solución de I-125 o 1-131, o un fluido
- 40 radioactivo usando una suspensión de un fluido apropiado que contiene pequeñas partículas de radionucleidos sólidos, tales como Au-198, Y-90. Además, el (los) radionúclido (s) se puede (n) incorporar en un gel o microesferas radiactivas.
- 45 Sin estar limitados por ninguna teoría, los compuestos de la presente invención hacen que las células anormales sean más sensibles al tratamiento con radiación con el objetivo de matar y/o inhibir el crecimiento de tales células.
- 50 En este documento se describe un procedimiento para sensibilizar células anormales en un mamífero al tratamiento con radiación que comprende administrar al mamífero una cantidad de un compuesto de la presente invención o sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable del mismo, qué cantidad es eficaz es sensibilizar las células anormales al tratamiento con radiación. La cantidad del compuesto, sal o solvato en este procedimiento se puede determinar según los medios para determinar las cantidades eficaces de tales compuestos descritos en este documento.
- 55 Se describe en este documento un procedimiento de y una composición farmacéutica de inhibir el crecimiento anormal de células en un mamífero que comprende una cantidad de un compuesto de la presente invención, o una sal, éster, profármaco, solvato, hidrato o derivado farmacéuticamente aceptable de los mismos, o un derivado marcado isotópicamente del mismo, y una cantidad de una o más sustancias seleccionadas entre agentes antiangiogénicos, inhibidores de la señal de transducción y agentes antiproliferativos.

Los agentes antiangiogénesis, tales como los inhibidores de MMP-2 (matriz-metaloproteínasa 2), los inhibidores de MMP-9 (matriz-metaloproteínasa 9) y los inhibidores de COX-11 (ciclooxigenasa 11), se pueden usar junto con un compuesto de la presente invención y las composiciones farmacéuticas descritas en este documento. Los ejemplos de inhibidores de COX-II útiles incluyen CELEBREX™ (alecoxib), valdecoxib y rofecoxib. Ejemplos de inhibidores de metaloproteínas de matriz útiles se describen en WO 96/33172 (publicada el 24 de octubre de 1996), WO 96/27583 (publicada el 7 de marzo de 1996), Solicitud de Patente Europea No. 97304971.1 (presentada el 8 de julio de 1997), Solicitud de Patente Europea No. 99308617.2 (presentada el 29 de octubre de 1999), WO 98/07697 (presentada el 26 de febrero de 1998), WO 98/03516 (presentada el 29 de enero de 1998), WO 98/34918 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/34915 (publicado el 13 de agosto de 1998), WO 98/33768 (publicado el 6 de agosto de 1998), WO 98/30566 (publicado el 16 de julio de 1998), Publicación de Patente Europea 606,046 (presentada el 13 de julio de 1994), Publicación de Patente Europea 931,788 (presentada el 28 de julio de 1999), WO 90/05719 (presentada el 31 de mayo de 1990), WO 99/52910 (presentada el 21 de octubre de 1999), WO 99/52889 (presentada el 21 de octubre de 1999), WO 99/29667 (presentada el 17 de junio de 1999), Solicitud Internacional PCT No. PCT/IB98/01113 (presentada el 21 de julio de 1998), Solicitud de Patente Europea No. 99302232.1 (presentada el 25 de marzo de 1999), Solicitud de Patente Británica No. 9912961 .1 (presentada el 3 de junio de 1999), Solicitud provisional de los Estados Unidos No. 60/148.464 (presentada el 12 de agosto de 1999), la Patente de los Estados Unidos 5,863,949 (presentada el 26 de enero de 1999), Patente de los Estados Unidos 5,861,510 (publicada el 19 de enero de 1999) y la Publicación de Patente Europea 780,386 (publicada el 25 de junio de 1997). Los inhibidores de MMP-2 y MMP-9 preferidos son aquellos que tienen poca o ninguna actividad inhibidora de MMP-I. Los agentes también son aquellos que inhiben selectivamente MMP-2 y/o AMP-9 en relación con las otras metaloproteínas de la matriz (esto es, MAP-I, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP -8, MMP-10, MMP-I1, MMP-12 y MMP-13). Algunos ejemplos específicos de inhibidores de MMP útiles en la presente invención son AG-3340, RO 32-3555 y RS 13-0830.

Los compuestos de la invención se pueden formular o administrar junto con otros agentes que actúan para aliviar los síntomas de afecciones inflamatorias tales como encefalomielititis, asma y otras enfermedades descritas en este documento. Estos agentes incluyen fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAID), por ejemplo, ácido acetilsalicílico; ibuprofeno; naproxeno; indometacina; nabumetona; tolmetina; etc. Los corticosteroides se usan para reducir la inflamación y suprimir la actividad del sistema inmune. El fármaco recetado más comúnmente de este tipo es la prednisona. La cloroquina (Aralen) o la hidroxicloroquina (Plaquenil) también pueden ser muy útiles en algunas personas con lupus. Con mayor frecuencia se recetan para los síntomas de lupus en la piel y en las articulaciones. La azatioprina (Imuran) y la ciclofosfamida (Cytoxan) suprimen la inflamación y tienden a suprimir el sistema inmunitario. Otros agentes, por ejemplo, el metotrexato y la ciclosporina se usan para controlar los síntomas del lupus. Los anticoagulantes se emplean para evitar que la sangre se coagule rápidamente. Van desde la aspirina en dosis muy bajas, lo que evita que las plaquetas se peguen, hasta la heparina/cumadín.

Los compuestos descritos en este documento se pueden formular o administrar junto con barreras de tejido sólido o líquido también conocidas como lubricantes. Los ejemplos de barreras tisulares incluyen, pero no se limitan a, polisacáridos, poliglicanos, seprafilm, interceed y ácido hialurónico.

En este documento se describen fármacos administrados junto con los compuestos descritos en este documento. Tales fármacos incluyen cualquier fármaco apropiado administrado útilmente por inhalación, por ejemplo, analgésicos, por ejemplo, codeína, dihidromorfina, ergotamina, fentanilo o morfina; preparaciones anginales, por ejemplo, diltiazem; antialérgicos, por ejemplo, cromoglicato, ketotifeno o nedocromilo; antiinfecciosos, por ejemplo, cefalosporinas, penicilinas, estreptomocina, sulfonamidas, tetraciclinas o pentamidina; antihistamínicos, por ejemplo, metapirileno; antiinflamatorios, por ejemplo, beclometasona, flunisolida, budesonida, tipredano, acetónido de triamcinolona o fluticasona; antitusivos, por ejemplo, noscapina; broncodilatadores, por ejemplo, efedrina, adrenalina, fenoterol, formoterol, isoprenalina, metaproterenol, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, reproterol, rimiterol, salbutamol, salmeterol, terbutalina, isoetarina, tulobuterol, orciprenalina o (-) - 4-amino-3,5-dicloro- $\alpha$ -[[[6- [2- (2-piridinil) etoxi] hexil] - amino] metil] bencenometanol; diuréticos, por ejemplo, amilorida; anticolinérgicos, por ejemplo, ipratropio, atropina u oxitropio; hormonas, por ejemplo, cortisona, hidrocortisona o prednisolona; xantinas, por ejemplo, aminofilina, teofilinato de colina, teofilinato de lisina o teofilina; y proteínas y péptidos terapéuticos, por ejemplo, insulina o glucagón. Será evidente para una persona experta en el arte que, cuando sea apropiado, los fármacos se pueden usar en forma de sales (por ejemplo, como sales de metal alcalino o amina o como sales de adición de ácido) o como ésteres (por ejemplo, ésteres de alquilo inferior) o como solvatos (por ejemplo, hidratos) para optimizar la actividad y/o la estabilidad del medicamento.

Otros agentes terapéuticos de ejemplo útiles para una terapia de combinación incluyen, pero no se limitan a, agentes como los descritos anteriormente, radioterapia, antagonistas de hormonas, hormonas y sus factores de liberación, fármacos tiroideos y antitiroideos, estrógenos y progestinas, andrógenos, hormona adrenocorticotrópica; esteroides adrenocorticales y sus análogos sintéticos; inhibidores de la síntesis y acción de las hormonas adrenocorticales, insulina, agentes hipoglucemiantes orales, y la farmacología del páncreas endocrino, agentes que afectan la calcificación y el recambio óseo: calcio, fosfato, hormona paratiroidea, vitamina D, calcitonina, vitaminas tales como vitaminas solubles en agua, complejo de vitamina B, ácido ascórbico, vitaminas solubles en grasas, vitaminas A, K y E, factores de crecimiento, citoquinas, quimiocinas, agonistas y antagonistas del receptor muscular; agentes anticolinesterásicos; agentes que actúan en la unión neuromuscular y/o ganglios autónomos; catecolaminas, fármacos

simpaticomiméticos y agonistas o antagonistas de los receptores adrenérgicos; y agonistas y antagonistas del receptor 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina).

5 Los agentes terapéuticos también pueden incluir agentes para el dolor y la inflamación tales como antagonistas de histamina e histamina, antagonistas de bradiquinina y bradiquinina, 5-hidroxitriptamina (serotonina), sustancias lipídicas que se generan por biotransformación de los productos de la hidrólisis selectiva de fosfolípidos de membrana, eicosanoides, prostaglandinas, tromboxanos, leucotrienos, aspirina, agentes antiinflamatorios no esteroideos, agentes analgésicos-antipiréticos, agentes que inhiben la síntesis de prostaglandinas y tromboxanos, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible, inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa inducible-2, autacoides, hormonas paracrina, somatostatina, gastrina, citoquinas que median interacciones involucradas en respuestas inmunes humorales y  
10 celulares, autacoides derivados de lípidos, eicosanoides, agonistas  $\beta$ -adrenérgicos, ipratropio, glucocorticoides, metilxantinas, bloqueadores de los canales de sodio, agonistas de los receptores de opioides, bloqueadores de los canales de calcio, estabilizadores de membrana e inhibidores de leucotrieno.

15 Los agentes terapéuticos adicionales contemplados en este documento incluyen diuréticos, vasopresina, agentes que afectan a la conservación renal de agua, renina, angiotensina, agentes útiles en el tratamiento de isquemia de miocardio, agentes antihipertensivos, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de receptores  $\beta$ -adrenérgicos, agentes para el tratamiento de la hipercolesterolemia y agentes para el tratamiento de la dislipidemia.

20 Los ejemplos de anticuerpos terapéuticos que pueden combinarse con compuestos de esta invención incluyen, pero no se limitan a, anticuerpos anti-tirosina quinasa (cetuximab, panitumumab, trastuzumab), anticuerpos anti CD20 (rituximab, tositumomab) y otros anticuerpos tales como alemtuzumab, bevacizumab y gemtuzumab. Además, los agentes terapéuticos usados para inmunomodulación, tales como inmunomoduladores, agentes inmunosupresores, tolerógenos e inmunoestimulantes se contemplan mediante los procedimientos en este documento. Además, los agentes terapéuticos que actúan sobre la sangre y los órganos productores de sangre, los agentes hematopoyéticos, los factores de crecimiento, los minerales y las vitaminas, los fármacos anticoagulantes, trombolíticos y antiplaquetarios.

25 Se pueden encontrar agentes terapéuticos adicionales que se pueden combinar con uno o más compuestos de esta invención en Goodman and Gilman's "The Pharmacological Basis of Therapeutics," Tenth Edition, edited by Hardman, Limbird and Gilman o the "Physician's Desk Reference", Thomson Reuters; 63rd edition, que se incorporan en este documento como referencia en su totalidad.

30 Los compuestos descritos en este documento se pueden usar en combinación con los agentes descritos en este documento u otros agentes apropiados, dependiendo de la afección que se trata. Por consiguiente, en algunas realizaciones, los compuestos de la invención se administrarán junto con otros agentes como se describió anteriormente. Cuando se usan en terapia de combinación, los compuestos descritos en este documento se pueden administrar con el segundo agente simultáneamente o por separado. Esta administración en combinación puede incluir la administración simultánea de los dos agentes en la misma forma de dosificación, administración simultánea en formas de dosificación separadas y administración separada. Es decir, un compuesto descrito en este documento y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden formular juntos en la misma forma de dosificación y administrarse simultáneamente. Alternativamente, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar simultáneamente, en donde ambos agentes están presentes en formulaciones separadas. En otra alternativa, un compuesto de la presente invención se puede administrar seguido por cualquiera de los agentes descritos anteriormente, o viceversa. En el protocolo de administración separado, un compuesto de la presente invención y cualquiera de los agentes descritos anteriormente se pueden administrar con unos pocos minutos de diferencia, o unas pocas horas de diferencia, o unos pocos días de diferencia.  
40

45 Los compuestos descritos en este documento se pueden usar en combinación con inhibidores de BRAF. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de BRAF seleccionados del grupo que comprende: Vemurafenib, GDC-0879, PLX-4720, PLX4032, dabrafenib, LGX818 y Sorafenib Tosilato. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden actuar en sinergia con uno o más inhibidores de BRAF. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en este documento pueden actuar en sinergia con todos los inhibidores de BRAF. Por ejemplo, meta Br-N-29-H RA-VII puede actuar en sinergia con un inhibidor de BRAF, por ejemplo, PLX4032. En algunos ejemplos, meta Cl-N-29-H RA-VII puede actuar en sinergia con uno o más inhibidores de BRAF incluyendo PLX4032. En ejemplos adicionales, meta CN-N-29-H RA-VII o N-29-H-Tyr-F-RA-VII pueden actuar en sinergia con uno o más inhibidores de BRAF.  
50

55 Los compuestos descritos en este documento se pueden usar en combinación con inhibidores de P13K. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de P13K seleccionados del grupo que comprende: wortmanina, demetoxiviridina, LY294002, perifosina, dabrafenib, CAL101, PX-866, IPI-145, BEZ235, SF1126, INK1117, GDC-0941, BKM120, XL147, XL765, palomid 529, GSK 1059615, ZSTK474, PWT33597, IC87114, TG100-115, CAL 263, PI-103, GNE-477, CUDC-907 y AEZS-136. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden actuar en sinergia con uno o más inhibidores de P13K. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en este documento pueden actuar en sinergia con todos los inhibidores de P13K. Por ejemplo, meta Br-N-29-H RA-VII puede actuar en sinergia con un inhibidor de

P13K. En algunos ejemplos, meta C1-N-29-H RA-VII puede actuar en sinergia con uno o más inhibidores de P13K. En ejemplos adicionales, meta CNN-29-H RA-VII o N-29-H-Tyr-F-RA-VII pueden actuar en sinergia con uno o más inhibidores de P13K.

5 En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden actuar en sinergia con el inhibidor dual PF-04691502, P13K/mTOR. Por ejemplo, meta Br-N-29-H RA-VII puede actuar en sinergia con PF-04691502. En algunos ejemplos, meta CI-N-29-H RAVII puede actuar en sinergia con PF-04691502. En ejemplos adicionales, meta CN-N-29-H RA-VII o N-29-H-Tyr-F-RA-VII pueden actuar en sinergia con PF-04691502.

10 Los compuestos descritos en este documento se pueden usar en combinación con inhibidores de MEK. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se pueden usar en combinación con uno o más inhibidores de MEK seleccionados del grupo que comprende: trametinib, selumetinib, MEK162, PD-35901, XL518, CL-1040, PD035901 y TAK-333. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento pueden actuar en sinergia con uno o más inhibidores de MEK. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en este documento pueden actuar en sinergia con todos los inhibidores de MEK. Por ejemplo, meta Br-N-29-H RA-VII puede actuar en sinergia con un inhibidor de MEK, por ejemplo, TAK-333. En algunos ejemplos, meta CI-N-29-H RA-VII puede actuar en sinergia con uno o más inhibidores de MEK incluyendo TAK-333. En ejemplos adicionales, meta CN-N-29-H RA-VII o N-29-H-Tyr-F-RA-VII pueden actuar en sinergia con uno o más inhibidores de MEK.

20 Los compuestos descritos en este documento se pueden usar en combinación con un agente que inhibe una ruta sobre la que actúa B-Raf, por ejemplo, la ruta MAPK. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en este documento se pueden usar en combinación con inhibidores de RAS, MEK y ERK. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en este documento se usan en combinación con un inhibidor de uno o más de los siguientes HRAS, KRAS, NRAS, DIRAS1, DIRAS2, DIRAS3, ERAS, GEM, MRAS, NKIRAS1, NKIRAS2, NRAS, RALA, RALB, RAP1A, RAP1B, RAP2A, RAP2B, RAP2C, RASD1, RASD2, RASL10A, RASL10B, RASL11A, RASL11B, RASL12, REM1, REM2, RERG, RERGL, RRAD, RRAS, y RRAS2. En algunas realizaciones, uno o más de los compuestos descritos en este documento se usan en combinación con un fármaco seleccionado del grupo que comprende: XL518, CI-1040, PD035901, selumetinib y GSK1120212. En algunas realizaciones, uno o más compuestos de la invención se usan en combinación con el inhibidor de ERK II, FR180204. En algunas realizaciones, estas combinaciones dan como resultado un efecto sinérgico. Como se usa en este documento, BRAF o B-Raf significa gen o proteína siempre que sea apropiado.

30 En las realizaciones en las que los compuestos descritos en este documento se usan en combinación con inhibidores de BRAF, P13K o MEK, la concentración de los inhibidores de BRAF, P13K o MEK puede estar en el intervalo de 10 nM-100 nM, 10 nM-200 nM, 10 nM -300 nM, 10 nM -400 nM, 10 nM -500 nM, 10 nM -600 nM, 10 nM -700 nM, 10 nM -800 nM, 10 nM -900 nM, 10 nM -1,000 nM, 10 nM - 1,100 nM, 10 nM -1,200 nM, 10 nM-1,300 nM, 10 nM-1,400 nM, 10 nM-1,500 nM, 10 nM-1,600 nM, 10 nM-1,700 nM, 10 nM-1,800 nM, 10 nM -1,900 nM, 10 nM -2,000 nM, 10 nM - 3,000 nM, 10 nM -4,000 nM, 10 nM -5,000 nM, 10 nM -4,000 nM, 10 nM -5,000 nM, 10 nM - 6,000 nM, 10 nM -7,000 nM, 10 nM - 8,000 nM, 10 nM -9,000 nM, 10 nM -10,000 nM, 10 nM - 11,000, 10 nM -12,000, 10 nM -13,000, 10 nM -14,000, 10 nM - 15,000, 10 nM -16,000, 10 nM - 17,000, 10 nM -18,000, 10 nM -19,000, 10 nM -20,000, 100 nM-100 nM, 100 nM-200 nM, 100 nM -300 nM, 100 nM -400 nM, 100 nM -500 nM, 100 nM -600 nM, 100 nM -700 nM, 100 nM - 800 nM, 100 nM - 900 nM, 100 nM -1,000 nM, 100 nM -1,100 nM, 100 nM -1,200 nM, 100 nM-1,300 nM, 100 nM-1,400 nM, 100 nM-1,500 nM, 100 nM-1,600 nM, 100 nM-1,700 nM, 100 nM-1,800 nM, 100 nM-1,900 nM, 100 nM-2,000 nM, 100 nM-3,000 nM, 100 nM-4,000 nM, 100 nM-5,000 nM, 100 nM-4,000 nM, 100 nM-5,000 nM, 100 nM-6,000 nM, 100 nM-7,000 nM, 100 nM-8,000 nM, 100 nM- 9,000 nM, 100 nM-10,000 nM, 100 nM-11,000 nM, 100 nM-12,000 nM, 100 nM-13,000 nM, 100 nM-14,000 nM, 100 nM-15,000 nM, 100 nM-16,000 nM, 100 nM-17,000 nM, 100 nM-18,000 nM, 100 nM-19,000 nM, 100 nM-20,000 nM, 1,000 nM -1,100 nM, 1,000 nM-1,200 nM, 1,000 nM-1,300 nM, 1,000 nM-1,400 nM, 1,000 nM-1,500 nM, 1,000 nM- 1,600 nM, 1,000 nM-1,700 nM, 1,000 nM-1,800 nM, 1,000 nM-1,900 nM, 1,000 nM-2,000 nM, 1,000 nM-3,000 nM, 1,000 nM-4,000 nM, 1,000 nM-5,000 nM, 1,000 nM-4,000 nM, 1,000 nM-5,000 nM, 1,000 nM-6,000 nM, 1,000 nM-7,000 nM, 1,000 nM-8,000 nM, 1,000 nM-9,000 nM, 1,000 nM-10,000 nM, 1,000 nM-11,000 nM, 1,000 nM-12,000 nM, 1,000 nM- 13,000 nM, 1,000 nM-14,000 nM, 1,000 nM-15,000 nM, 1,000 nM-16,000 nM, 1,000 nM-17,000 nM, 1,000 nM-18,000 nM, 1,000 nM-19,000 nM, 1,000 nM-20,000 nM, 10,000 nM-11,000 nM, 10,000 nM-12,000 nM, 10,000 nM-13,000 nM, 10,000 nM-14,000 nM, 10,000 nM-15,000 nM, 10,000 nM-16,000 nM, 10,000 nM-17,000 nM, 10,000 nM-18,000 nM, 10,000 nM-19,000 nM, o 10,000 nM-20,000 nM.

55 En algunas realizaciones, la concentración de inhibidores de BRAF, PK13 o MEK usados en combinación con los compuestos de la presente divulgación es 100 nM, 200 nM, 300 nM, 400 nM, 500 nM, 600 nM, 700 nM, 800 nM, 900 nM, 1  $\mu$ M, 2  $\mu$ M, 3  $\mu$ M, 4  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 6  $\mu$ M, 7  $\mu$ M, 8  $\mu$ M, 9  $\mu$ M, o 10  $\mu$ M. En algunas realizaciones, la concentración de inhibidores de BRAF, PK13 o MEK usados en combinación con los compuestos de la presente divulgación es de 200 nM. En algunas realizaciones, la concentración de inhibidores de BRAF, PK13 o MEK usada en combinación con los compuestos de la presente divulgación es de 500 nM. En algunas realizaciones, la concentración de inhibidores de BRAF, PK13 o MEK usados en combinación con los compuestos de la presente divulgación es 3  $\mu$ M. En algunas realizaciones, la concentración de inhibidores de BRAF, PK13 o MEK usada en combinación con los compuestos de la presente divulgación es 6  $\mu$ M. En algunas realizaciones, la concentración de inhibidores de BRAF, PK13 o MEK usada en combinación con los compuestos de la presente divulgación es 10  $\mu$ M.

En las realizaciones en las que los compuestos descritos en este documento se usan en combinación con inhibidores de BRAF, P13K o MEK, la concentración de los compuestos descritos en este documento puede estar en el intervalo de 0.001  $\mu$ M-0.01  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M - 0.02  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.03  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.04  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.05  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.06  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.07  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.08  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.09  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.1  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.2  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.3  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M-0.4  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.5  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.6  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.7  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.8  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -0.9  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -1  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -2  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -3  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -4  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -5  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -6  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -7  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -8, 0.001  $\mu$ M -9  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -10  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -20  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -30  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -40  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -50  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -60  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -70  $\mu$ M, 0.001  $\mu$ M -80, 0.001  $\mu$ M -90  $\mu$ M, o 0.001  $\mu$ M -100  $\mu$ M. En algunas realizaciones la concentración de los compuestos descritos en este documento cuando se usan en combinación con inhibidores BRAF, P13K o MEK es 0.01  $\mu$ M, 0.02  $\mu$ M, 0.03  $\mu$ M, 0.04  $\mu$ M, 0.05  $\mu$ M, 0.06  $\mu$ M, 0.07  $\mu$ M, 0.08  $\mu$ M, 0.09  $\mu$ M, 0.1  $\mu$ M, 0.2  $\mu$ M, 0.3  $\mu$ M, 0.4  $\mu$ M, 0.5  $\mu$ M, 0.6  $\mu$ M, 0.7  $\mu$ M, 0.8  $\mu$ M, 0.9  $\mu$ M, 1  $\mu$ M, 2  $\mu$ M, 3  $\mu$ M, 4  $\mu$ M, 5  $\mu$ M, 6  $\mu$ M, 7  $\mu$ M, 8  $\mu$ M, 9  $\mu$ M, 10  $\mu$ M, 20  $\mu$ M, 30  $\mu$ M, 40  $\mu$ M, 50  $\mu$ M, 60  $\mu$ M, 70  $\mu$ M, 80  $\mu$ M, 90  $\mu$ M, o 100  $\mu$ M.

#### Administración

En algunos aspectos de la invención, la administración de los compuestos de la presente invención se efectúa mediante cualquier procedimiento que permita la administración de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen rutas orales, rutas intraduodenales, inyección parenteral (que incluye intravenosa, intraarterial, subcutánea, intramuscular, intravascular, intraperitoneal o en infusión), administración tópica (por ejemplo, aplicación transdérmica), administración rectal, mediante administración local mediante catéter o stent. Los compuestos también se pueden administrar intraadiposal o intratecalmente.

En algunos aspectos de la invención, la cantidad del compuesto administrado depende del mamífero que se está tratando, la gravedad del trastorno o la afección, la velocidad de administración, la disposición del compuesto y la discreción del médico que prescribe.

En algunos aspectos de la invención, los compuestos se aplican como una terapia única o pueden implicar una o más de otras sustancias antitumorales, por ejemplo las seleccionadas entre, inhibidores mitóticos, por ejemplo vinblastina o un taxano; agentes alquilantes, por ejemplo cisplatino, carboplatino y ciclofosfamida; antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, citosina arabinósido e hidroxiurea; inhibidores del factor de crecimiento; inhibidores del ciclo celular; antibióticos intercalantes, por ejemplo, adriamicina y bleomicina; enzimas, por ejemplo, interferón; y antihormonas, por ejemplo antiestrógenos tales como Nolvadex™ (tamoxifeno) o, por ejemplo, antiandrógenos tales como Casodex™ (4'-ciano-3- (4-fluorofenilsulfonil) -2-hidroxi-2-metil- 3'- (trifluorometil) propionanilida). Tal tratamiento conjunto se puede lograr por medio de la dosificación simultánea, secuencial o separada de los componentes individuales del tratamiento. En algunas realizaciones, la una o más otras sustancias antitumorales se administran antes de la administración de los compuestos descritos en este documento. En otras realizaciones, la una o más otras sustancias antitumorales se administran aproximadamente 1 h, 2 h, 3 h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 16h, 17h, 18h, 19h, 20h, 21h, 22h, 23h, 24h, 1.5 d, 2 d, 2.5 d, 3 d, 4 d, 5 d, 6 d, 7 d o más antes de la administración de los compuestos descritos en este documento. En algunas otras realizaciones, la una o más otras sustancias antitumorales se administran después de la administración de los compuestos descritos en este documento. En otras realizaciones, la una o más otras sustancias antitumorales se administran aproximadamente 1 h, 2 h, 3 h, 4h, 5h, 6h, 7h, 8h, 9h, 10h, 11h, 12h, 13h, 14h, 15h, 16h, 17h, 18h, 19h, 20h, 21h, 22h, 23h, 24h, 1.5 d, 2 d, 2.5 d, 3 d, 4 d, 5 d, 6 d, 7 d o más después de la administración de los compuestos descritos en este documento.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en una sola dosis. Por lo general, tal administración será mediante inyección, por ejemplo, inyección intravenosa, para introducir el agente rápidamente. Sin embargo, se pueden usar otras rutas según corresponda. Una única dosis de un compuesto de la invención también se puede usar para el tratamiento de una afección aguda.

En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se administra en dosis múltiples. La dosis puede ser aproximadamente una vez, dos veces, tres veces, cuatro veces, cinco veces, seis veces o más de seis veces al día. La dosis puede ser aproximadamente una vez al mes, una vez cada dos semanas, una vez a la semana o una vez cada dos días. En otra realización, un compuesto de la invención y otro agente se administran juntos aproximadamente una vez por día a aproximadamente 6 veces por día. En otra realización, la administración de un compuesto de la invención y un agente continúa durante menos de aproximadamente 7 días. En otra realización más, la administración continúa durante más de aproximadamente 6, 10, 14, 28 días, dos meses, seis meses o un año. En algunos casos, la dosificación continua se logra y se mantiene el tiempo que sea necesario.

La administración de los agentes de la invención puede continuar tanto tiempo como sea necesario. En algunas realizaciones, un agente de la invención se administra durante más de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 14 o 28 días. En algunas realizaciones, un agente de la invención se administra por menos de 28, 14, 7, 6, 5, 4, 3, 2 o 1 día. En algunas realizaciones, un agente de la invención se administra crónicamente de forma continua, por ejemplo, para el tratamiento de efectos crónicos.

Una cantidad eficaz de un compuesto de la invención se puede administrar ya sea en dosis únicas o múltiples mediante cualquiera de los modos aceptados de administración de agentes que tienen utilidades similares, que incluyen rutas rectal, bucal, intranasal y transdérmica, mediante inyección intraarterial., por vía intravenosa, intraperitoneal, parenteral, intramuscular, subcutánea, oral, tópica o como inhalante.

5 Las composiciones de la invención también se pueden administrar a través de un dispositivo impregnado o recubierto tal como un stent, por ejemplo, o un polímero cilíndrico insertado en la arteria. Dicho procedimiento de administración puede, por ejemplo, ayudar en la prevención o mejora de la restenosis siguiendo procedimientos tales como angioplastia con balón. Sin estar limitados por la teoría, los compuestos de la invención pueden ralentizar o inhibir la migración y la proliferación de células de músculo liso en la pared arterial que contribuyen a la reestenosis. Un compuesto de la invención se puede administrar, por ejemplo, mediante administración local desde los puntales de un stent, desde un stent injerto, desde injertos, o desde la cubierta o funda de un stent. En algunas realizaciones, un compuesto de la invención se mezcla con una matriz. Dicha matriz puede ser una matriz polimérica, y puede servir para unir el compuesto al stent. Las matrices poliméricas apropiadas para tal uso incluyen, por ejemplo, poliésteres o copoliésteres a base de lactona tales como polilactida, policaprolactona glicolida, poliortoésteres, polianhídridos, poliaminoácidos, polisacáridos, polifosfacenos, copolímeros de poli (éter-éster) (por ejemplo, PEO-PLLA); polidimetilsiloxano, poli (etileno-vinilacetato), polímeros o copolímeros basados en acrilato (por ejemplo, polihidroxietilmetacrilato de metilo, polivinilpirrolidinona), polímeros fluorados tales como politetrafluoroetileno y ésteres de celulosa. Las matrices apropiadas pueden ser no degradantes o pueden degradarse con el tiempo, liberando el compuesto o compuestos. Los compuestos de la invención se pueden aplicar a la superficie del stent mediante diversos procedimientos tales como recubrimiento por inmersión/centrifugación, recubrimiento por pulverización, recubrimiento por inmersión y/o recubrimiento por cepillado. Los compuestos se pueden aplicar en un solvente y el solvente puede dejarse evaporar, formando de este modo una capa de compuesto sobre el stent. Alternativamente, el compuesto puede estar localizado en el cuerpo del stent o injerto, por ejemplo, en microcanales o microporos. Cuando se implanta, el compuesto se difunde fuera del cuerpo del stent para entrar en contacto con la pared arterial. Tales stents se pueden preparar sumergiendo un stent fabricado para contener tales microporos o microcanales en una solución de uno o más de los compuestos de la invención en un solvente apropiado, seguido de la evaporación del solvente. El exceso de fármaco en la superficie del stent se puede eliminar mediante un breve lavado con solvente adicional. En aún otras realizaciones, los compuestos de la invención se pueden unir covalentemente a un stent o injerto. Se puede usar un enlazador covalente que se degrada in vivo, lo que conduce a la liberación de uno o más de los compuestos de la invención. Cualquier enlace biolábil se puede usar para tal fin, tal como enlaces éster, amida o anhídrido. Los compuestos de la invención se pueden administrar adicionalmente intravascularmente a partir de un balón usado durante la angioplastia. La administración extravascular de los compuestos a través del pericardio o a través de la aplicación adventicia de las formulaciones de la invención también se puede realizar para disminuir la reestenosis. Los compuestos de la invención se pueden administrar en dosificaciones como se describe en este documento (véase, por ejemplo, composiciones). Se sabe en la técnica que debido a la variabilidad entre sujetos en la farmacocinética del compuesto, la individualización del régimen de dosificación es necesaria para una terapia óptima. La dosificación para un compuesto de la invención se puede encontrar mediante experimentación rutinaria.

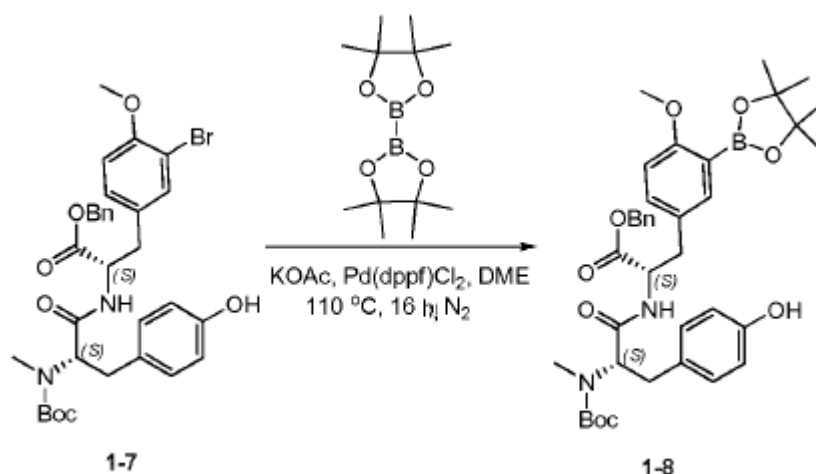
40 Cuando un compuesto de la invención se administra en una composición que comprende uno o más agentes, y el agente tiene una vida media más corta que uno o más de los compuestos de la invención, formas de dosis unitarias del agente y uno o más de los compuestos de la invención se pueden ajustar de acuerdo con lo anterior. Véase, por ejemplo, "Pharmaceutical compositions for oral administration". La presente composición farmacéutica puede estar, por ejemplo, en una forma apropiada para administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de liberación sostenida, solución, suspensión, para inyección parenteral como una solución, suspensión o emulsión estéril, para administración tópica como un ungüento o crema o para la administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en formas de dosificación unitarias apropiadas para administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un portador o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otros agentes medicinales o farmacéuticos, portadores, adyuvantes, etc. Las formas de administración parenteral de ejemplo incluyen soluciones o suspensiones de compuesto activo en soluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones de propilenglicol o dextrosa acuosas. Tales formas de dosificación se pueden regular adecuadamente, si se desea.

La síntesis y la actividad biológica de los compuestos de la presente invención se pueden determinar mediante los procedimientos descritos en los ejemplos a continuación.

Ejemplos

Ejemplo 1 (Referencia)

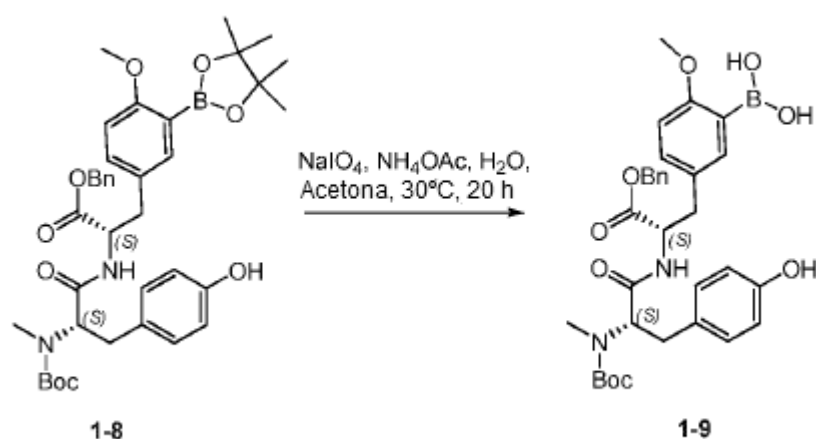
55 Compuesto 1-8



5 Se suspendieron el compuesto 1-7 (40 g, 62.5 mmol, 1.0 eq), Bis (pinacolato) diboro (20.56 g, 81.25 mmol, 1.3 eq), KOAc (18.38 g, 187.5 mmol, 3.0 eq) y Pd (dppf)Cl<sub>2</sub> (2.28 g, 3.125 mmol, 0.05 eq) en DME (750 ml) y se calentaron a 110 °C, durante 16 horas bajo la protección de N<sub>2</sub>. Se añadieron agua (500 ml) y EtOAc (500 ml). Las capas se separaron, y la capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter de petróleo: EtOAc = 2: 1 para dar el compuesto 1-8 (31 g, 72% de rendimiento) como un sólido de color blanco.

Ejemplo 2 (Referencia)

Compuesto 1-9



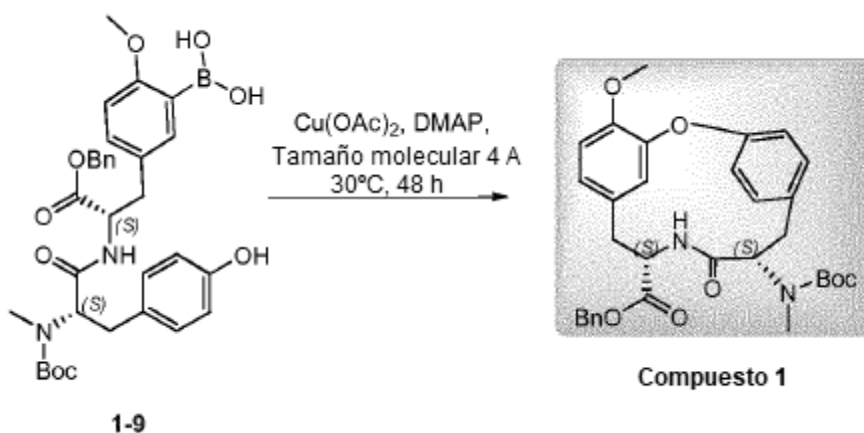
10

15 Se añadieron NH<sub>4</sub>OAc (solución acuosa, 450 ml, 0.1 N) y NaIO<sub>4</sub> (28.93 g, 135 mmol, 3.0 eq) a una solución agitada del compuesto 1-8 (31 g, 45 mmol, 1.0 eq) en acetona (540 ml). La mezcla se agitó a 30 °C, durante 20 horas. El solvente se evaporó y el residuo se disolvió en 500 ml de EtOAc, se lavó con 500 ml de ácido DL-tartárico acuoso al 20%. La capa acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 500 ml). La capa orgánica combinada se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter de petróleo: EtOAc = 2: 1 para dar el compuesto 1-9 (16 g, 58.6% de rendimiento) como un sólido de color blanco.

Ejemplo 3 (Referencia)

Compuesto 1

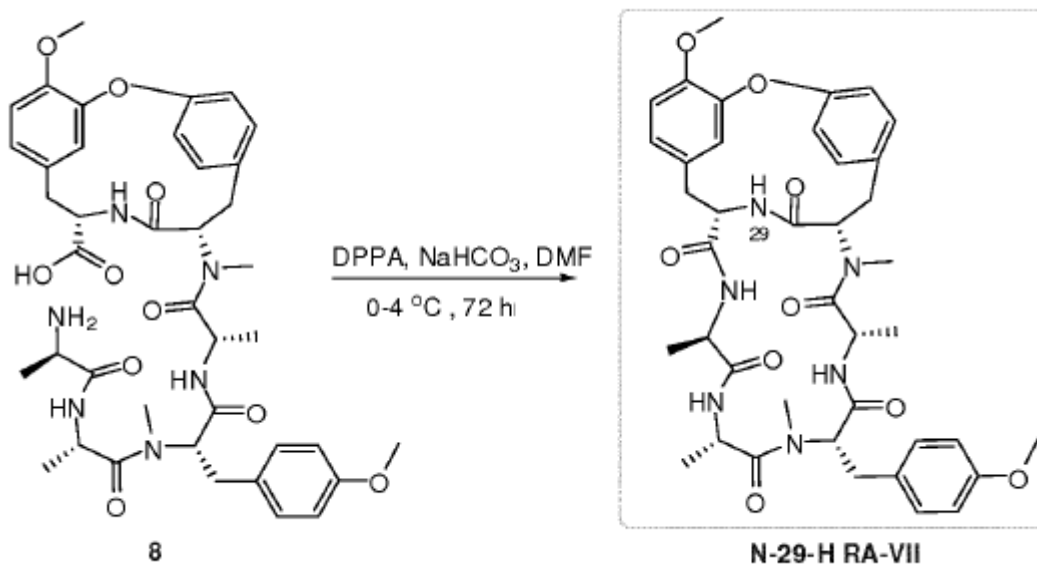




5 Se añadieron DMAP (2.135 g, 17.5 mmol, 5.0 eq) y tamices moleculares de 4 Å en polvo (3.584 g) a una solución de compuesto 1-9 (2.121 g, 3.5 mmol, 1.0 eq) en diclorometano anhidro (200 ml). Luego, la mezcla de reacción se agitó a 30 °C, durante 30 min. Se añadió Cu(OAc)<sub>2</sub> (0.8239 g, 4.55 mmol, 1.3 eq) a la mezcla y la mezcla se agitó a 30°C, durante 48 horas. La mezcla se filtró y se lavó sucesivamente con KHSO<sub>4</sub> al 5% (50 ml) y salmuera (50 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice usando éter de petróleo: EtOAc = 2:1 para dar el compuesto 1 (0.49 g, 25% de rendimiento) como un sólido de color blanco.

Ejemplo 4 (Referencia)

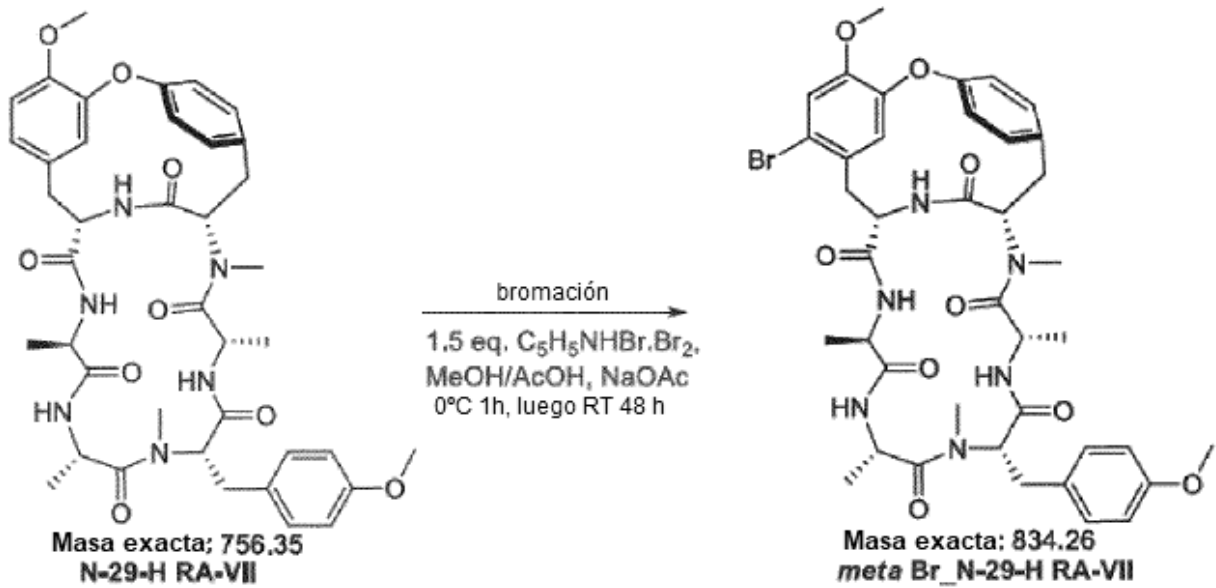
10 Compuesto N-29-H RA-VII



15 A una solución del compuesto 8 (29 mg, 37.5 umol, 1.0 eq.) en DMF (4.6 ml) se le añadió DPPA (fosforazidato de difenilo, 15.5 mg, 56.3 umol, 1.5 eq.) y NaHCO<sub>3</sub> (15.8 mg, 187.5 umol, 5.0 eq.) a 0 °C, luego la mezcla de reacción se agitó a 4 °C, durante 72 h. La mezcla de reacción se vertió sobre agua fría (9 ml) y se extrajo con EtOAc (3x9 ml). La fase orgánica se lavó con agua (9 ml), se secó sobre MgSO<sub>4</sub> anhidro y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto N-29-H RA-VII. Espectro de masas; 757.4 (M+1).

Ejemplo 5

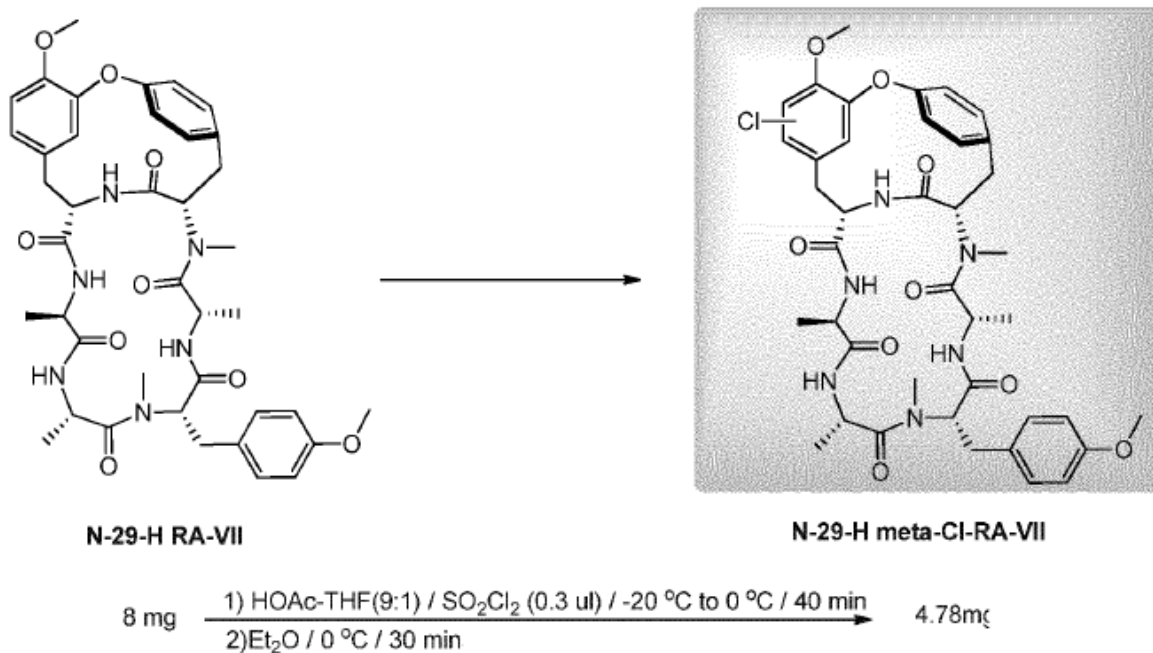
Compuesto meta Br-N-29-H RA-VII



5 Se añadieron acetato de sodio (4.3 mg, 54.7 mmol) y perbromuro de hidrobromuro de piridinio (17.2 mg, 54.7 μmol) a una solución enfriada con hielo de N-29-H RA-VII (23 mg, 30.4 μmol) en 1.6 ml. de solvente mixto MeOH/AcOH (V/V = 1:1). La mezcla de reacción se agitó a 0 °C, durante 1 hora y luego a temperatura ambiente durante 48 horas. La mezcla de reacción luego se diluyó con CHCl<sub>3</sub> (25 ml), se lavó secuencialmente con NaHSO<sub>3</sub> acuoso (5%, 6.4 ml) y salmuera (12.8 ml), y se secó sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. Después de la filtración, el solvente se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar meta Br-N-29-H RA-VII puro (16 mg, 62.9% de rendimiento). Espectro de masas; 835.3 (M+1).

Ejemplo 6

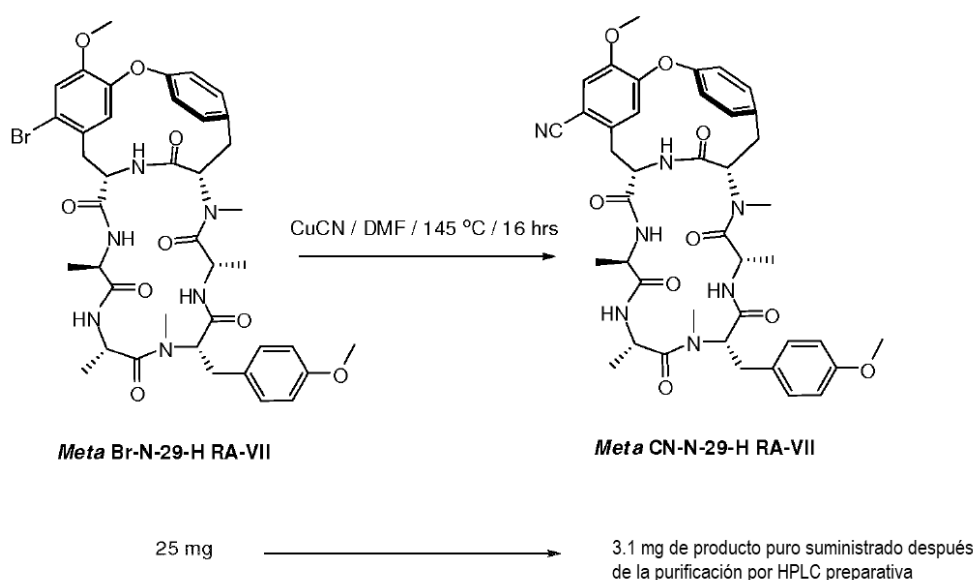
10 Compuesto meta Cl-N-29-H RA-VII



A una solución de N-29-H RA-VII (8 mg, 12  $\mu$ mol) en 600  $\mu$ l de HOAc/THF = 9: 1 se le añadió  $\text{SO}_2\text{Cl}_2$  (0.3  $\mu$ l, 36  $\mu$ mol) en baño de hielo, luego se agitó a  $-20^\circ\text{C}$ , durante 40 minutos, luego se añadieron 400  $\mu$ l de  $\text{Et}_2\text{O}$  a la mezcla, y se sacudió en un baño de hielo durante 30 minutos, se eliminó el solvente y el residuo se purificó por HPLC preparativa para dar MetaCl-N-29-H RA-VII puro.

5 Ejemplo 7

Compuesto meta CN-N-29-H RA-VII

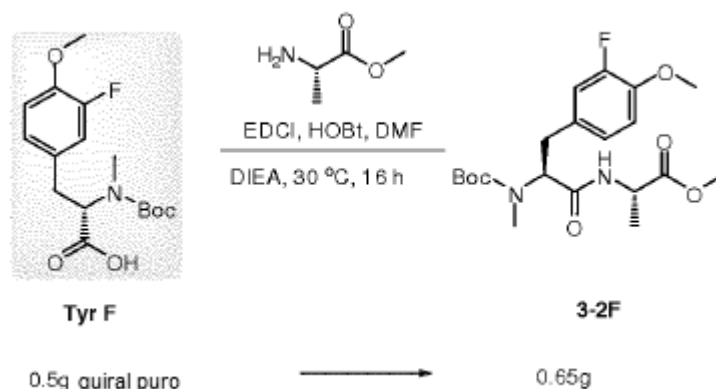


A una solución de Meta-Br-N-29-H RA-VII (25 mg, 30  $\mu$ mol) en DMF seco (1 ml) se le añadió CuCN (15 mg, 167  $\mu$ mol). La mezcla de reacción se agitó a  $145^\circ\text{C}$ , durante 16 horas. LC-MS mostró que la reacción se había completado, la mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar un producto en bruto, que se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto Meta-CN-N-29-H RA-VII (3.1 mg, rendimiento del 13.2%)

10

Ejemplo 8 (Referencia)

Compuesto 3-2F



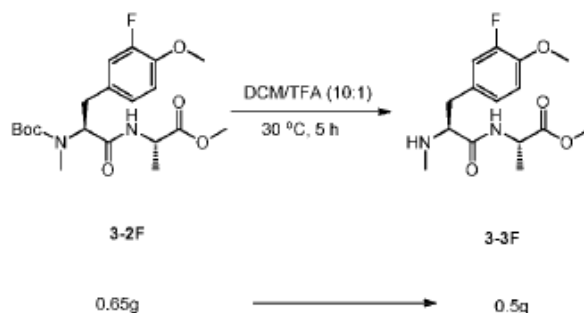
15

A una solución de Tyr-F (0.5 g, 1.53 mmol) en DMF seco (20 ml) se le añadió 2-aminopropanoato de (S) -metilo (154.5 mg, 1.53 mmol), HOPO (198 mg, 1.8 mmol), EDCI (429.8 mg, 2.25 mmol) y DIEA (290.2 mg, 2.25 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. LC-MS mostró que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  y se extrajo con EtOAc, se secó sobre

MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto 3-2F, que se usó para la siguiente etapa sin purificación. (0.65 g, 100% de rendimiento).

Ejemplo 9 (Referencia)

Compuesto 3-3F



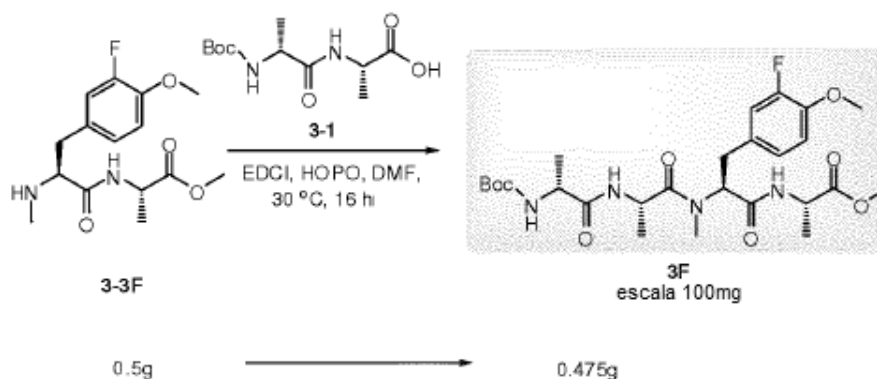
5

10

A una solución del compuesto 3-2F (0.65 g, 1.57 mmol) en DCM (20 ml) se le añadió TFA (3 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. LC-MS mostró que la reacción se había completado. El solvente se eliminó a vacío y al residuo se le añadió EtOAc, la mezcla se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto 3-3F (0.5 g, 74.6% de rendimiento) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 10 (Referencia)

Compuesto 3F



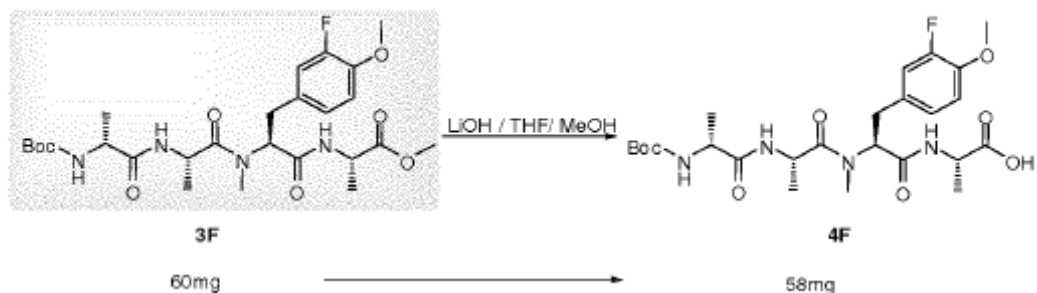
15

A una solución de 3-3F (0.5 g, 1.1 mmol) en DMF seco (15 ml) se le añadió el compuesto 3-1 (286 mg, 1.1 mmol), HOPO (181.5 mg, 1.65 mmol), EDCI (315.2 mg, 1.65 mmol) y DIEA (212.8 mg, 1.65 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. LC-MS mostró que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto, compuesto 3F, que se purificó mediante SFC para dar el compuesto 3R puro quiral (0.475 g, 78% de rendimiento).

20

Ejemplo 11 (Referencia)

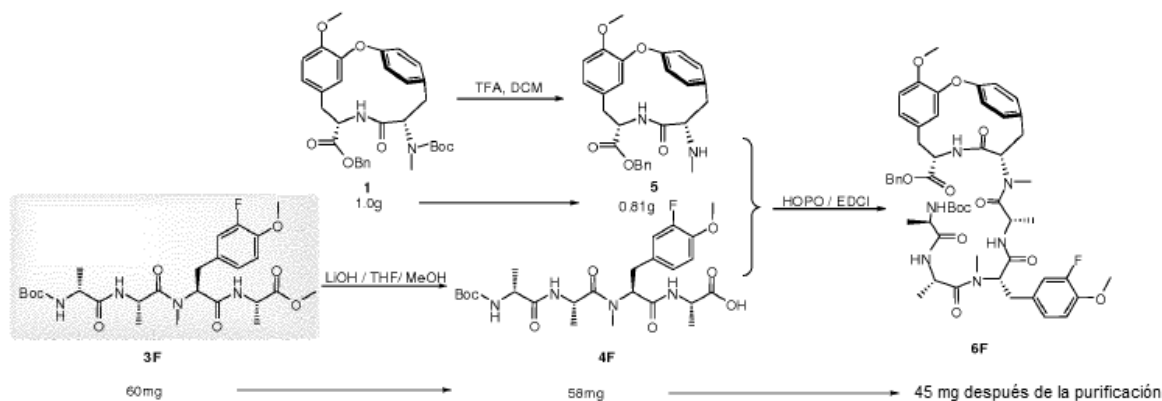
Compuesto 4F



5 A una solución del compuesto 3F (60 mg, 0.11 mmol) en THF (3 ml) se le añadió MeOH (1 ml), LiOH.H<sub>2</sub>O (22 mg, 0.55 mmol) y agua (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 horas. LC-MS mostró que la reacción se había completado. El solvente se eliminó al vacío y al residuo se le añadió EtOAc y ácido cítrico acuoso al 10% a pH = 3 ~ 4, luego se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el compuesto 4F como un sólido de color blanco (58 mg, 98% de rendimiento) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

## Ejemplo 12 (Referencia)

## Compuesto 6F

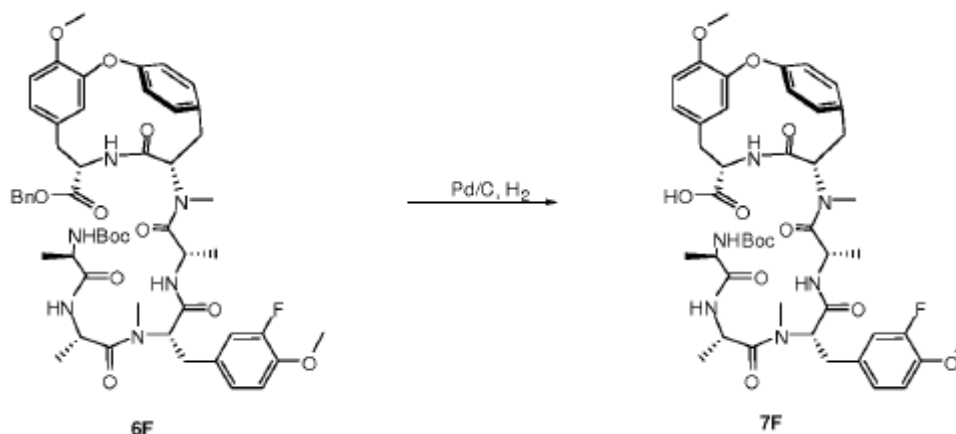


10

15 A una solución del compuesto 4F (58 g, 0.11 mmol) en DMF seco (5 ml) se le añadió el compuesto 5 (67.1 mg, 0.11 mmol), HOPO (18.5 mg, 0.165 mmol) y EDCI (31.5 mg, 0.165 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 horas. LC-MS mostró que la reacción se había completado. A la mezcla de reacción se le añadió una solución acuosa saturada de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> y se extrajo con EtOAc, se secó sobre MgSO<sub>4</sub>, se filtró y se concentró para dar el producto en bruto. El producto en bruto se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto 6F puro (45 mg, 41.7% de rendimiento).

## Ejemplo 13 (Referencia)

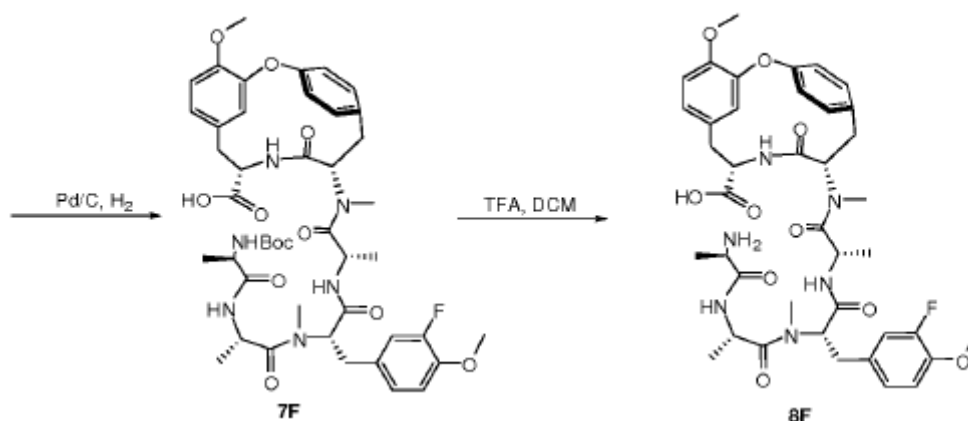
## Compuesto 7F



5 A una solución del compuesto 6F (45 mg, 0.045 mmol) en MeOH (10 ml) se le añadió Pd/C (10 mg, 10% en peso) en N<sub>2</sub> y se agitó a temperatura ambiente durante 10 horas bajo H<sub>2</sub> (45 psi) LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se filtró y se concentró para dar el compuesto 7F (40 mg, 97% de rendimiento) como un sólido de color blanco que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 14 (Referencia)

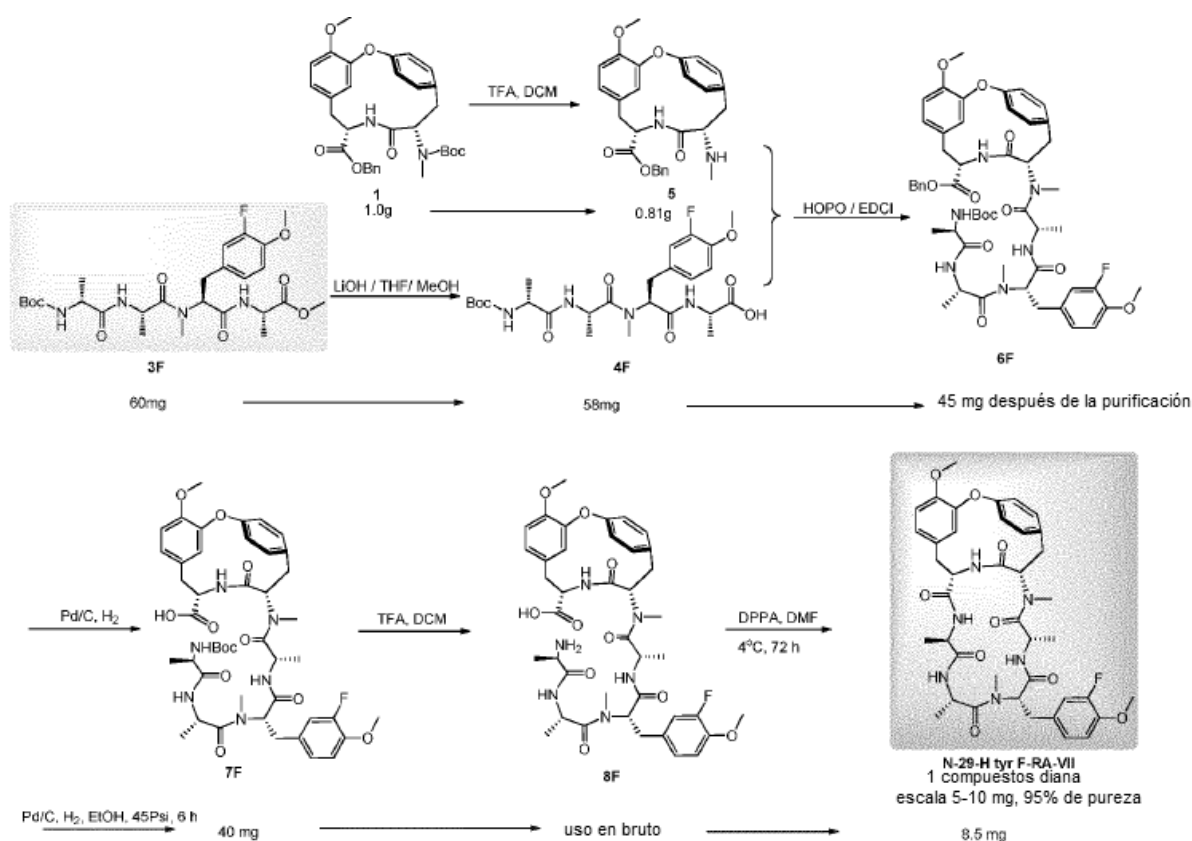
Compuesto 8F



10 A una solución del compuesto 7F (40 mg, 0.045 mmol) en DCM (6 ml) se le añadió TFA (1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. LC-MS mostró que la reacción se había completado. El solvente se eliminó para dar el compuesto 8F (45 mg, como sal de TFA) que se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional.

Ejemplo 15 (Referencia)

Compuesto N-29-H-Tyr-F RA-VII



A una solución del compuesto 8F (45 mg de sal de TFA) en DMF (10 ml) se le añadió DPPA (30 mg, 0.11 mmol) y  $\text{NaHCO}_3$  (42 mg, 0.5 mmol) a  $0^\circ\text{C}$ , luego la mezcla de reacción fue agitada a  $4^\circ\text{C}$ , durante 72 h. LC-MS mostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se vertió sobre agua fría (10 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 20 ml), se secó sobre  $\text{MgSO}_4$  y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa para dar el compuesto puro N-29-H-Tyr-F-RA-VII (8.5 mg, rendimiento del 25%)

#### Ejemplo 16 (Referencia)

Detalles experimentales para las figuras 10 y 11 (Ensayo de crecimiento celular)

Se usaron dos líneas de células de glioma (U87MG y T98G). Los efectos inhibitorios del crecimiento de los compuestos químicos se evaluaron usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega G7570). El reactivo CellTiter-Glo® de lisis celular y genera una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. En este ensayo, se sembraron en placas 4,000 células viables en 100  $\mu\text{L}$  de medio de crecimiento en placas de 96 pocillos (Corning). Después de una incubación durante la noche, los fármacos se añadieron en concentraciones variables y se incubaron durante 6 días. Se añadieron 100  $\mu\text{L}$  de reactivo CellTiter-Glo® a cada pocillo. Las placas se incubaron mezclando a temperatura ambiente durante 30 minutos. La luminiscencia de cada pocillo se midió usando un lector de placas automatizado.

Los compuestos 1-7, 1-8 y 1-9 mostraron potentes efectos inhibitorios contra ambas líneas celulares de glioma U87MG y T98G como un agente único (datos mostrados en las figuras 10 y 11). Sin embargo, estos compuestos no parecen inhibir la traducción de proteínas en nuestro ensayo de traducción in vitro (datos no mostrados).

#### Ejemplo 17

Detalles experimentales para la figura 12 (ensayo de traducción in vitro)

Se llevaron a cabo ensayos de traducción in vitro en reticulocitos de conejo (Promega) según las instrucciones del fabricante, en presencia o ausencia de fármaco en las concentraciones finales mostradas. El ARNm de luciferasa proporcionado en el kit se usó a una concentración final de 1  $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ . Las muestras de reacción se incubaron durante 15 minutos a  $37^\circ\text{C}$  y se inactivaron por dilución con agua. La actividad de luciferasa se midió usando un lector de placas Multi-Mode Microplate Reader (Synergy 2 by BioTek) inmediatamente después de la adición del sustrato de luciferasa.

Como se muestra en la figura 12, el meta Br-N-29-H RA-VII muestra una respuesta dependiente de la dosis tanto en el ensayo de traducción como en el ensayo de crecimiento celular con células de glioma T98G.

#### Ejemplo 18 (Referencia)

5 Detalles experimentales para la figura 13 (valores de IC<sub>50</sub> para derivados de bouvardina en líneas celulares de cáncer humano)

10 Se estudiaron siete líneas celulares, línea celular de cáncer de pulmón H157, líneas celulares HNC Det562 y FaDu, y líneas celulares de melanoma WM35, A375, 1205Lu y HS294T. Los efectos inhibidores del crecimiento de los compuestos químicos se evaluaron usando el ensayo de viabilidad celular luminiscente CellTiter-Glo® (Promega G7570). El reactivo CellTiter-Glo® de lisis celular y genera una señal luminiscente proporcional a la cantidad de ATP presente. En este ensayo, se sembraron en placas ~ 4,000 células viables en 100 µL de medio de crecimiento en placas de 96 pocillos (Corning). Después de una incubación durante la noche, los fármacos se añadieron en concentraciones variables y se incubaron durante 6 días. Se añadieron 100 µL de reactivo CellTiter-Glo® a cada pocillo. Las placas se incubaron mezclando a temperatura ambiente durante 30 minutos. La luminiscencia de cada pocillo se midió usando un lector de placas automatizado. La supervivencia se registró contra la concentración del fármaco para calcular IC<sub>50</sub>.

#### 15 Ejemplo 19

Los detalles experimentales para la figura 14A-14F (meta Br-N-29-H RA-VII y meta Cl-N-29-H RA-VII muestran eficacia después de haber estado expuestos a células durante diversos periodos de tiempo).

20 Los ensayos de crecimiento celular usados para medir IC<sub>50</sub> y la sinergia implican dejar el fármaco en las células durante 5 días. Sin embargo, este período de tiempo puede o no ser necesario para ver la eficacia. Para abordar esto, dos derivados de bouvardina (meta Br-N-29-H RA-VII y meta Cl-N-29-H RA-VII) se expusieron a diferentes células de melanoma y cabeza y cuello durante varias cantidades de tiempo. Las células se sembraron en placas a 4,000 células por pocillo en placas de 96 pocillos y se dejaron adherir durante 24 horas antes de añadir meta Br-N-29-II RA-VII o meta Cl-N-29-II RA-VII a una concentración de IC<sub>70</sub> para cada línea celular. El fármaco se eliminó varias veces (12 horas, 1 día, 2 días, 3 días, 4 días) mediante reemplazo con medio fresco. Después de 5 días, la viabilidad celular se determinó usando el ensayo de viabilidad de células luminiscentes CellTiter-Glo® (Promega G7570), que mide los niveles de ATP. Bouvardina o BVD a 12 horas de exposición se usó como control. Cada línea de melanoma mostró una respuesta parcial a 12 horas de exposición y alcanzó la respuesta máxima (igual a 5 días) en diversos días: A375 2-3 días, HS294T 3-4 días y 1205Lu a los 4 días. De las líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello, las células Det562 muestran una respuesta parcial a las 12 h y una respuesta máxima a los 4 días, mientras que las células FaDu no muestran respuesta a las 12 h y la respuesta máxima a los 4 días. Si bien el efecto máximo de meta Br-N-29-H RA-VII no se alcanzó al mismo tiempo para todas las líneas, el fármaco afecta a cada línea celular hasta cierto punto en 24 horas.

35 Estos mismos experimentos de cronometraje también se realizaron usando meta Cl-N-29-H RA-VII en las líneas celulares de cáncer de cabeza y cuello, el tipo de célula en el que fueron más eficaces. Se encontró que meta Cl-N-29-H RA-VII mostró un tiempo similar para la efectividad como meta Br-N-29-H RA-VII. Estos datos son alentadores para el uso eventual de meta Br-N-29-H RA-VII (y posiblemente meta Cl-N-29-H RA-VII) en un entorno clínico.

#### Ejemplo 20

##### Bouvardina y meta Br-N-29-H RA-VII

40 Se estudió la capacidad de bouvardina y meta Br-N-29-H RA-VII para inhibir el crecimiento de células de melanoma en cultivo. De forma similar a los otros tipos de células, el meta Br-N-29-H RA-VII es de 5 a 10 veces menos efectivo (mayor IC<sub>50</sub>) que la bouvardina en las células de melanoma. Ambos compuestos muestran una mayor eficacia en líneas celulares de melanoma metastásico de mayor grado que en una línea de melanoma de grado inferior. Por ejemplo, la IC<sub>50</sub> de bouvardina en líneas celulares A375 (grado superior) y WM35 (grado inferior, fase radial) son 12 nM y 124 nM, respectivamente. meta Br-N-29-H RA-VII muestra un patrón similar con IC<sub>50</sub> de 100nM y 1.17µM para líneas celulares A375 y WM35, respectivamente. Estos datos están según un informe publicado que bouvardina tiene una IC<sub>50</sub> (eficacia menor) más alta en células humanas primarias que en células transformadas (Dolma et al., 2003). Estos datos sugieren que nuestros candidatos a fármacos muestran especificidad por líneas celulares más agresivas.

50 Se estudiaron también candidatos de fármacos en combinación con agentes estándar. meta Br-N-29-H RA-VII muestra sinergia con inhibidores de BRAF mutante oncogénico ('inhibidores de BRAF'), que son de importancia creciente en el tratamiento del melanoma (Figura 17). meta Br-N-29-H RA-VII actúa en sinergia mejor y en una amplia gama de dosis de meta Br-N-29-H RA-VII con Vemurafenib (PLX4032, Figuras 17, 18 y 19). Se observa sinergia en líneas celulares con una amplia gama de sensibilidad a PLX4032, esto es, tanto líneas sensibles a PLX4032 como resistentes a PLX4032. Estos datos sugieren que bouvardina, meta Br-N-29-H RA-VII y compuestos relacionados serán útiles en combinación con inhibidores de BRAF en un entorno clínico.



La figura 17 muestra que meta Br-N-29-II RA-VII y PLX4032, un inhibidor de BRAF, actúan en sinergia en células de melanoma metastásico HS294T. La línea punteada indica la supervivencia de la fracción esperada si los meta Br-N-29-H RA-VII y PLX4032 actúan de manera aditiva. El efecto observado de la combinación es menor, lo que indica sinergia. Esto representa un subconjunto de un conjunto de datos más grande que incluye el resultado de una amplia gama de dosis de fármacos. El conjunto de datos completo está en las figuras 16 y 17.

Las figuras 18 y 19 muestran que meta Br-N-29-H RA-VII y PLX4032, un inhibidor de BRAF, actúan en sinergia en células de melanoma metastásico HS294T. El gráfico de la izquierda muestra el índice de combinación (CI), que es una medida de cómo interactúan dos agentes. Un CI de menos de 1 indica sinergia, que se observa para una amplia gama de concentraciones de fármaco. Para comparación, una terapia dirigida aprobada para uso con radiación, Cetuximab, muestra valores de CI de ~ 0.5 con radiación (Raben et al., Clinical Cancer Research, 2005, que se incorpora en este documento como referencia). El gráfico de la derecha muestra la fracción de células muertas o inhibidas del crecimiento a las mismas concentraciones de fármaco usadas en el gráfico de CI. Esto ilustra que a dosis que muestran sinergia, se destruyen fracciones significativas de células o se inhibe su crecimiento.

El compuesto meta Br-N-29-H RA-VII también muestra sinergia con la radiación ionizante, otro agente utilizado comúnmente en el tratamiento del melanoma (Figura 20). La figura 20 muestra que meta Br-N-29-H RA-VII y radiación ionizante actúan en sinergia en células de melanoma HS294T. Los valores de CI se muestran para un intervalo de dosis de fármacos y radiación.  $CI < 1$  indica sinergia.

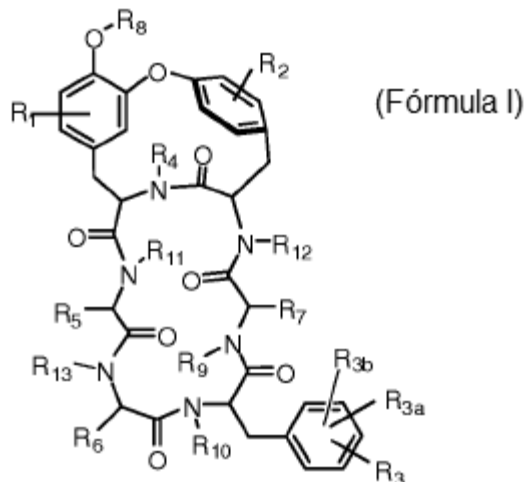
La figura 21 muestra que el meta Br-N-29-H RA-VII actúa en sinergia con el inhibidor de BRAF PLX4032 en ensayos clonogénicos. Se probó la capacidad del meta Br-N-29-H RA-VII y PLX4032 para demostrar la sinergia en ensayos clonogénicos, que determinan la capacidad de una sola célula para formar una colonia durante la exposición prolongada a diferentes tratamientos. Las células de melanoma HS294T se sembraron en placas a baja concentración para permitir la formación de colonias individuales. Estas células luego se trataron con meta Br-N-29-H RA-VII solo, PLX4032 solo y una combinación de los dos y luego se procesaron usando el ensayo cuantitativo de sulforodamina B. Cuando se comparan con las células no tratadas, las células tratadas con 20 nM de meta Br-N-29-H RA-VII muestran una supervivencia superior al 90%. Las células tratadas con PLX4032 a una concentración de 500 nM muestran alrededor del 60% de supervivencia, lo que demuestra que esta línea celular es relativamente refractaria a este inhibidor de BRAF. La combinación de meta Br-N-29-H RA-VII y PLX4032 mostró menos del 20% de supervivencia, un valor mucho más bajo que la supervivencia prevista del 50% si los dos tratamientos fueran aditivos. Estos datos demuestran que meta Br-N-29-H RA-VII y PLX4032 actúan en sinergia en ensayos clonogénicos.

La figura 22 muestra que meta Br-N-29-H RA-VII actúan en sinergia con inhibidores de BRAF, MEK y P13K/TOR. Las combinaciones de meta Br-N-29-H RA-VII y tres agentes dirigidos disponibles en el mercado (inhibidor de PLX4032 BRAF, inhibidor de TAK-333 MEK y el inhibidor dual PF-0491502 P13K/TOR) se probaron a varias dosis de fármaco. Los valores del índice de combinación se calcularon a partir de ensayos de crecimiento celular como se describió previamente (Gladstone et al., Disease and Mechanisms, 2012, PMID: 22344740). Las tablas muestran los valores de CI promedios para la combinación de RA-VII meta Br-N-29-II y cada agente dirigido. FA = 'fracción afectada' o fracción de células muertas, lo que refleja las dosis de fármaco utilizadas. Los valores de CI que indican tres modos de interacción fármaco-fármaco están indicados en la leyenda y sombreados de forma diferente en la tabla.  $CI \sim 1$  representa acción aditiva (sin sombra).  $CI > 1$  representa acción antagonista (sombra más oscura).  $CI < 1$  representa sinergia (tono más claro). meta Br-N-29-H RA-VII muestra sinergia con cada uno de los tres agentes dirigidos en un intervalo de FA.

Aunque se han mostrado y descrito en este documento realizaciones de ejemplo de la presente invención, será obvio para los expertos en el arte que dichas realizaciones se proporcionan a modo de ejemplo solamente. A los expertos en el arte se les ocurrirán numerosas variaciones, cambios y sustituciones sin apartarse de la invención. Se debe entender que diversas alternativas a las realizaciones de la invención descritas en este documento se pueden emplear en la práctica de la invención. Se pretende que las siguientes reivindicaciones definan el alcance de la invención.

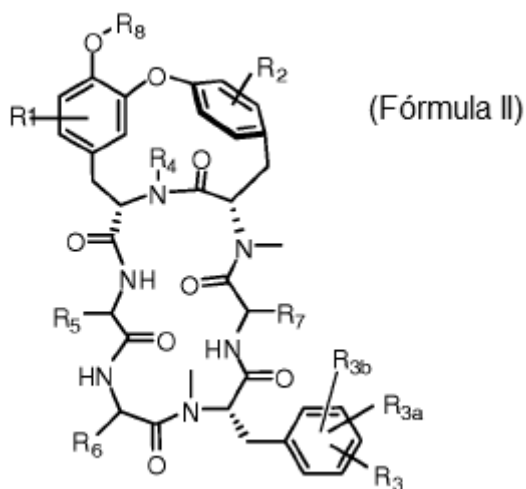
Reivindicaciones

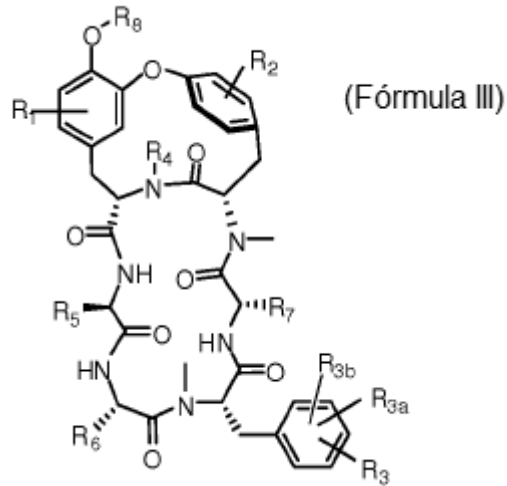
1. Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



en la que:

- 5 R<sub>1</sub> se selecciona de un grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, haloalquilo C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>, heteroalquilo, cicloalquilo C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>, amino y ciano;
- R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>3a</sub> y R<sub>3b</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alquilo C<sub>1-8</sub>, haloalquilo C<sub>1-8</sub>, heteroalquilo, cicloalquilo C<sub>3-8</sub>, amino y ciano;
- R<sub>4</sub> es hidrógeno;
- 10 R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> son cada uno metilo;
- R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub>, R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C<sub>1-8</sub>, heteroalquilo, arilo, heteroarilo, haloalquilo C<sub>1-8</sub> y cicloalquilo C<sub>3-8</sub>.
2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto tiene una fórmula II o fórmula III, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:



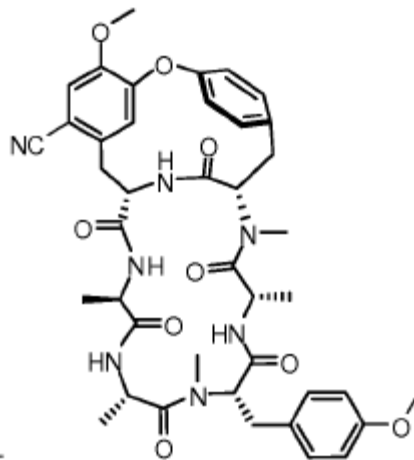


en la que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_{3a}$ ,  $R_{3b}$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$  y  $R_8$  son como se definen en la reivindicación 1.

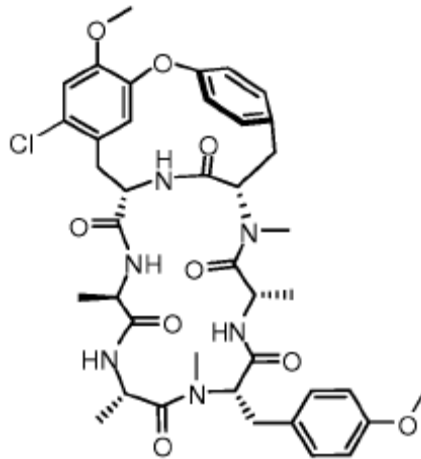
3. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 1, en el que  $R_{3a}$  es hidrógeno y  $R_{3b}$  es parametoxi.

5 4. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 3, en el que  $R_8$  se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, metilo y alquilamino.

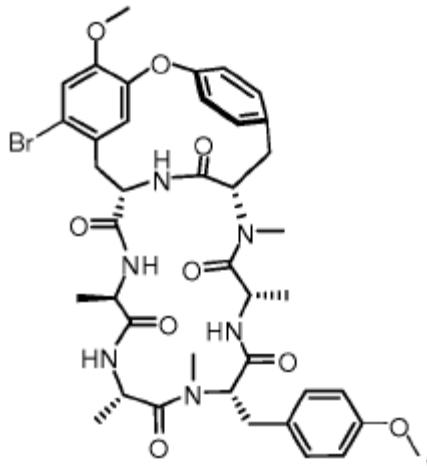
5. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es:



o



o



o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

- 5 6. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para uso en el tratamiento de un trastorno.
7. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 6 en combinación con
- (a) radioterapia; o
- 10 (b) una composición quimioterapéutica.
8. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 6 o la reivindicación 7, en el que el trastorno es un cáncer, un trastorno inmune, diabetes o un trastorno neurológico asociado con la acumulación anormal de proteína.
- 15 9. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 8, en la que el trastorno es cáncer y en el que el cáncer es melanoma, una forma de cáncer de sangre, un cáncer en tejidos de cabeza y cuello, un cáncer en tejidos de pulmón, un cáncer del sistema linfático o un cáncer en los tejidos del sistema nervioso central.
- 20 10. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso según la reivindicación 7, en la que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para uso en combinación con una composición quimioterapéutica, en la que la composición quimioterapéutica comprende un taxano, un fármaco basado en platino, doxorubicina o un derivado de doxorubicina.

11. Un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para su uso según la reivindicación 7, en la que el compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo es para uso en combinación con radioterapia, en la que la radioterapia se administra en una dosis de 20 Gy a 80 Gy en total. fraccionado en dosis más pequeñas durante un ciclo de tratamiento que puede durar varias semanas.
- 5 12. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en mezcla con al menos un portador o diluyente farmacéuticamente aceptable.
13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, que comprende adicionalmente una composición quimioterapéutica.
- 10 14. Una composición farmacéutica según la reivindicación 13, en la que la composición quimioterapéutica comprende un taxano, un fármaco de quimioterapia basado en platino, doxorubicina o un derivado de doxorubicina.

Terapias actuales (puntas de flecha) dirigidas a cada paso desde la señalización del factor de crecimiento hasta la división celular, con la excepción del ribosoma.

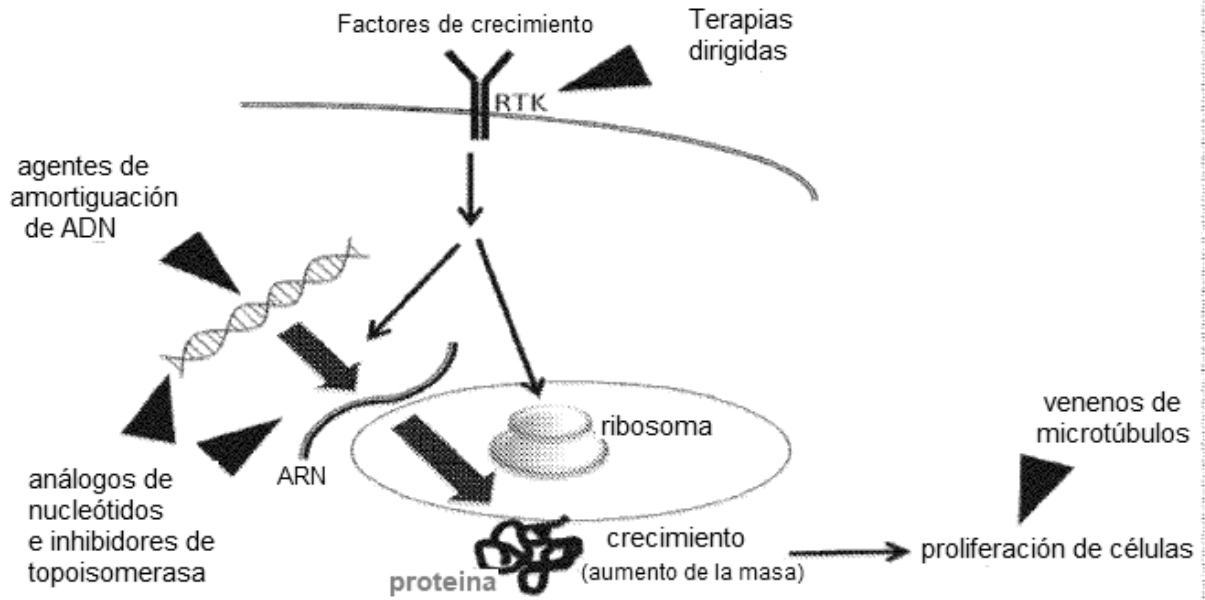


FIGURA 1

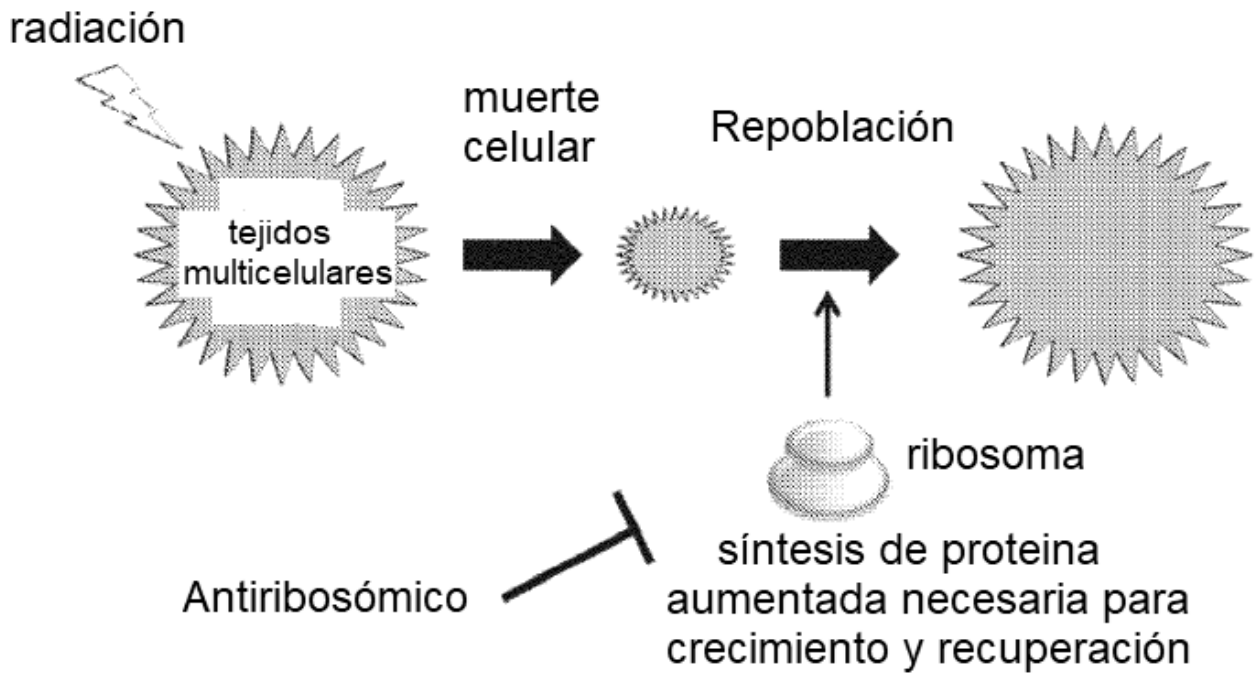


FIGURA 2

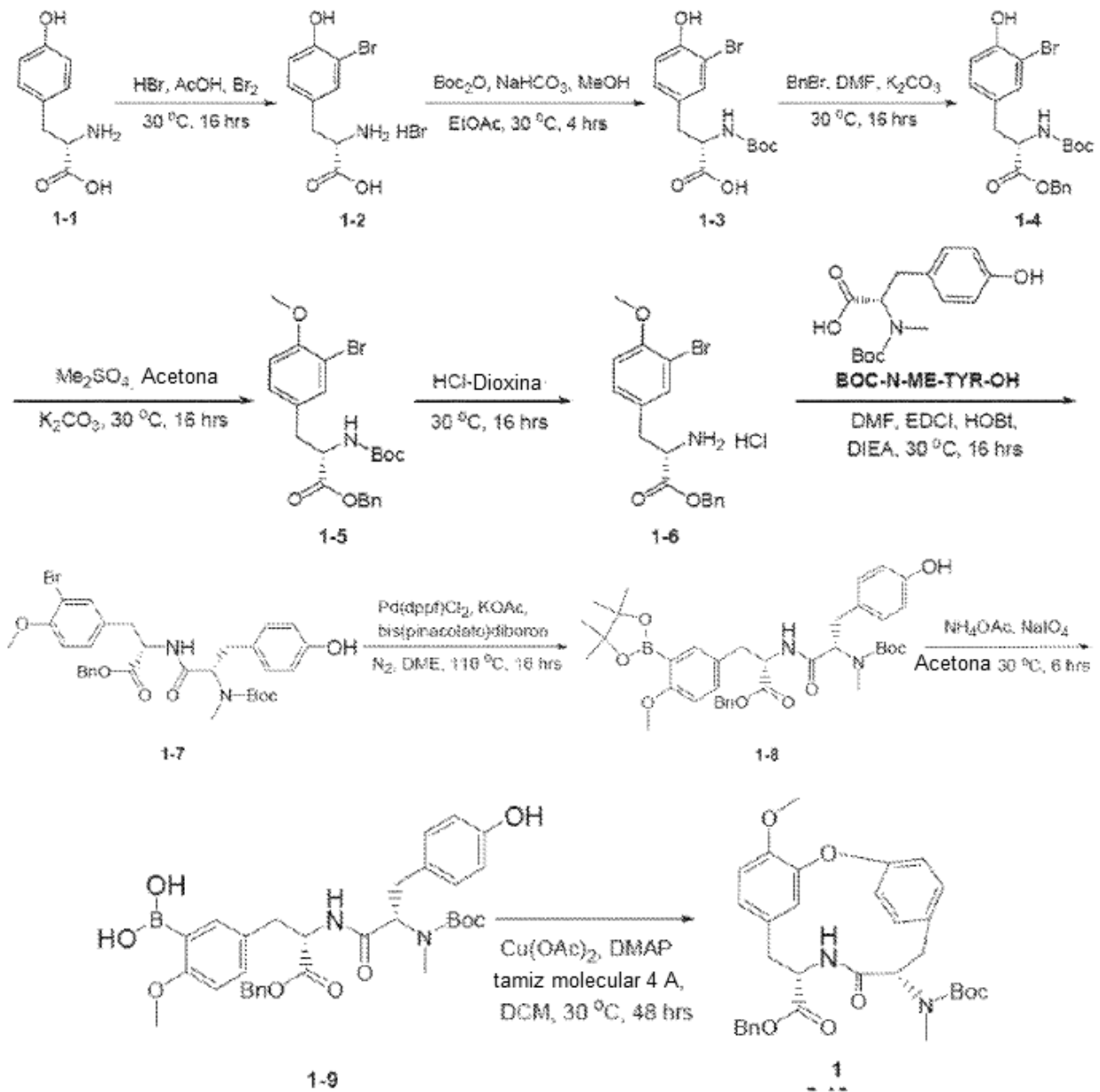


FIGURA 3



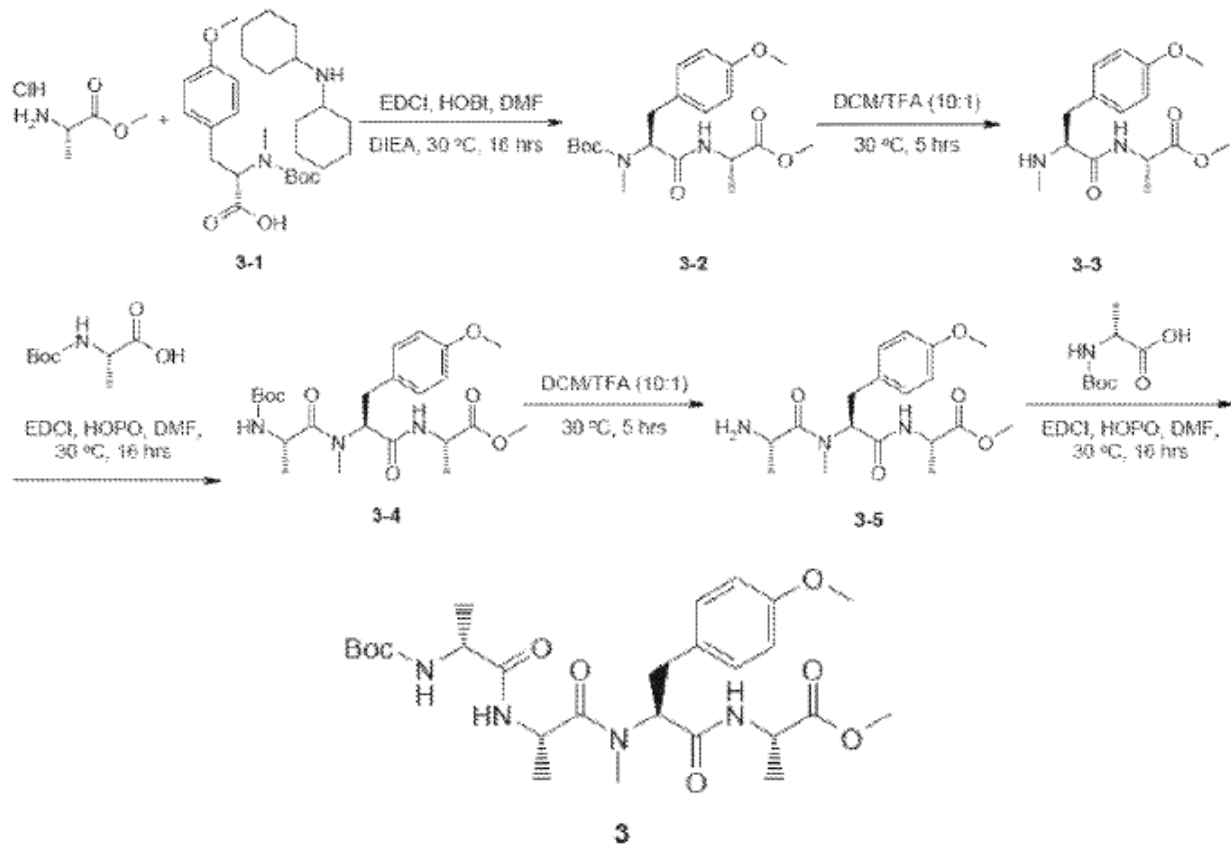


FIGURA 4

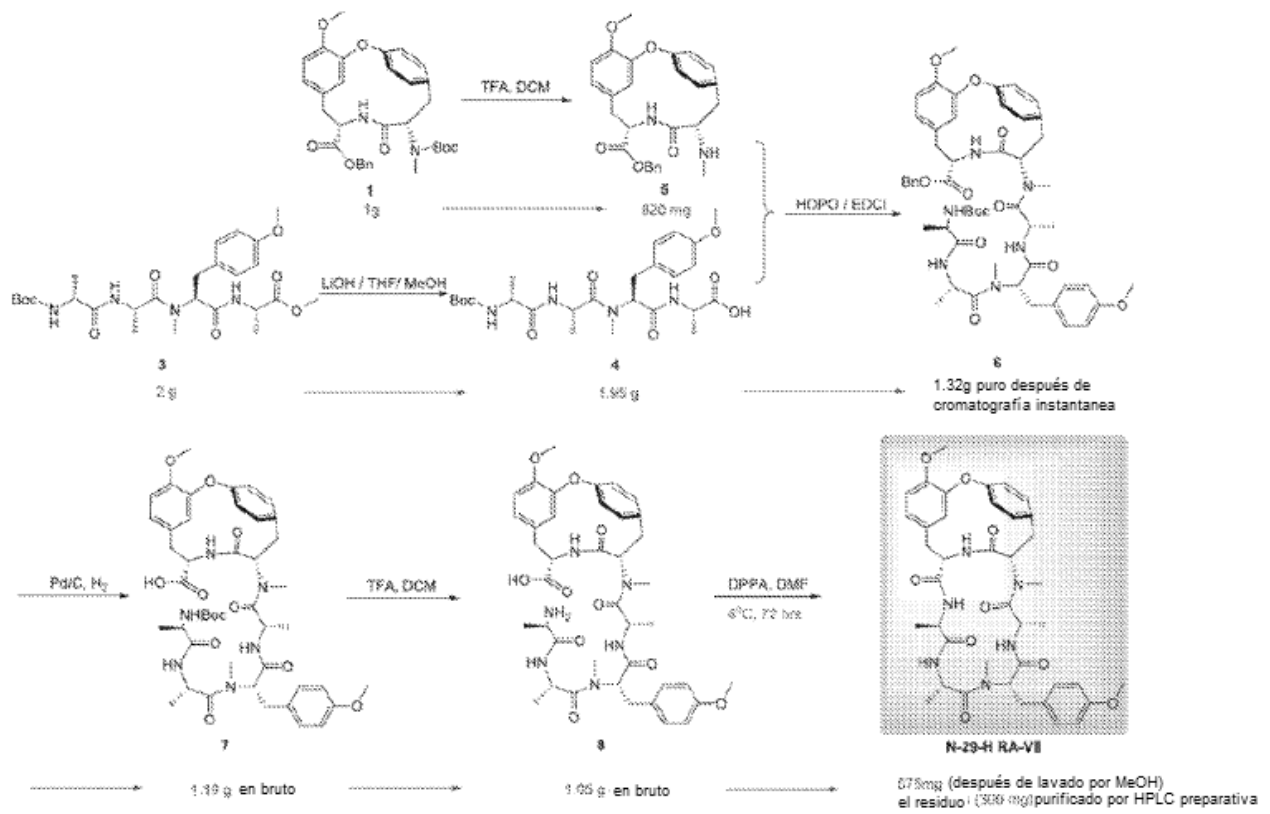


FIGURA 5

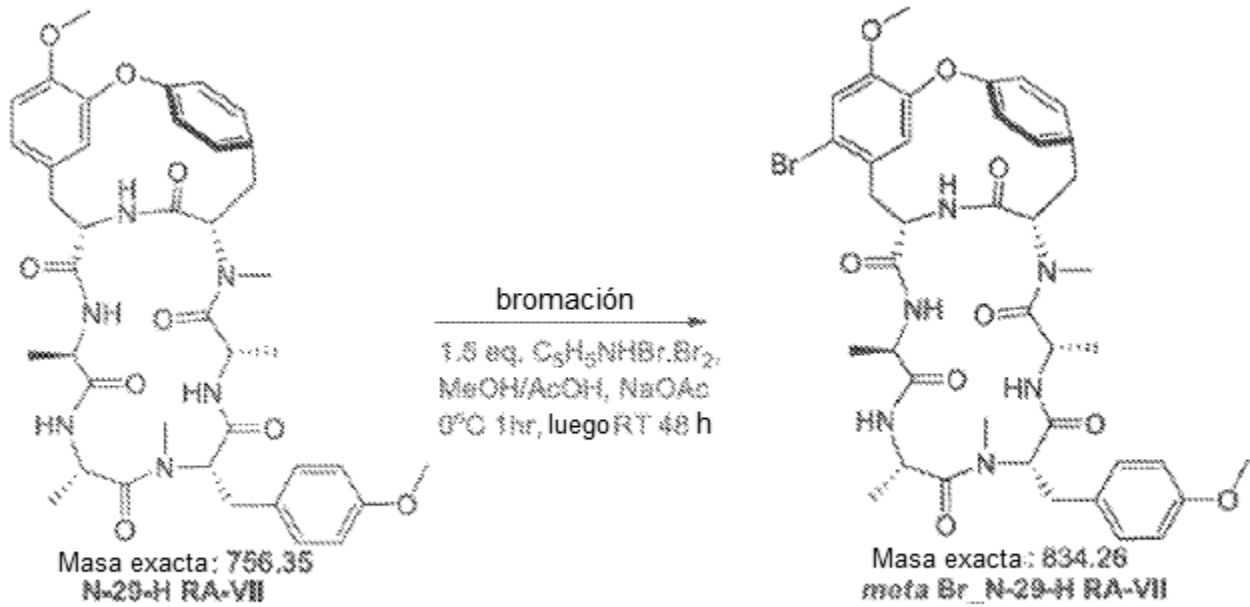


FIGURA 6

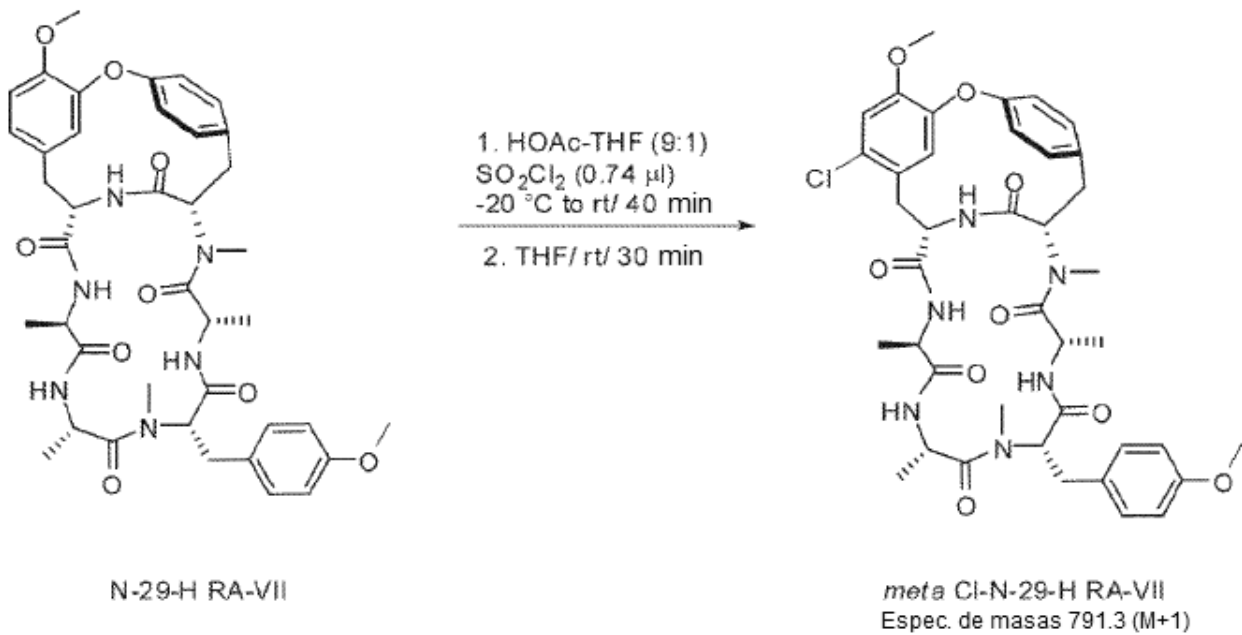


FIGURA 7

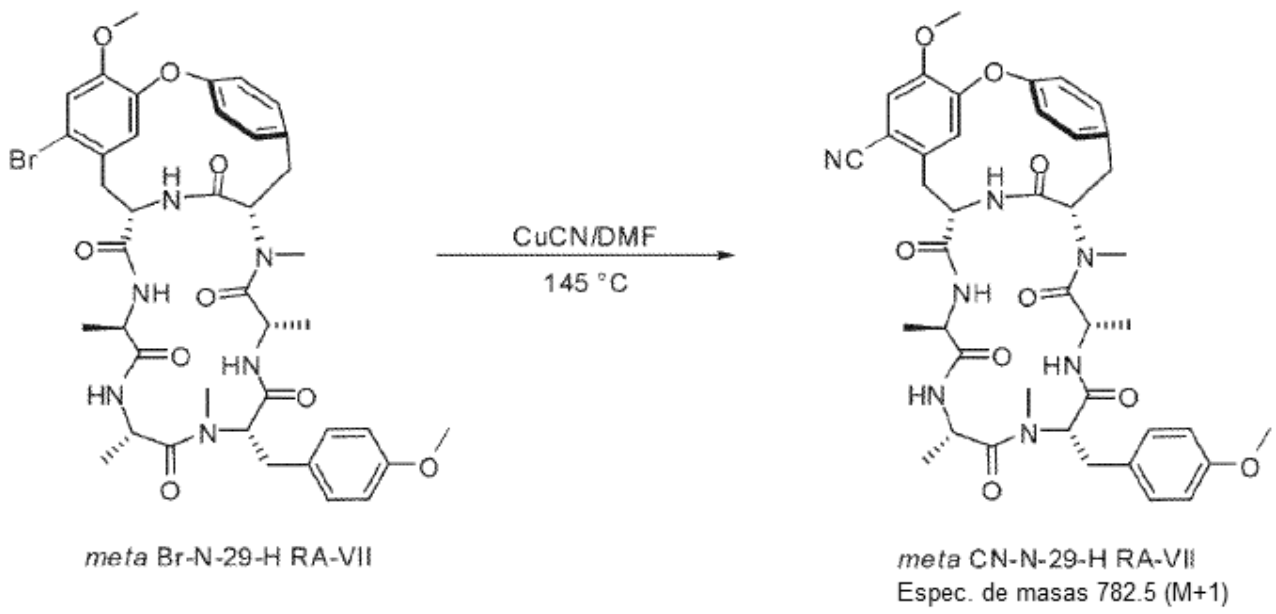


FIGURA 8

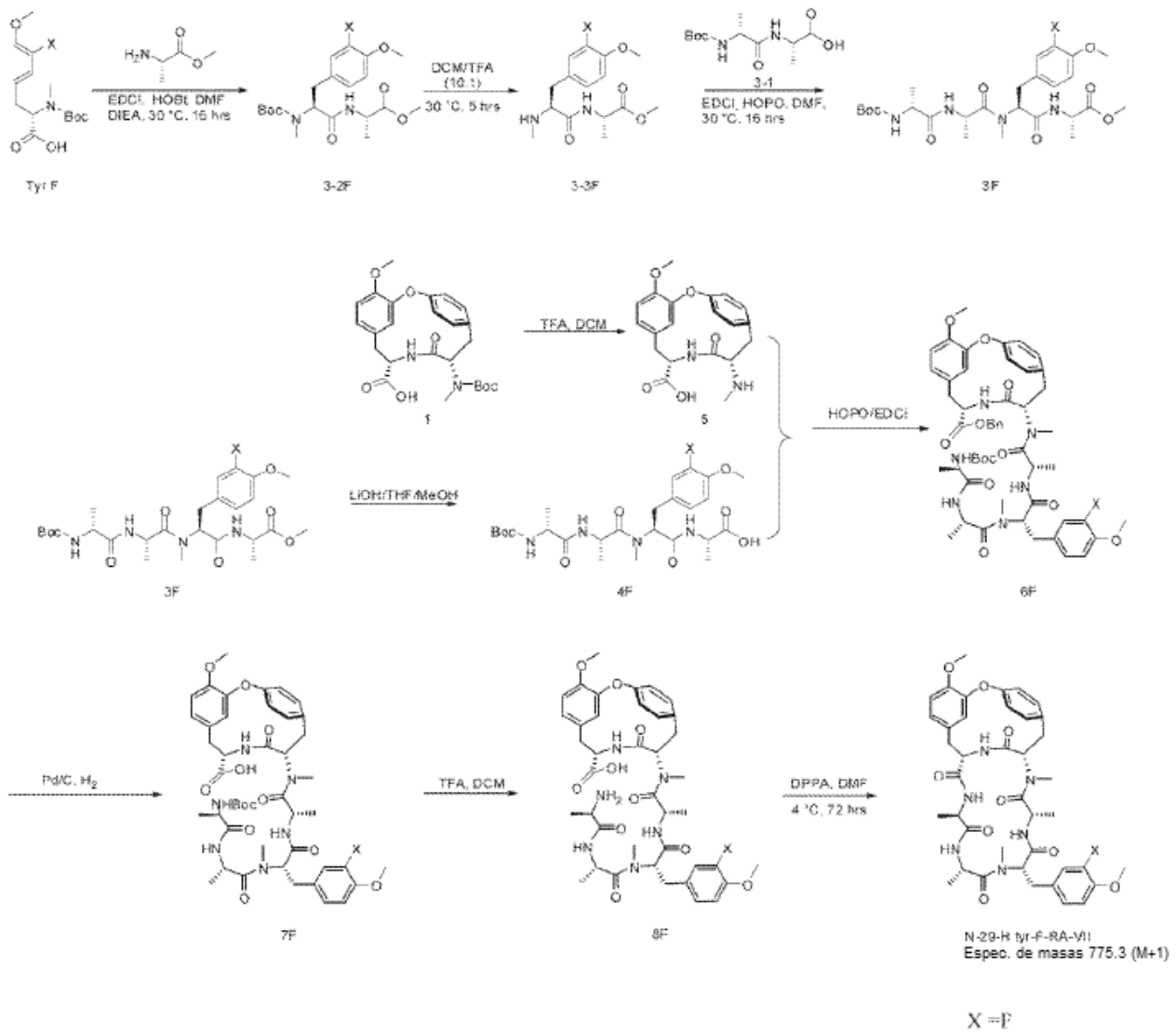


FIGURA 9

como agente único en células de glioma

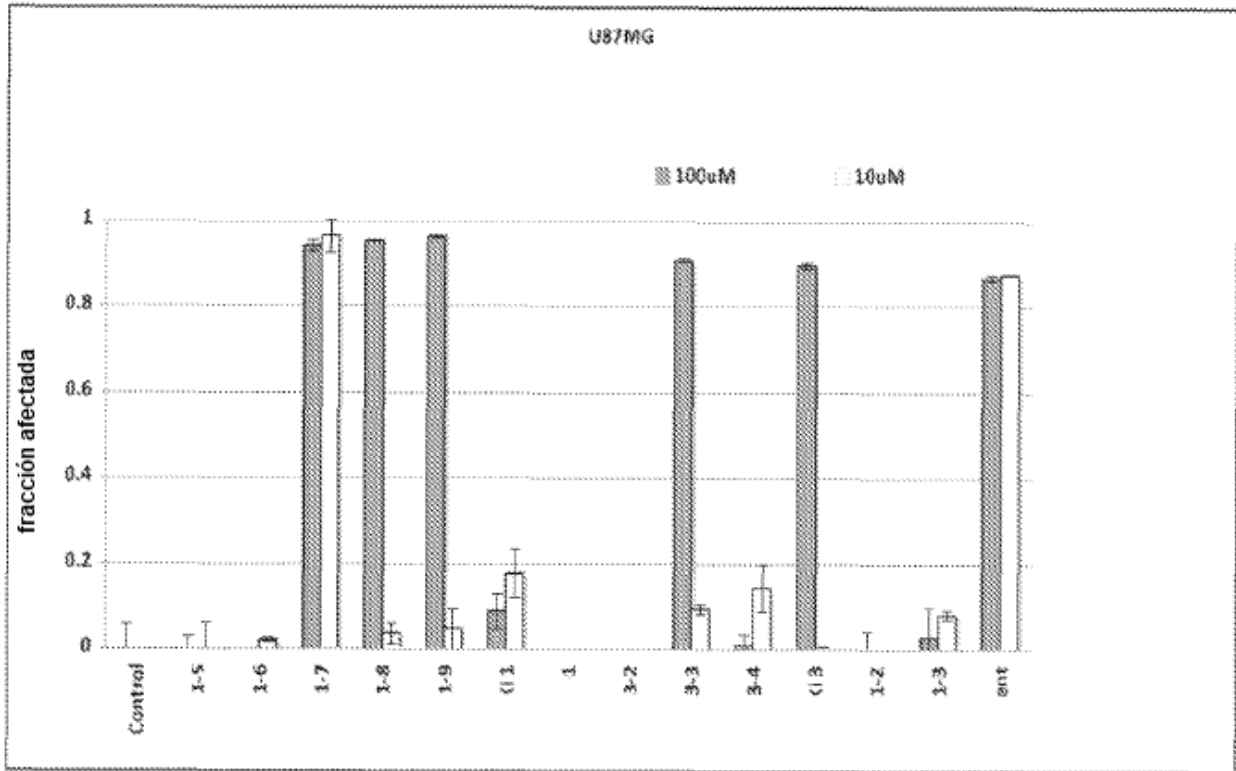


FIGURA 10

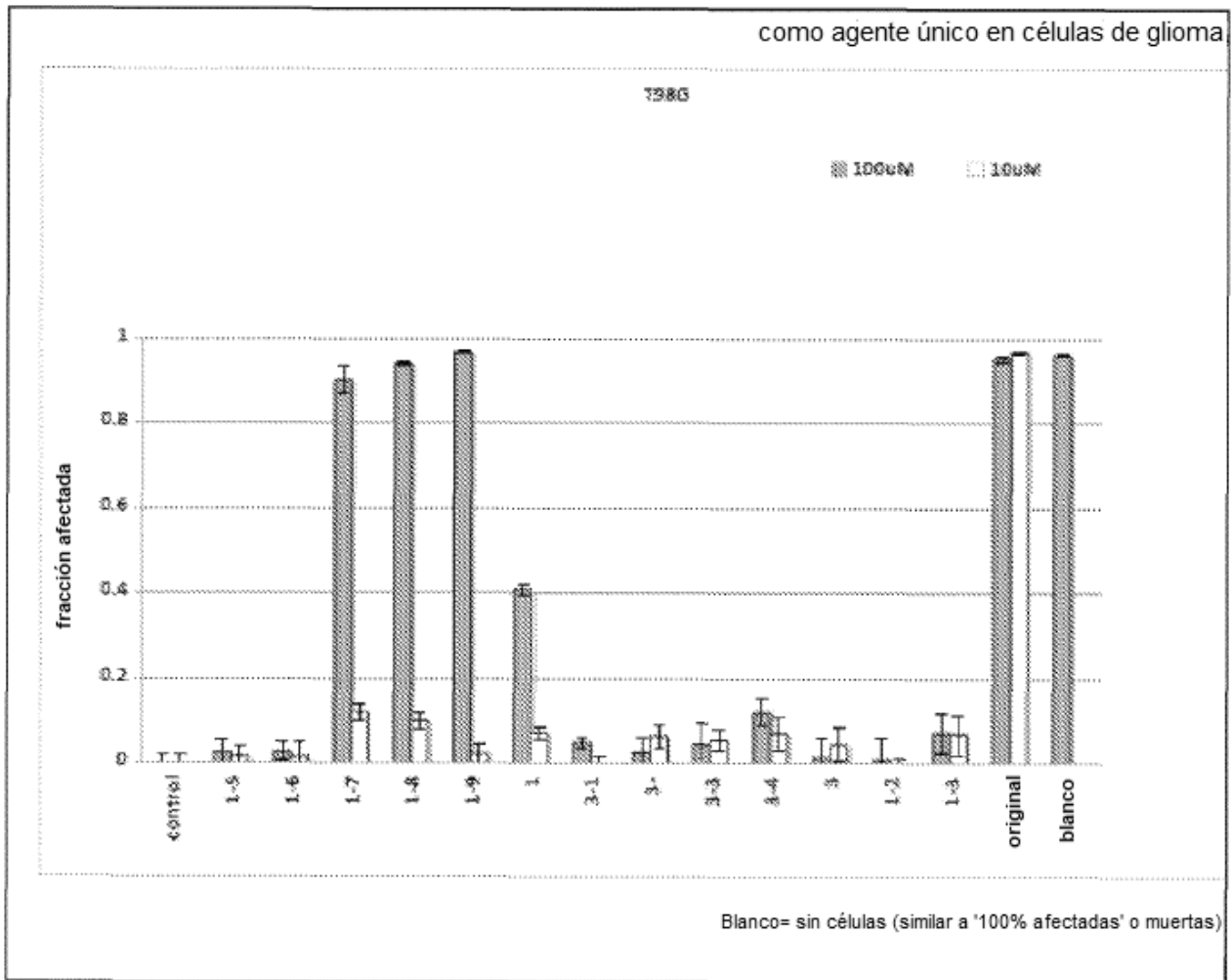


FIGURA 11

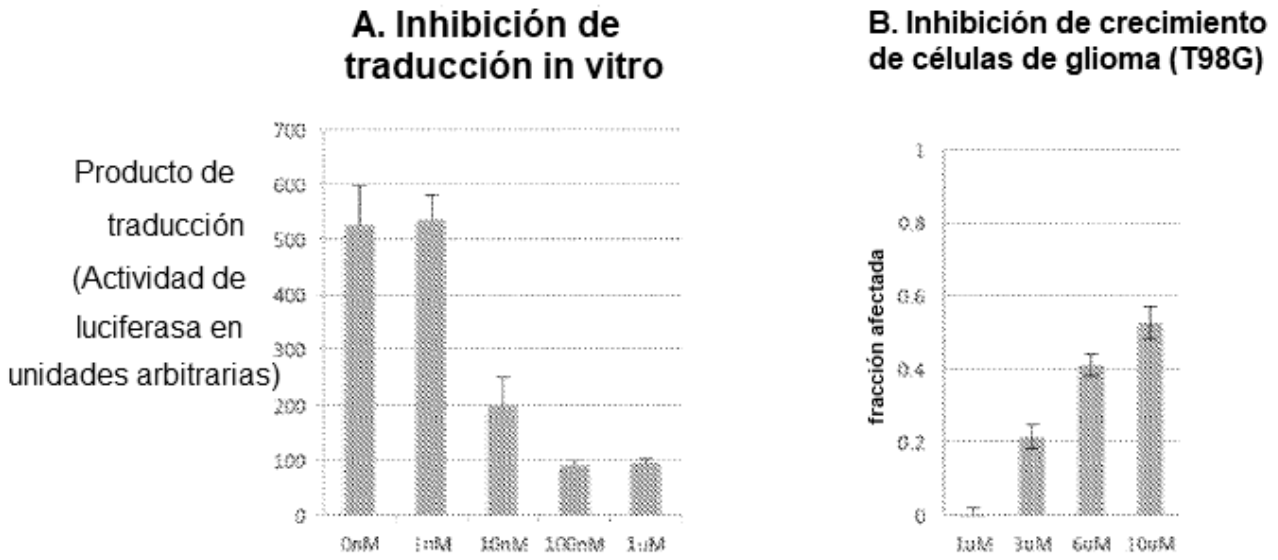


FIGURA 12

Compuesto	IC50 en líneas celulares de cáncer, en micro M						
	pulmón	HNC		melanoma			
	H157	Det562	FaDu	WM35	A375	1205Lu	HS294T
<b>N-29H-RA VII</b>	<b>0.473</b>	<b>ND</b>	<b>0.249</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>	<b>ND</b>
<i>meta</i> Br-N-29-H-RA VII	0.383	ND	0.137	1.304	0.827	0.42	0.062
<i>meta</i> CN-N-29-H-RA VII	7	0.682	0.514	ND	ND	ND	ND
<i>meta</i> Cl-N-29-H-RA VII	0.940	0.398	0.452	7.683	8.360	0.773	1.126
<b>N-29-H-Tyr-Fl-RA VII</b>	<b>&gt;10</b>	<b>~10</b>	<b>~80</b>	<b>&gt;10</b>	<b>&gt;10</b>	<b>~10</b>	<b>&gt;10</b>

FIGURA 13



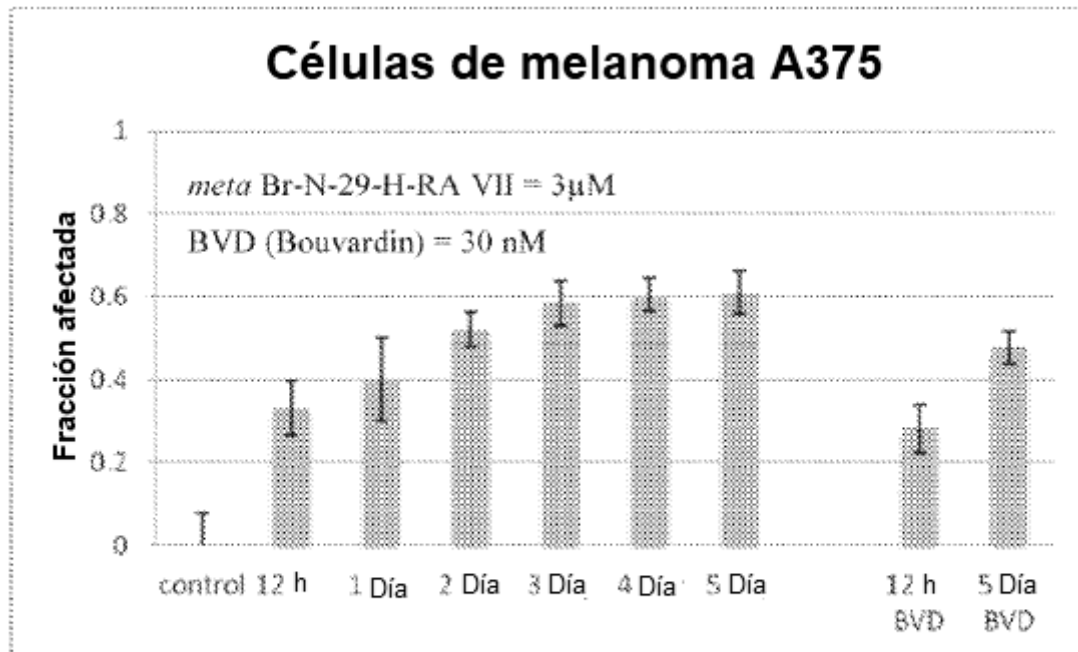


FIGURA 14A

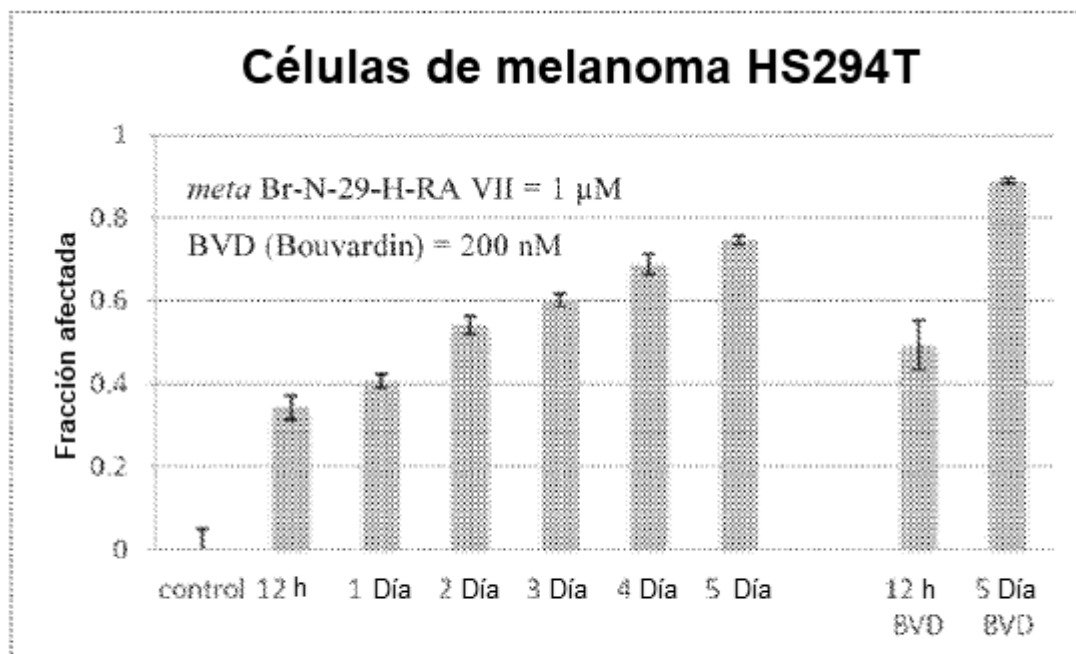


FIGURA 14B

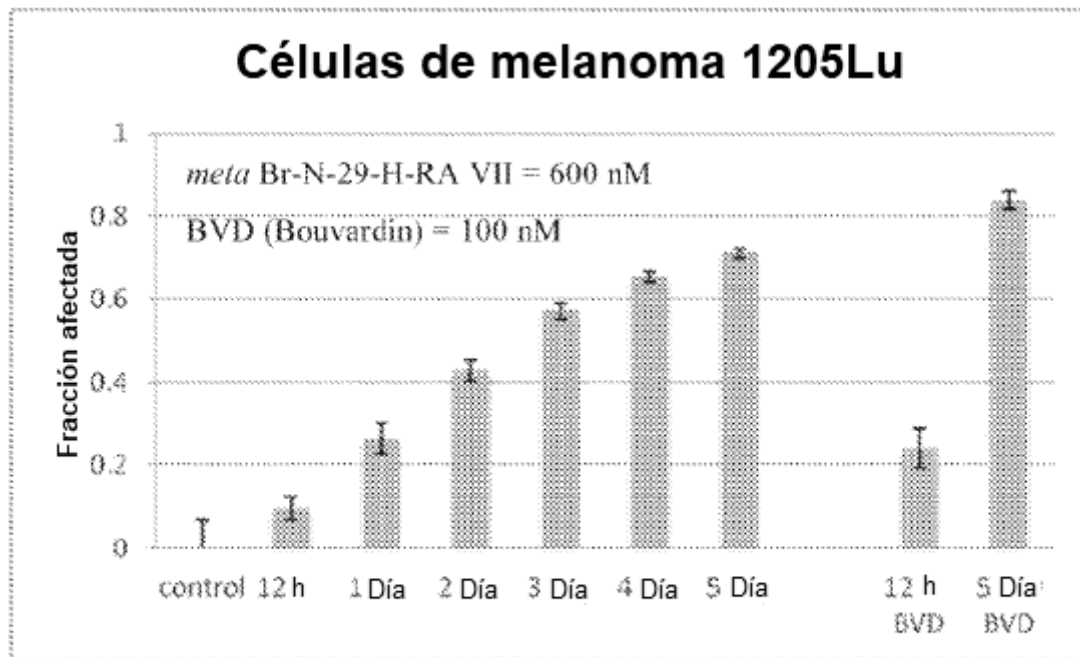


FIGURA 14C

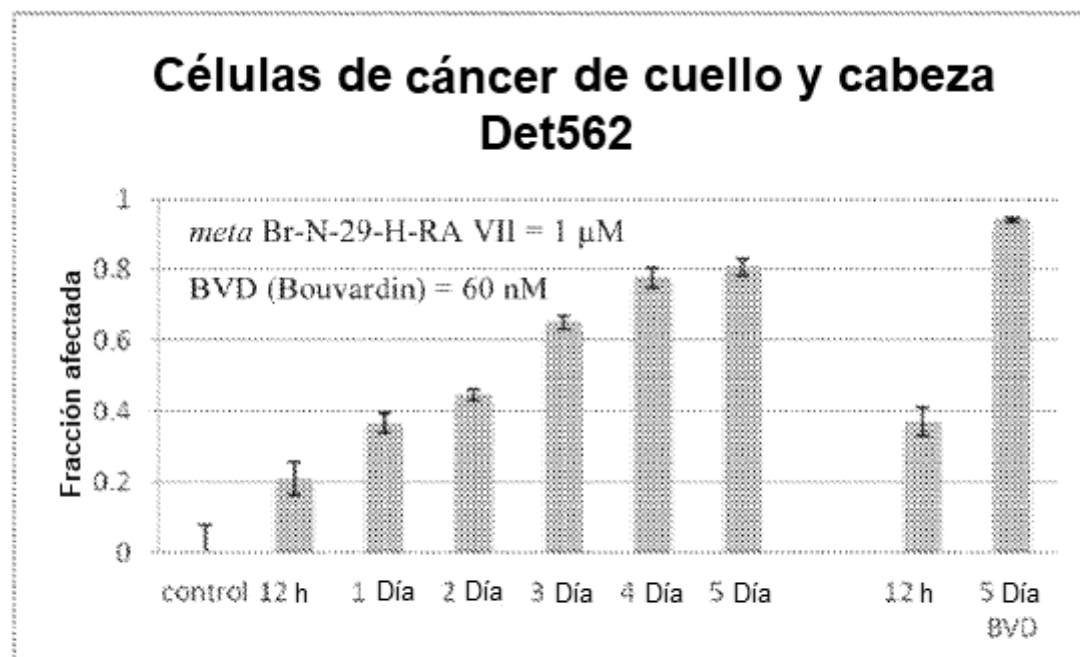


FIGURA 14D

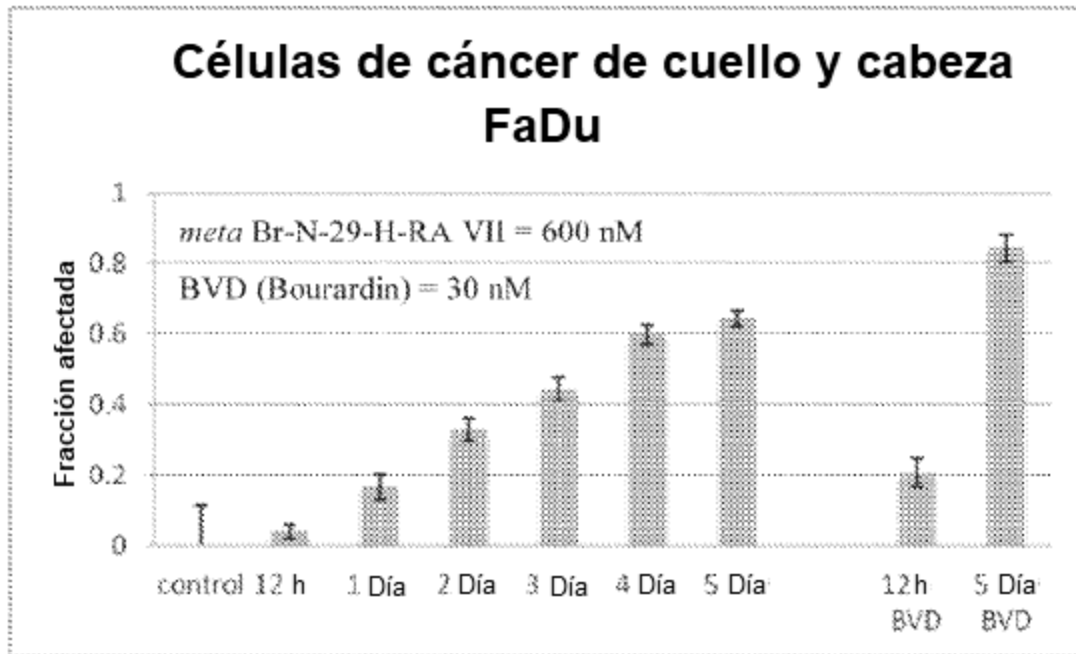


FIGURA 14E

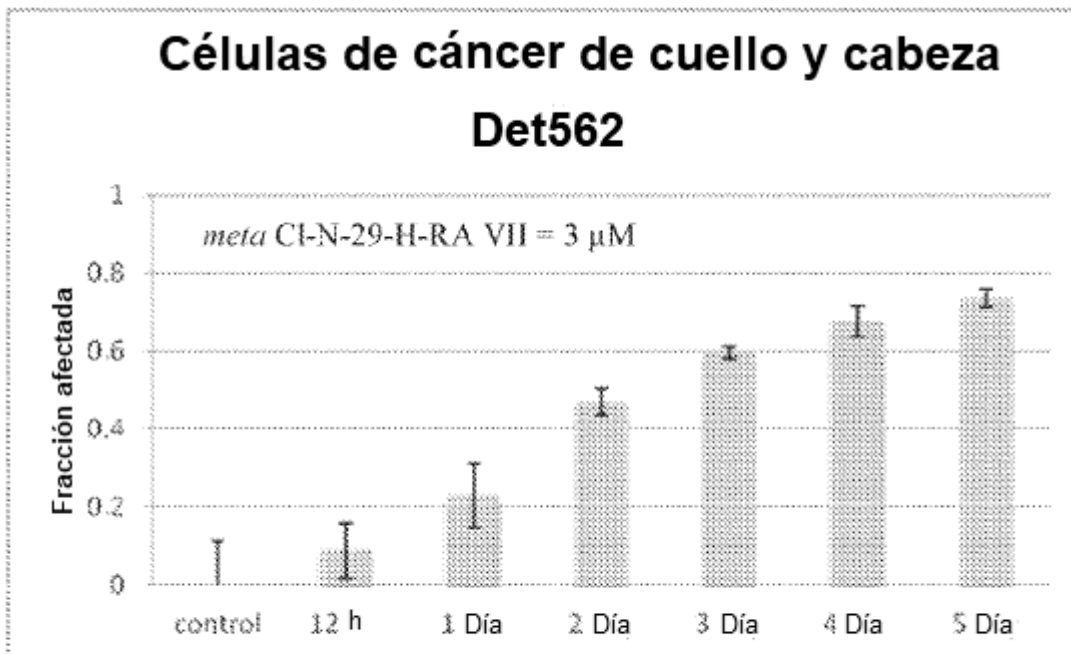
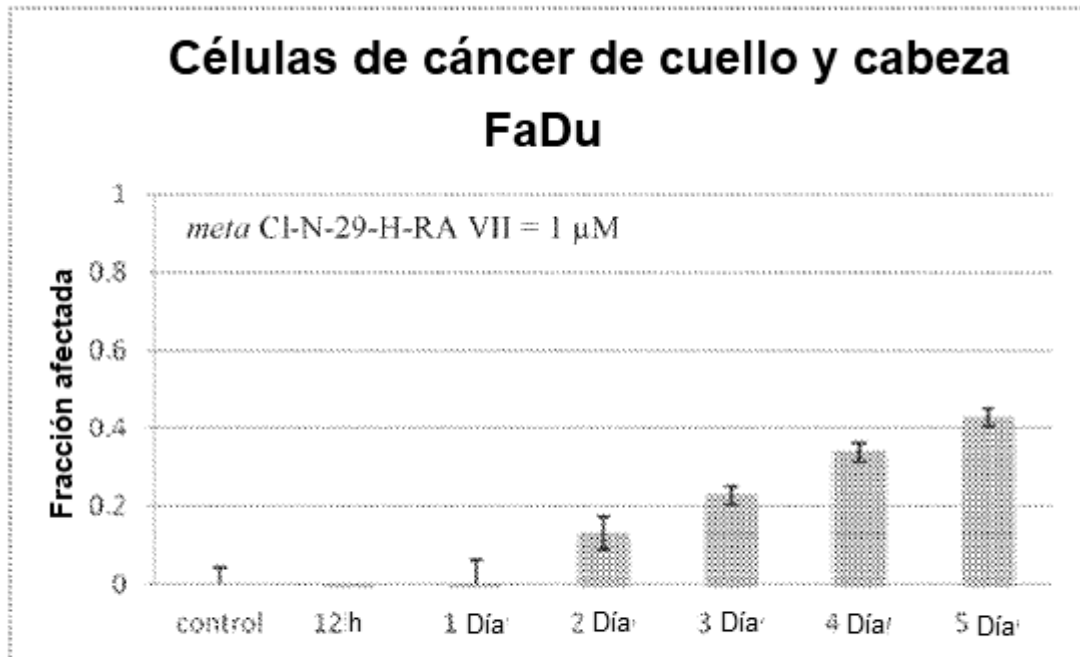


FIGURA 14F



**FIGURA 14G**

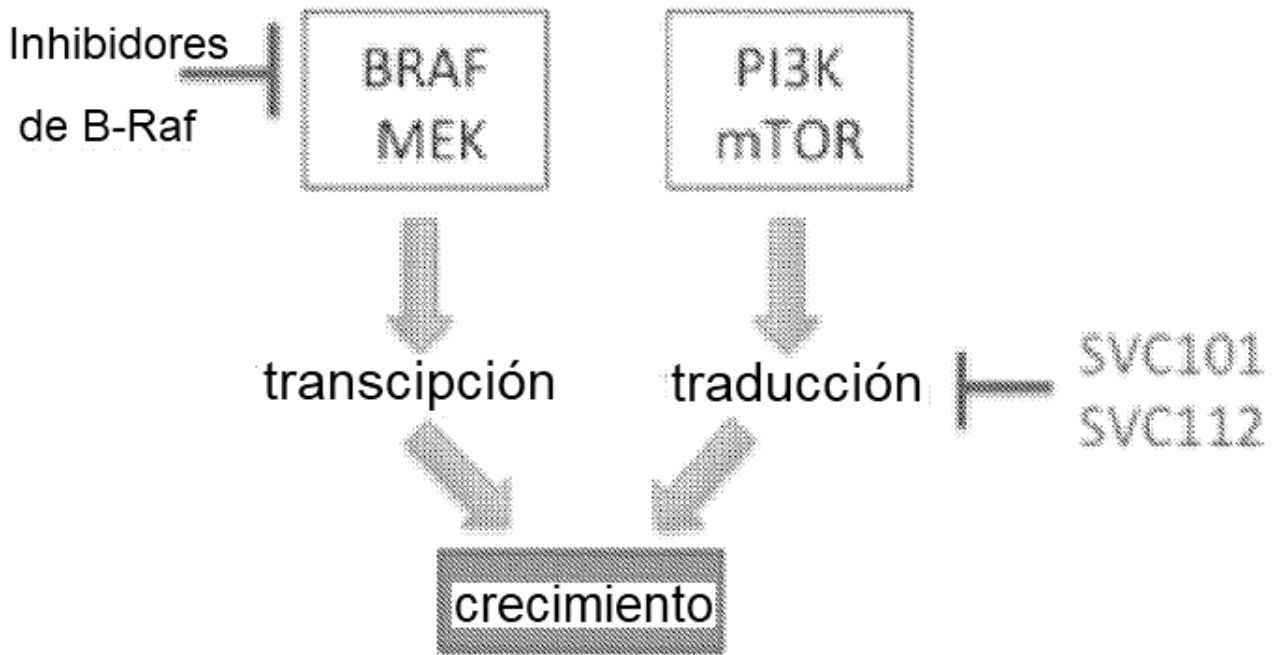


Figura 15

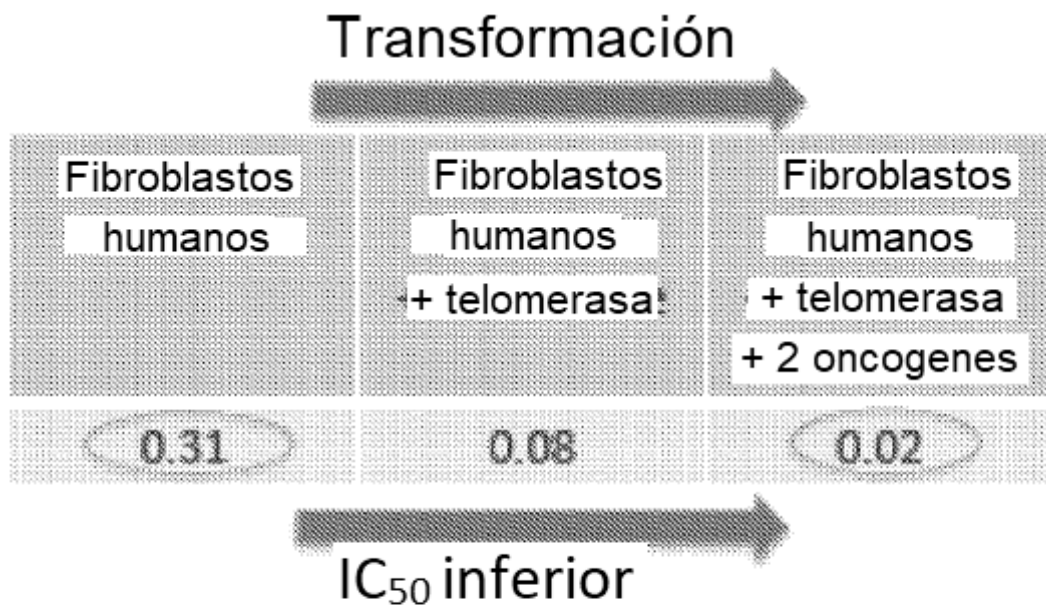


FIGURA 16

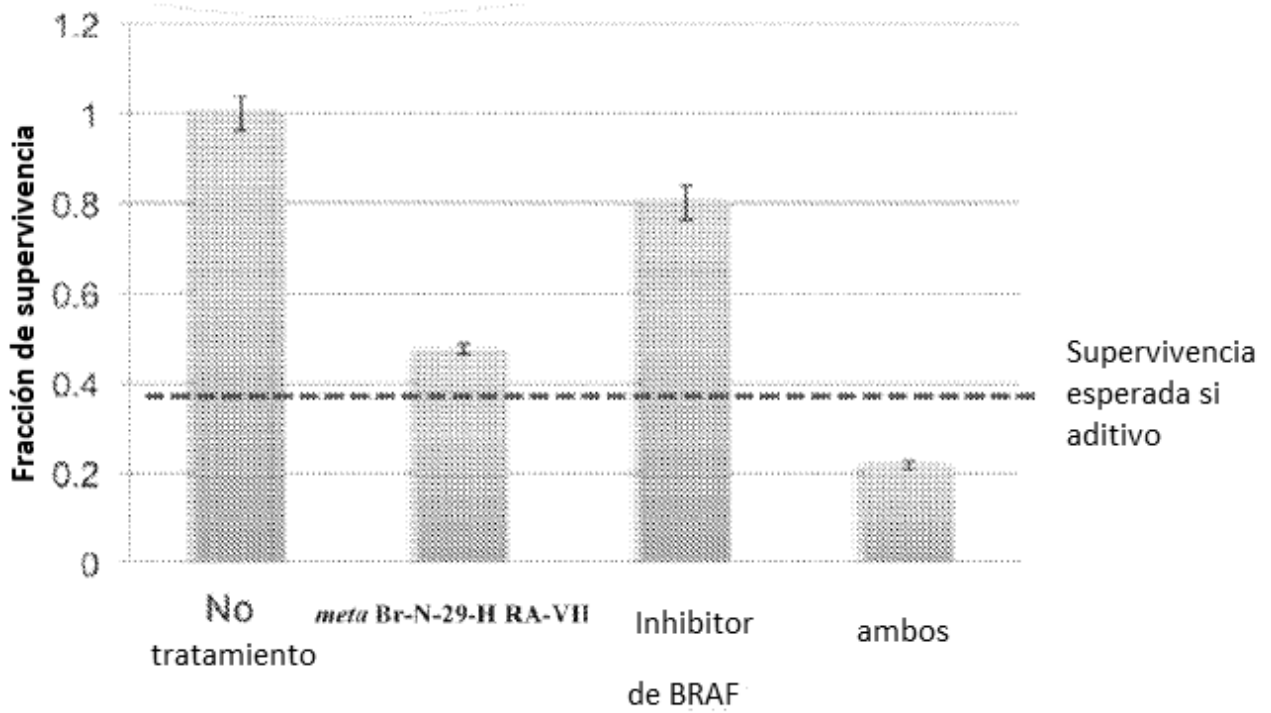


Figura 17

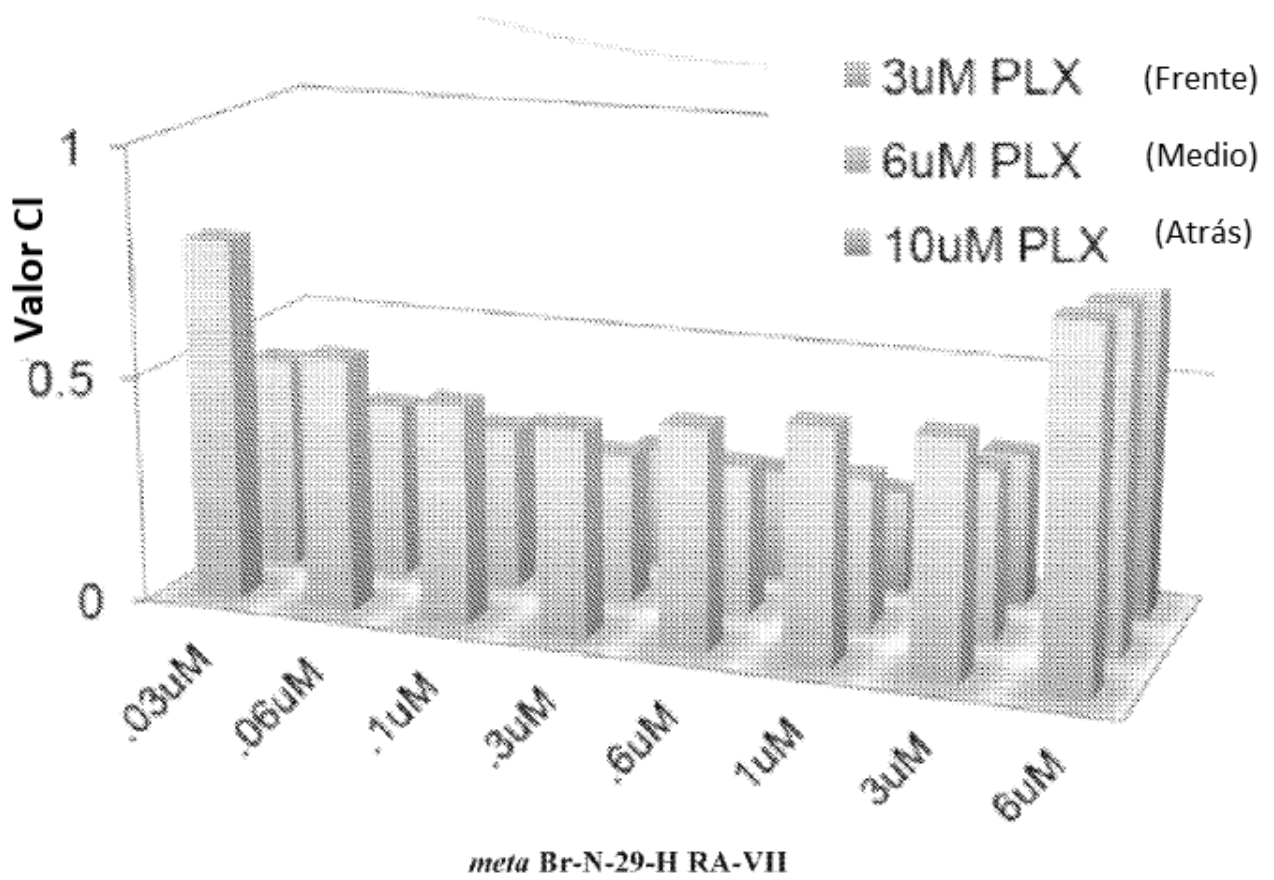


Figura 18



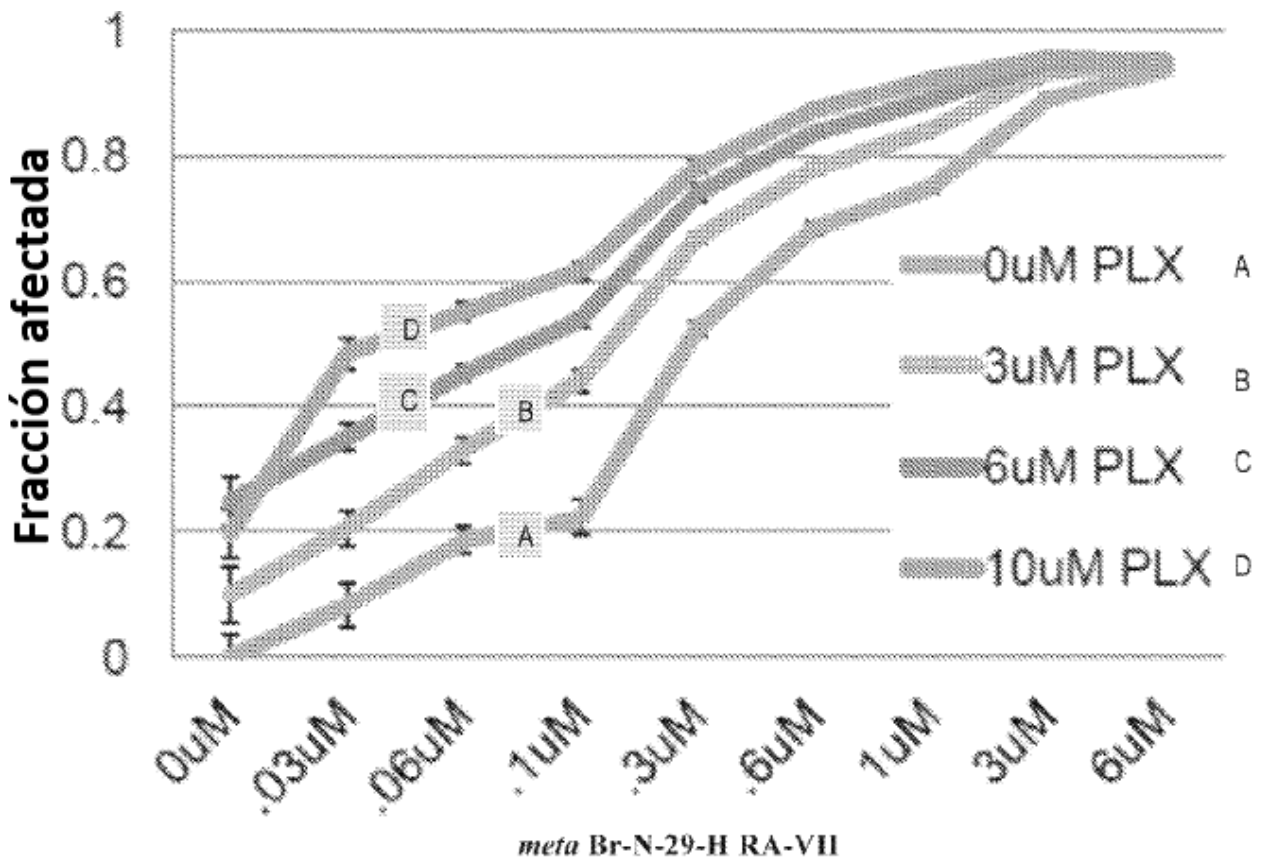


Figura 19

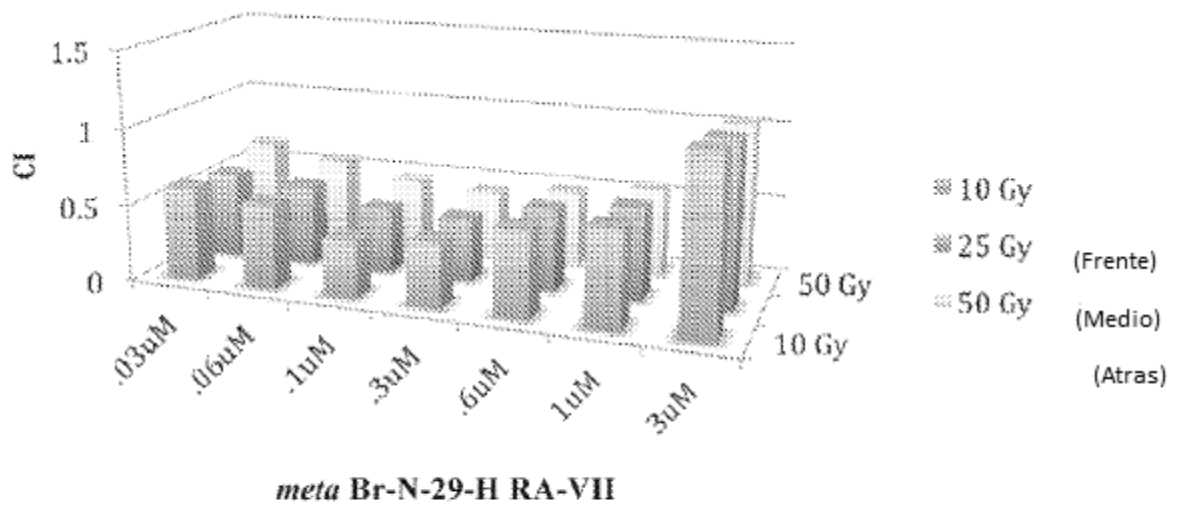


Figura 20

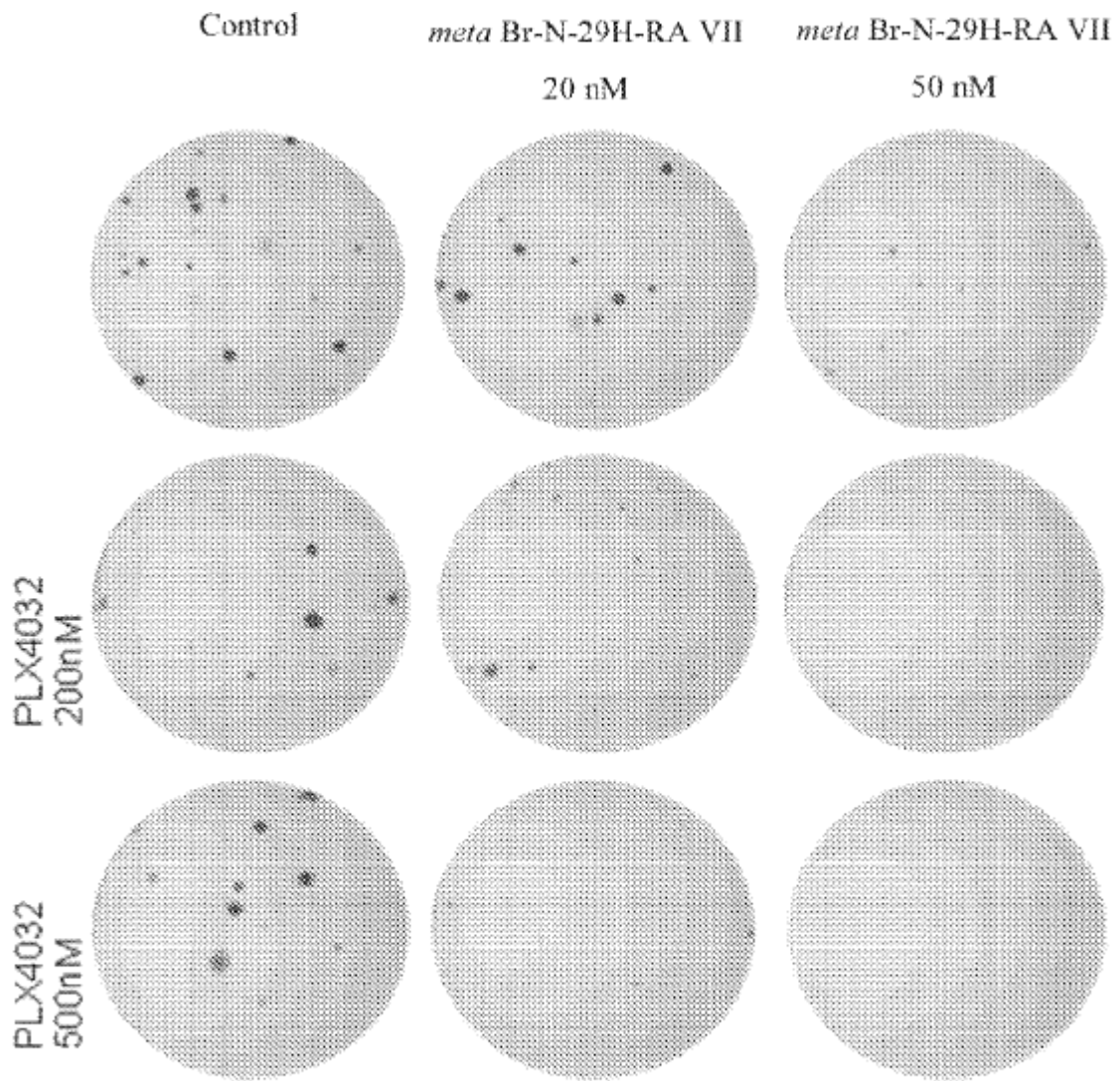


FIGURA 21

PLX4032  
Inhibidor de BRAF

FA (+/- 5)	FA50 (promedio)	FA50 (rango)	FA75 (promedio)	FA75 (rango)	FA90 (promedio)	FA 90 (rango)	FA >95 (promedio)
A375	Todo Fas sobre 75				0.687	0.342-1.276	ninguno
1205Lu	ninguno	ninguno	0.423	0.345-0.64	1.49	0.544-3.77	ninguno
HS294T	0.354	0.32-0.385	0.357	0.266-0.481	0.875	0.22-1.421	0.708

Inhibidor de  
MEK  
TAK-333

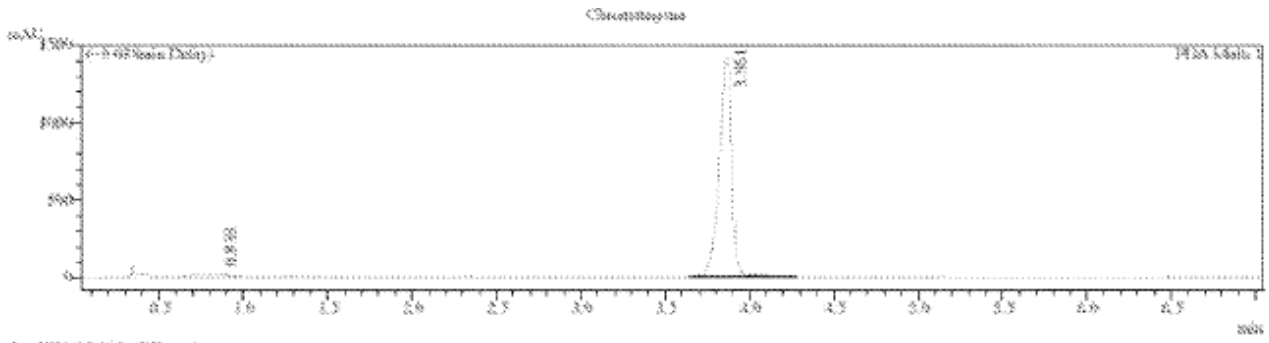
FA(+/-5)	FA50 (promedio)	FA50 (rango)	FA75 (promedio)	FA75 (rango)	FA90 (promedio)	FA90 (rango)	FA>95 (promedio)	FA>95 (rango)
WM35	1.137	1.137	0.892	0.816-0.968	2.5	0.889-5.161	1.733	1.254-2.212
A375	4.23	2.111-5.707	0.48	0.093-1.076	0.71	0.223-1.353	0.234	0.071-0.417
1205Lu	0.6765	0.57-0.783	1.4974	0.953-2.139	0.8354	0.59-1.093	0.218	0.084-0.457
HS294T	1.087	1.087	0.7665	0.693-0.84	1.749	0.296-3.202	2.19	1.76-2.929

Inhibidor  
dual de  
PF-04691502  
P13K/TOR

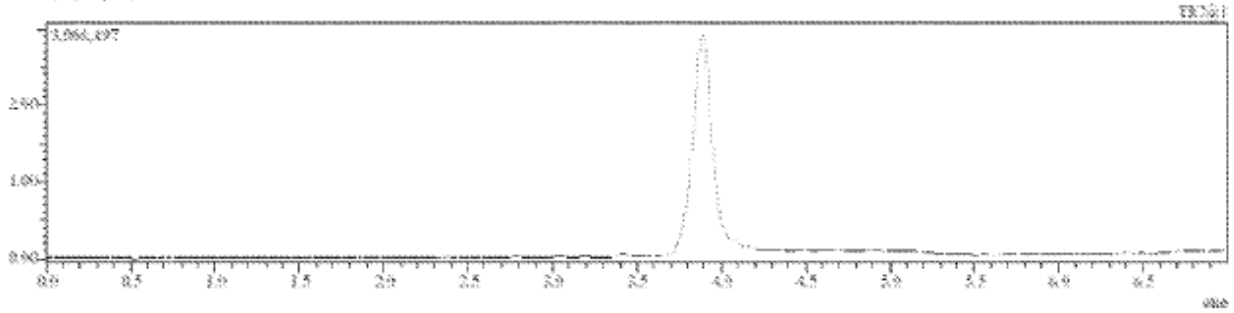
FA(+/-5)	FA50 (promedio)	FA50 (rango)	FA75 (promedio)	FA75 (rango)	FA90 (promedio)	FA90 (rango)	FA>95 (promedio)	FA>95 (rango)
WM35	0.852	0.710-1.01	0.823	0.766-0.92	0.717	0.424-1.217	0.7	0.163-1.432
A375	0.778	0.778	0.11	0.102-0.124	0.725	0.149-1.849	0.565	0.339-0.793
1205Lu	1.08	1.08	0.338	0.209-0.588	1.208	0.241-2.288	0.599	0.313-1.344
HS294T	1.273	1.273	0.537	0.537	0.336	0.225-0.417	0.943	0.287-1.589

Antagonista	> 1.25
Aditivo	0.76 - 1.24
Sinérgico	< 0.75

FIGURA 22



1 PE3A.C.b) 220nm 4nm (+) (1186min Delay)  
 Signal(s): 1 (1,500,000)



Resultados integración

PE3A.C.b) 220nm 4nm (+) (1186min Delay)

# de Pico	Tiempo de ret.	Altura	% de Altura	Ancho CSP	Área	% de área
1	0.838	29827	1.795	0.264	237516	3.347
2	3.861	1412626	98.205	0.139	7495772	96.653

FIGURA 23

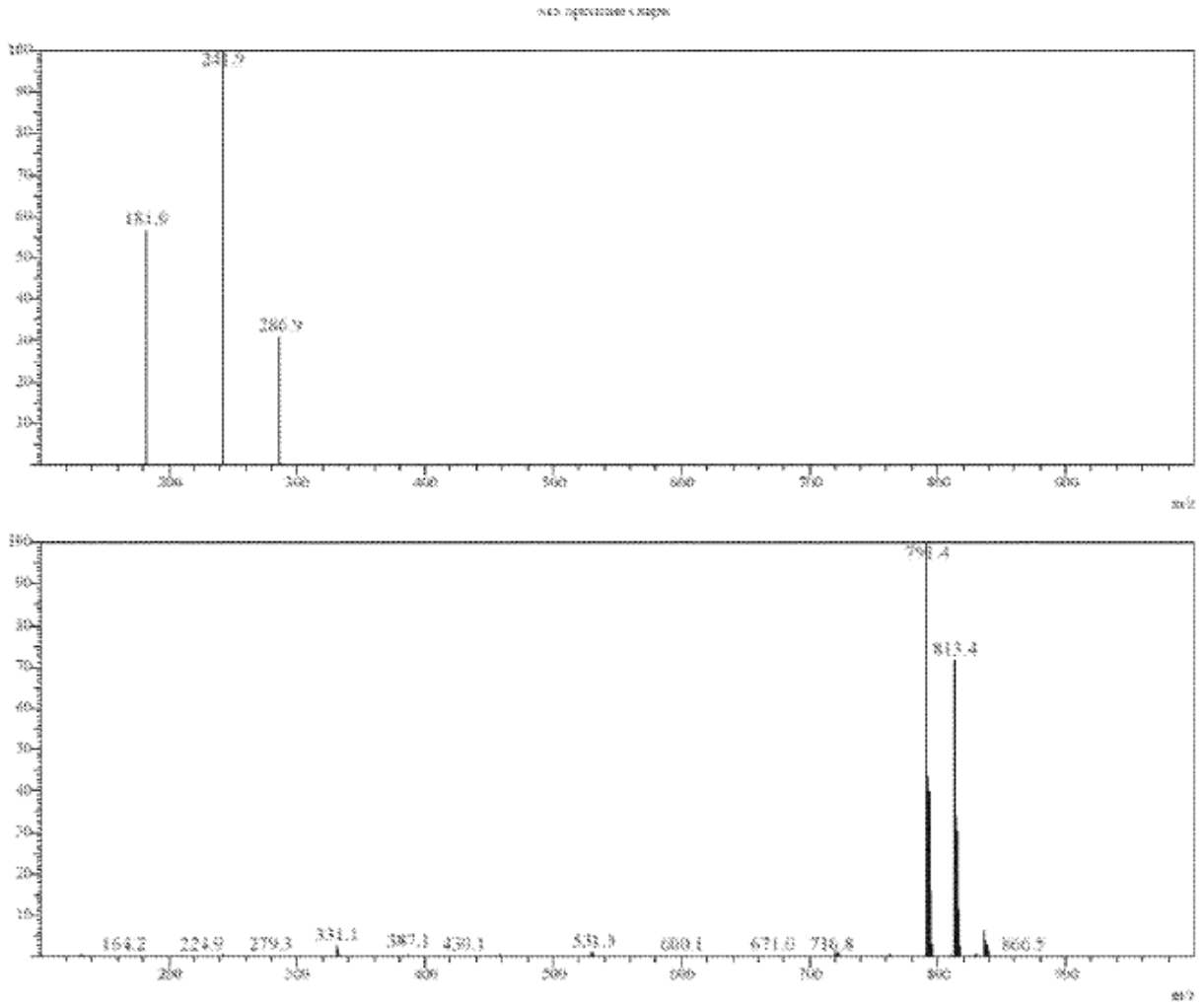
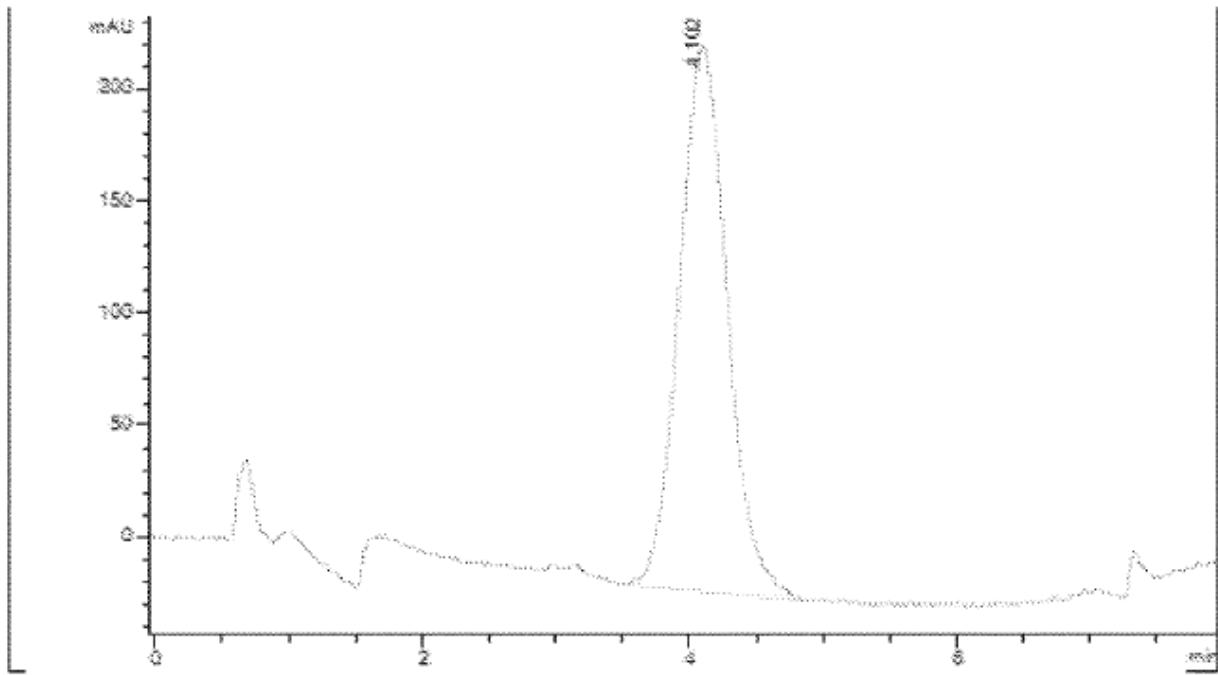


FIGURA 24



Resultados integración

Señal 1 : DADA A, Sig=220,0 Ref=off

# de Pico	RT [min]	Área	Altura	% de Altura	Ancho [min]	% de área
1	4.102	4042.439	243.214	100.000	0.383	100.000

FIGURA 25

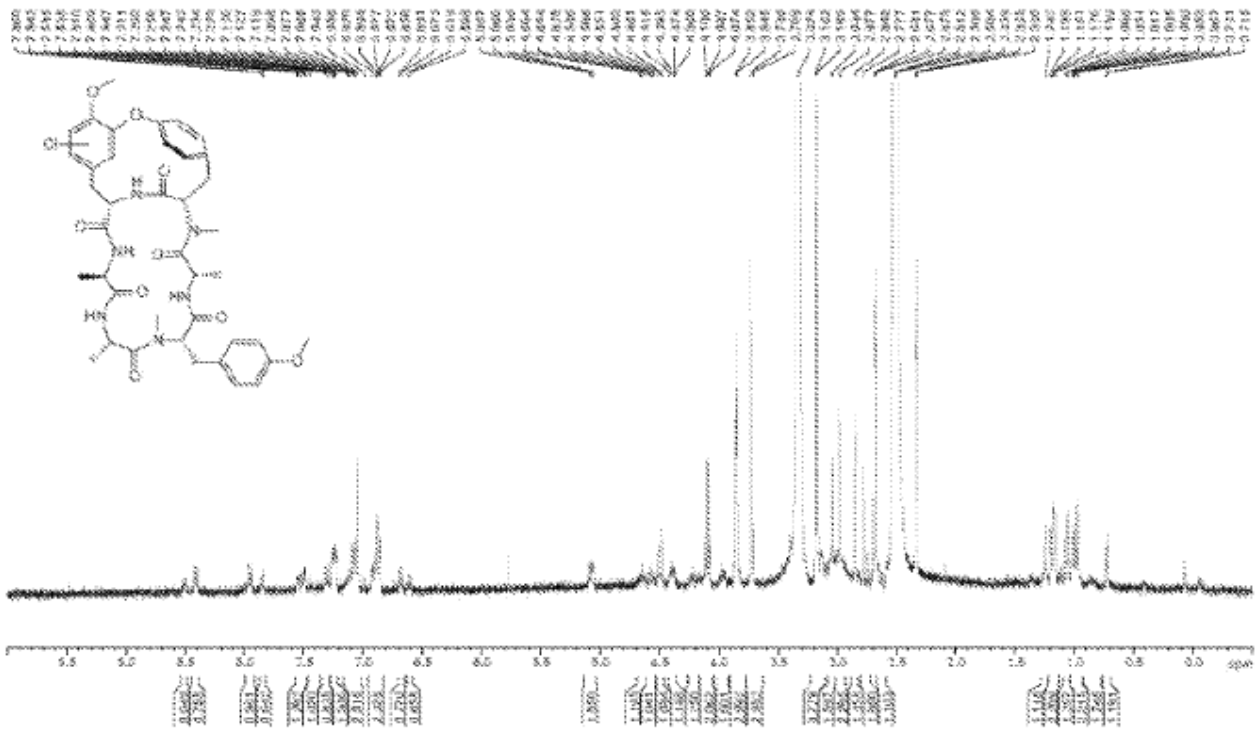


FIGURA 26



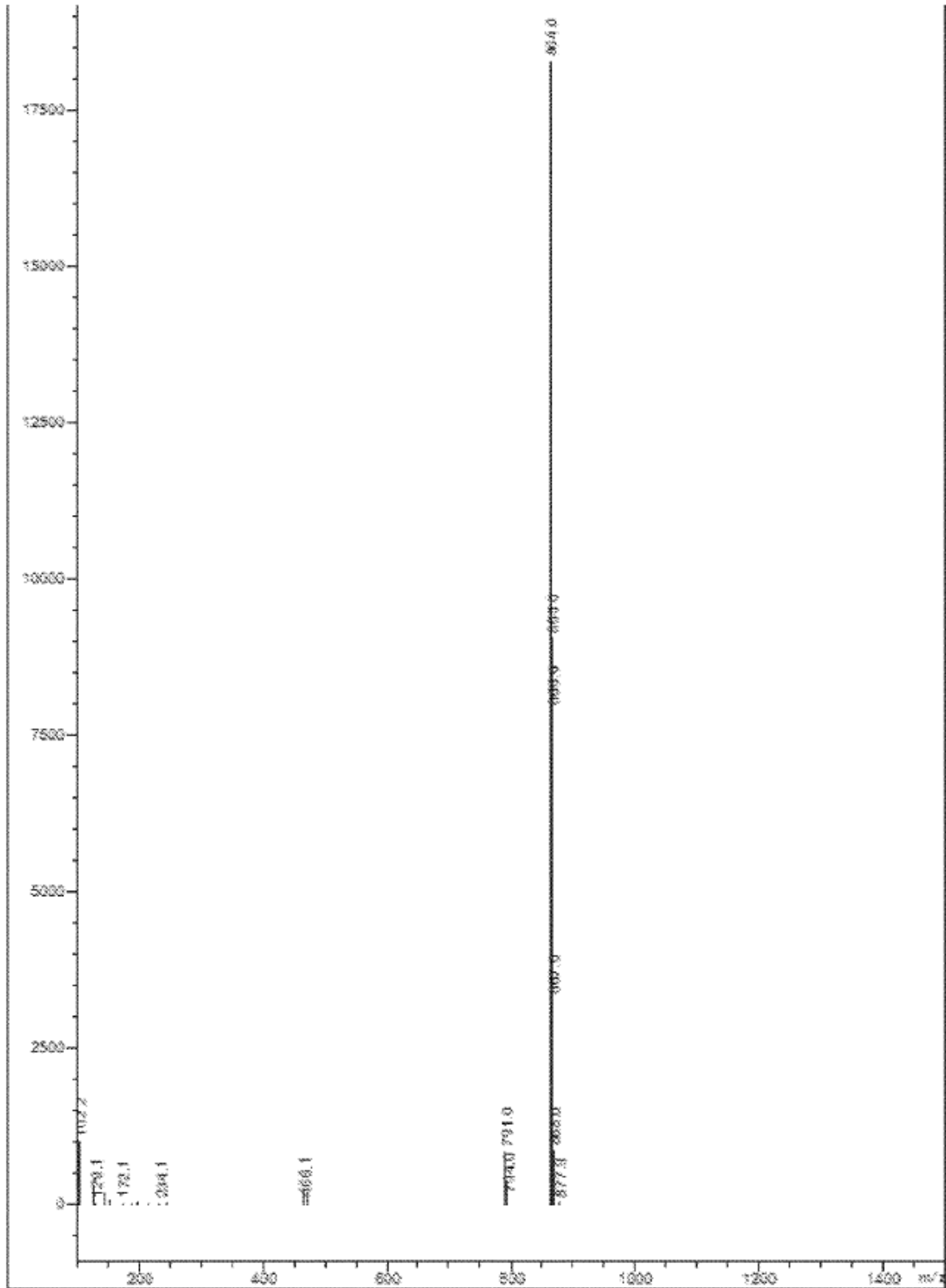
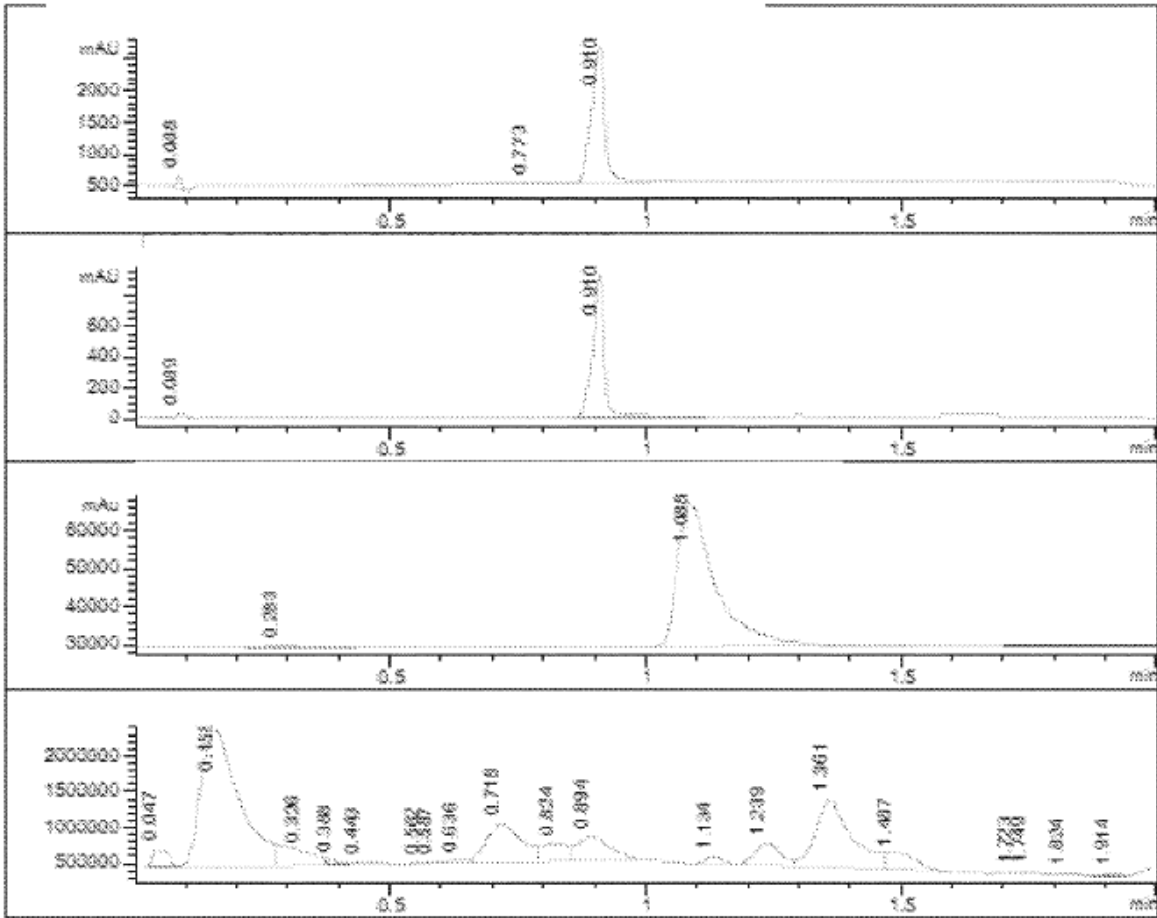


FIGURA 27



Extract Foot

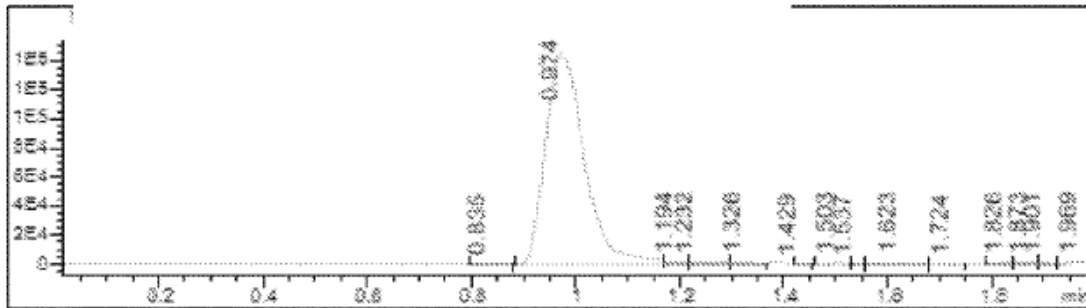


FIGURA 28

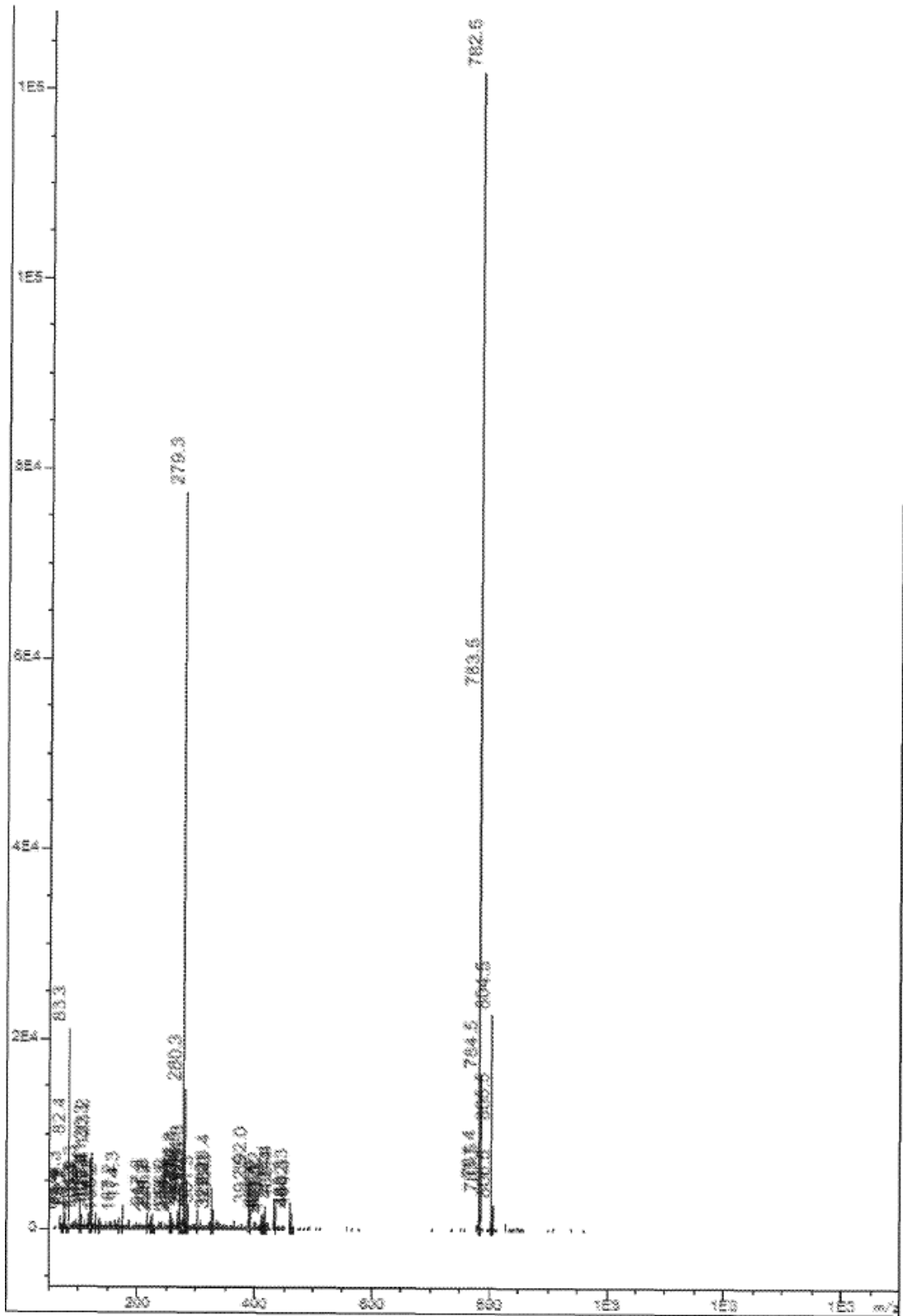


FIGURA 29

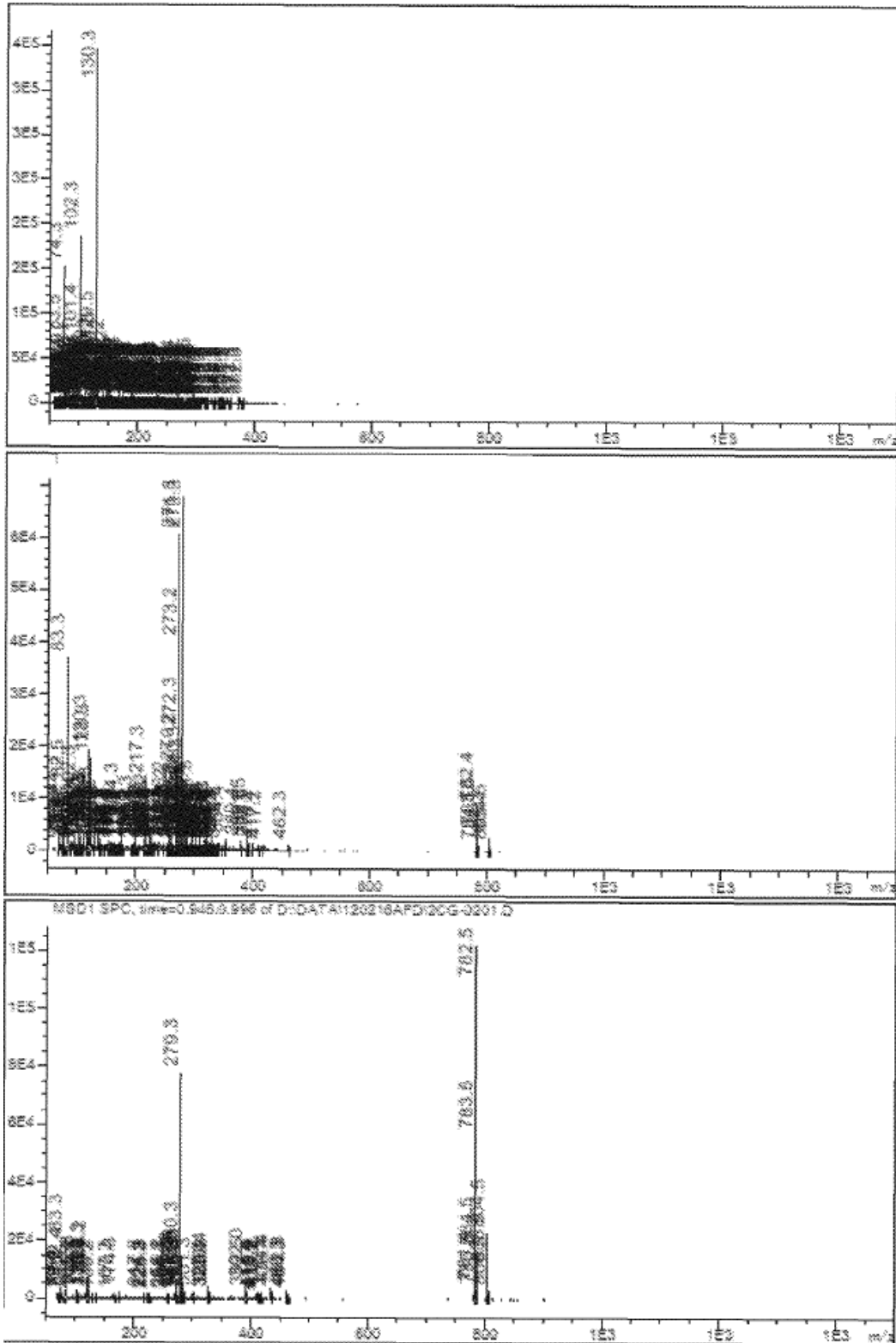


FIGURA 30

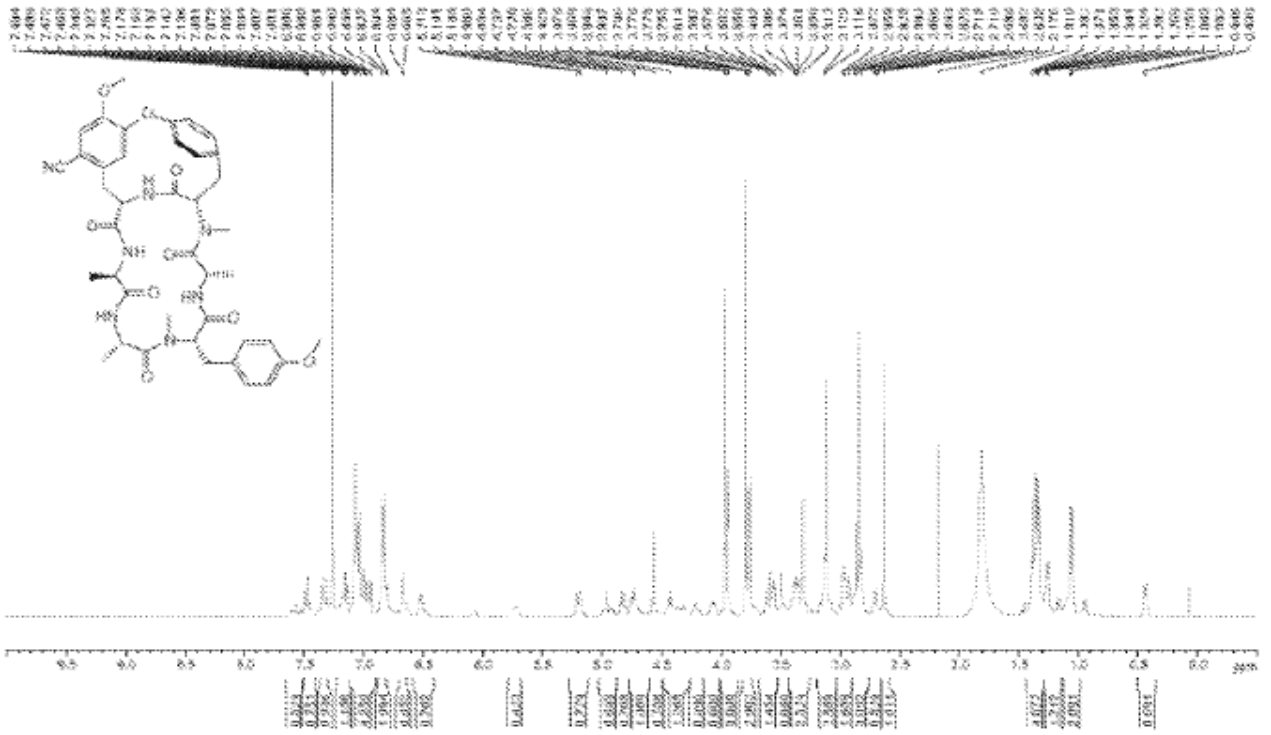
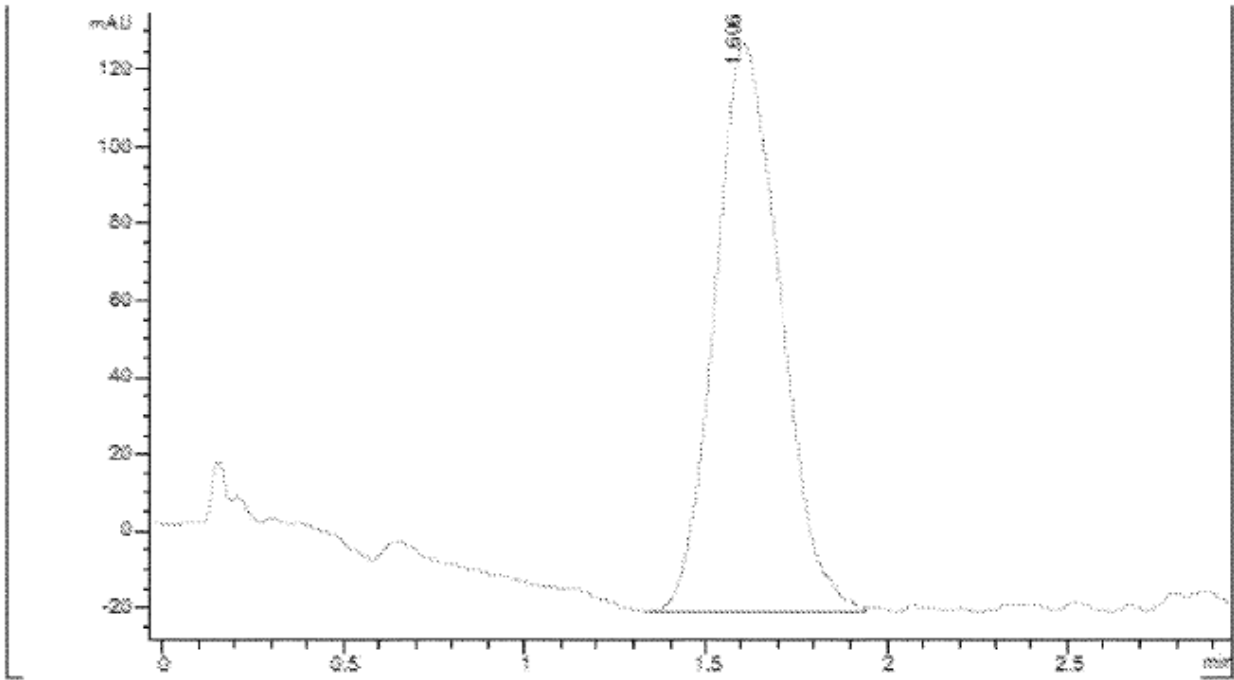


FIGURA 31



Resultados integración

Señal: 1 : DAD1 A, Sig=280,9 Ref=off

# de Pico	RT [min]	área	Altura	% de Altura	Ancho [min]	% de área
1	1.606	1859.091	188.212	100.000	0.198	100.000

FIGURA 32

FIGURA 32

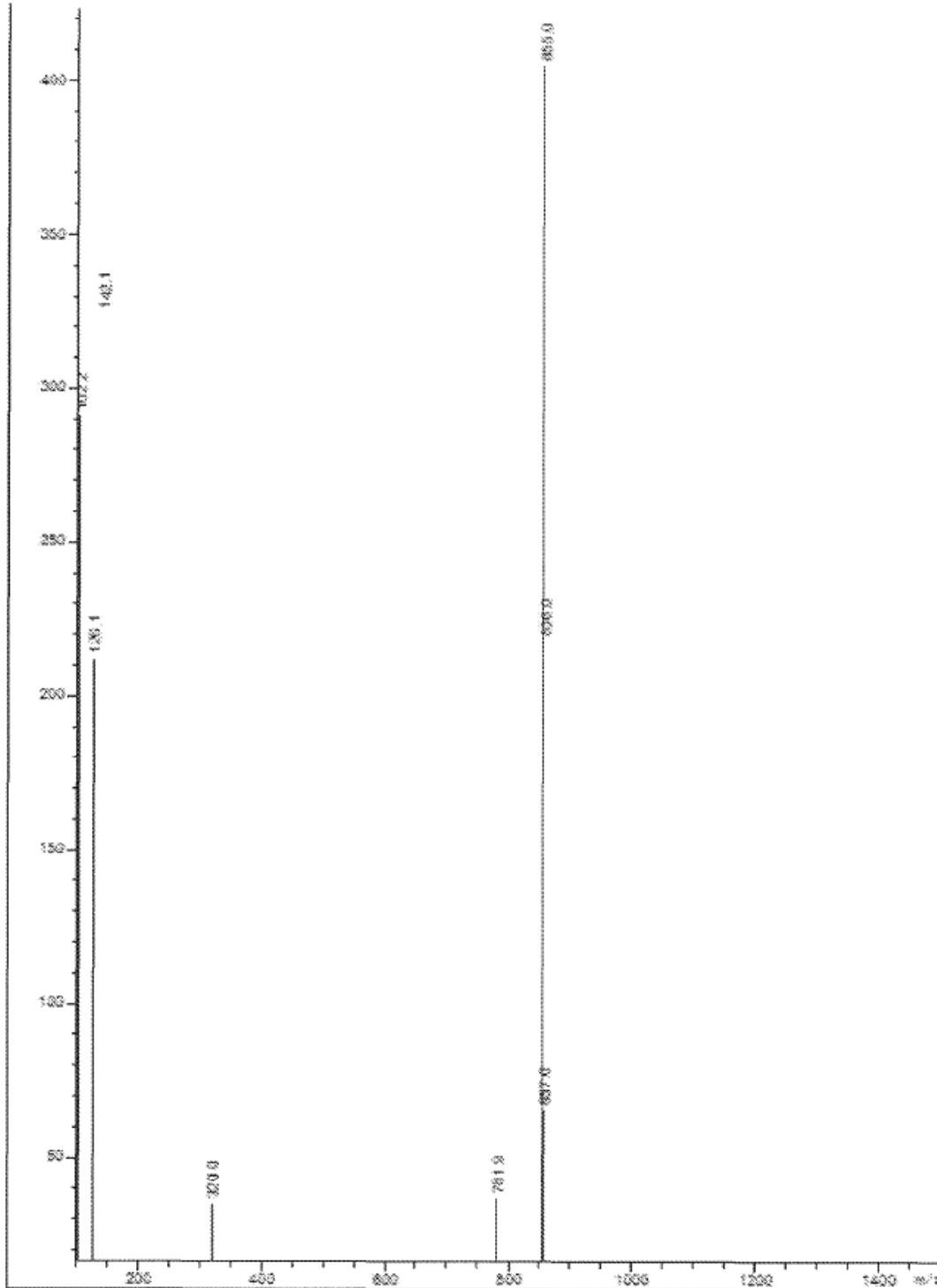


FIGURA 33

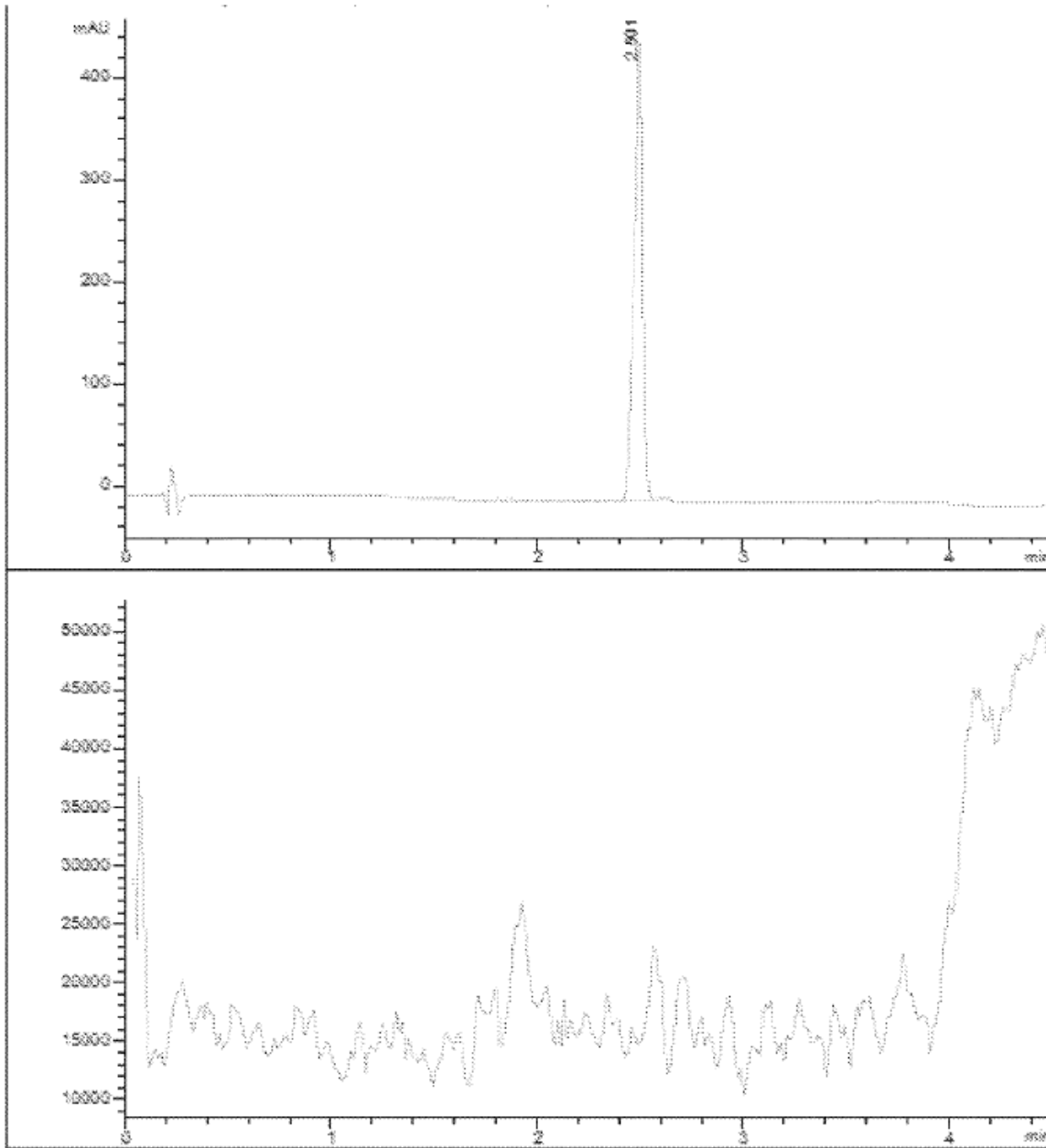


FIGURA 34



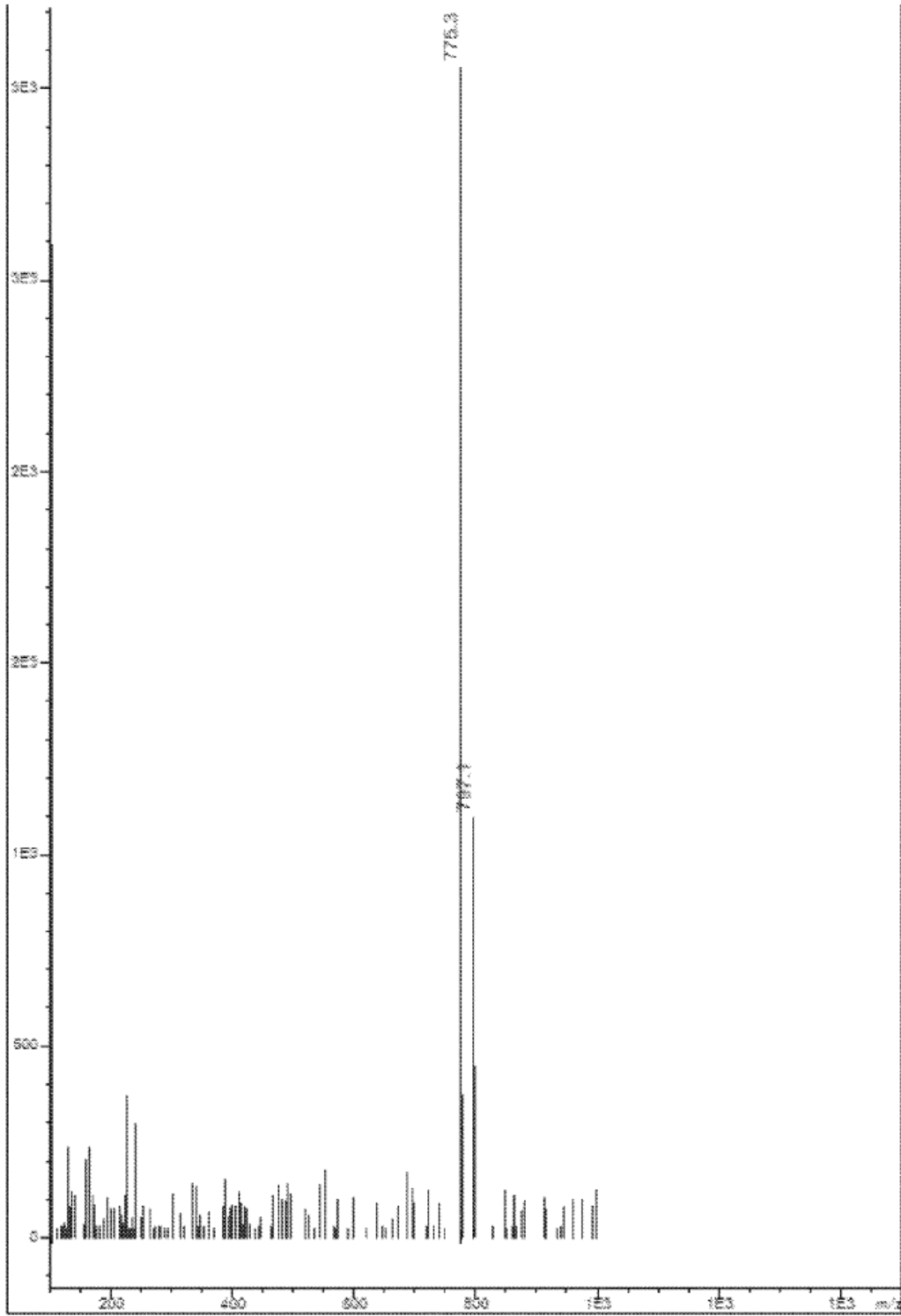


FIGURA 35

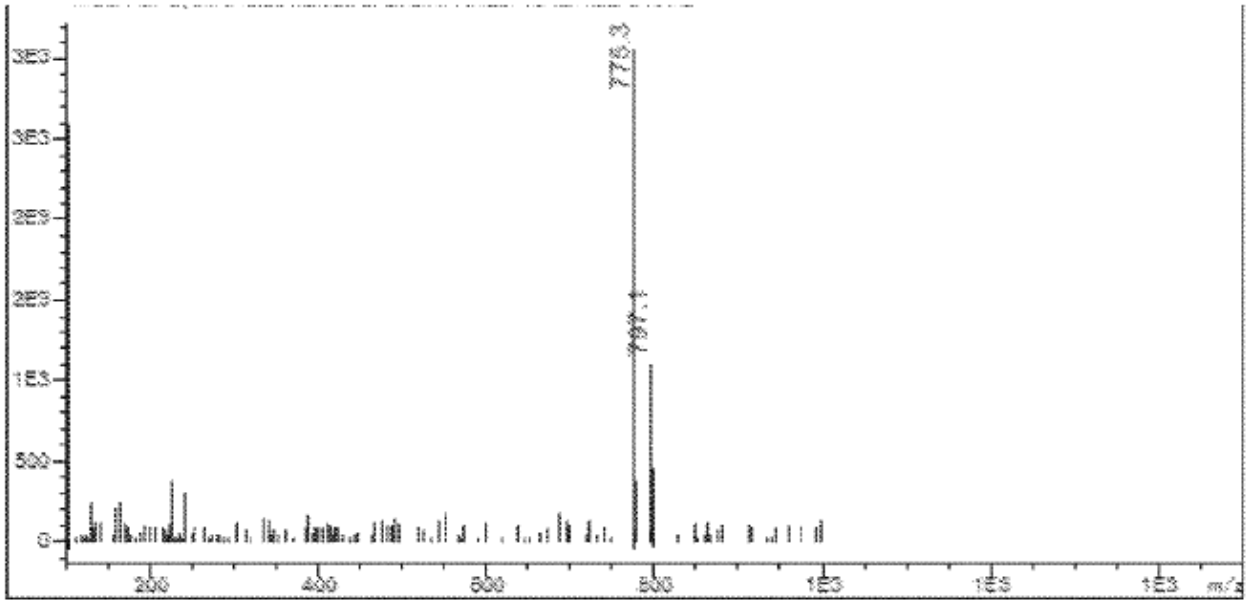


FIGURA 36

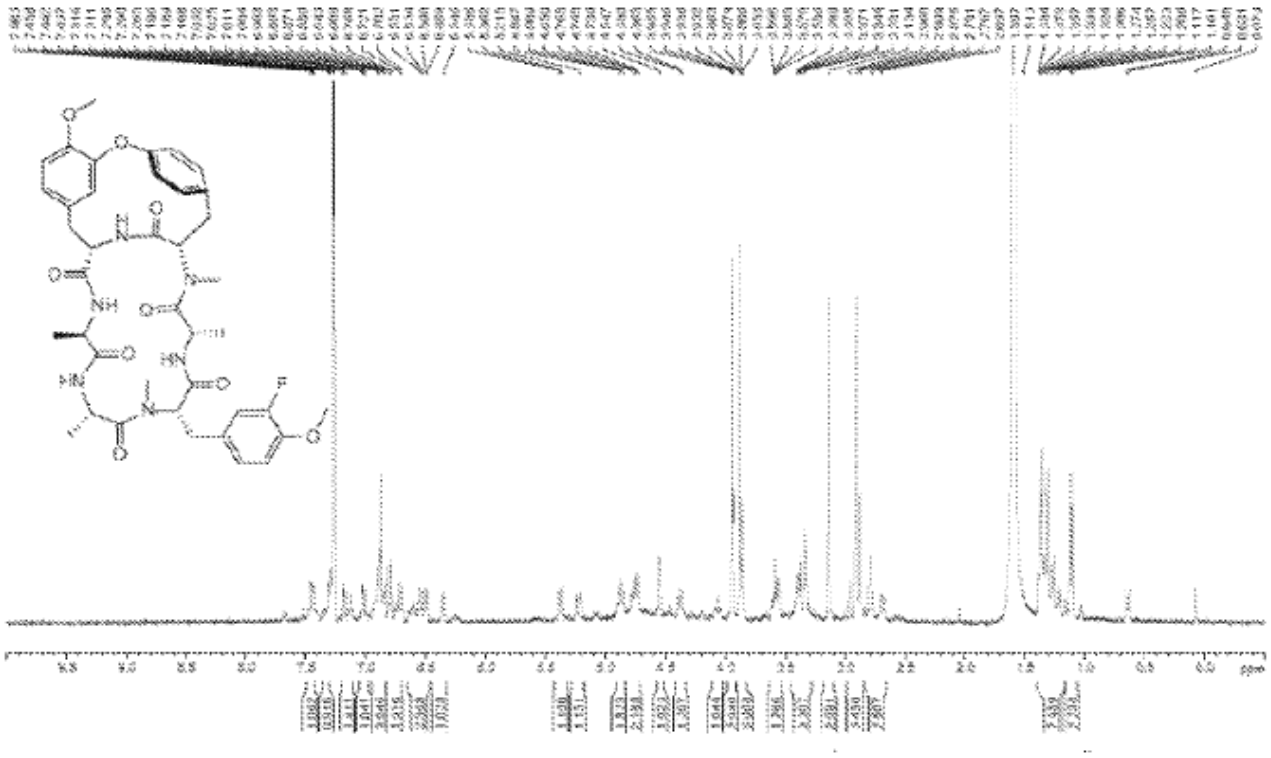
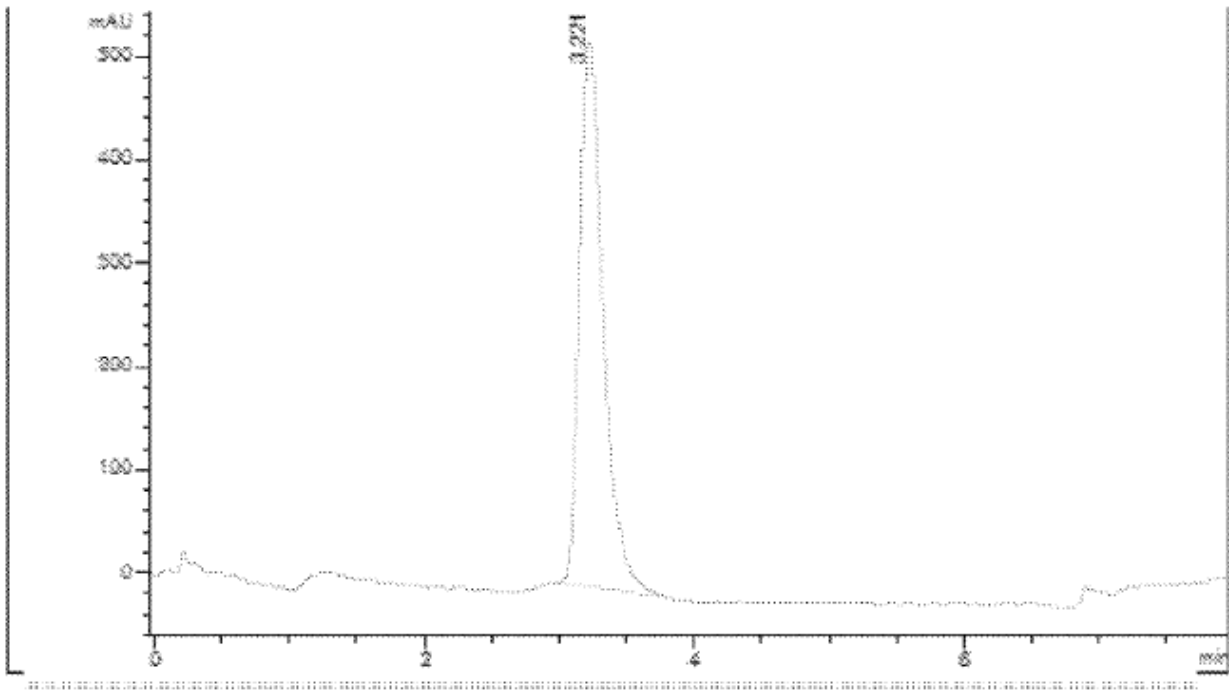


FIGURA 37



Resultados integración :

Señal 1 : DAD1 A, Sig=220,8 Ref=off

# de Pico	RT [min]	área	Altura	% de Altura	Ancho [min]	% de área
1	3.221	6444.006	526.513	100.000	0.263	100.000

**FIGURA 38**

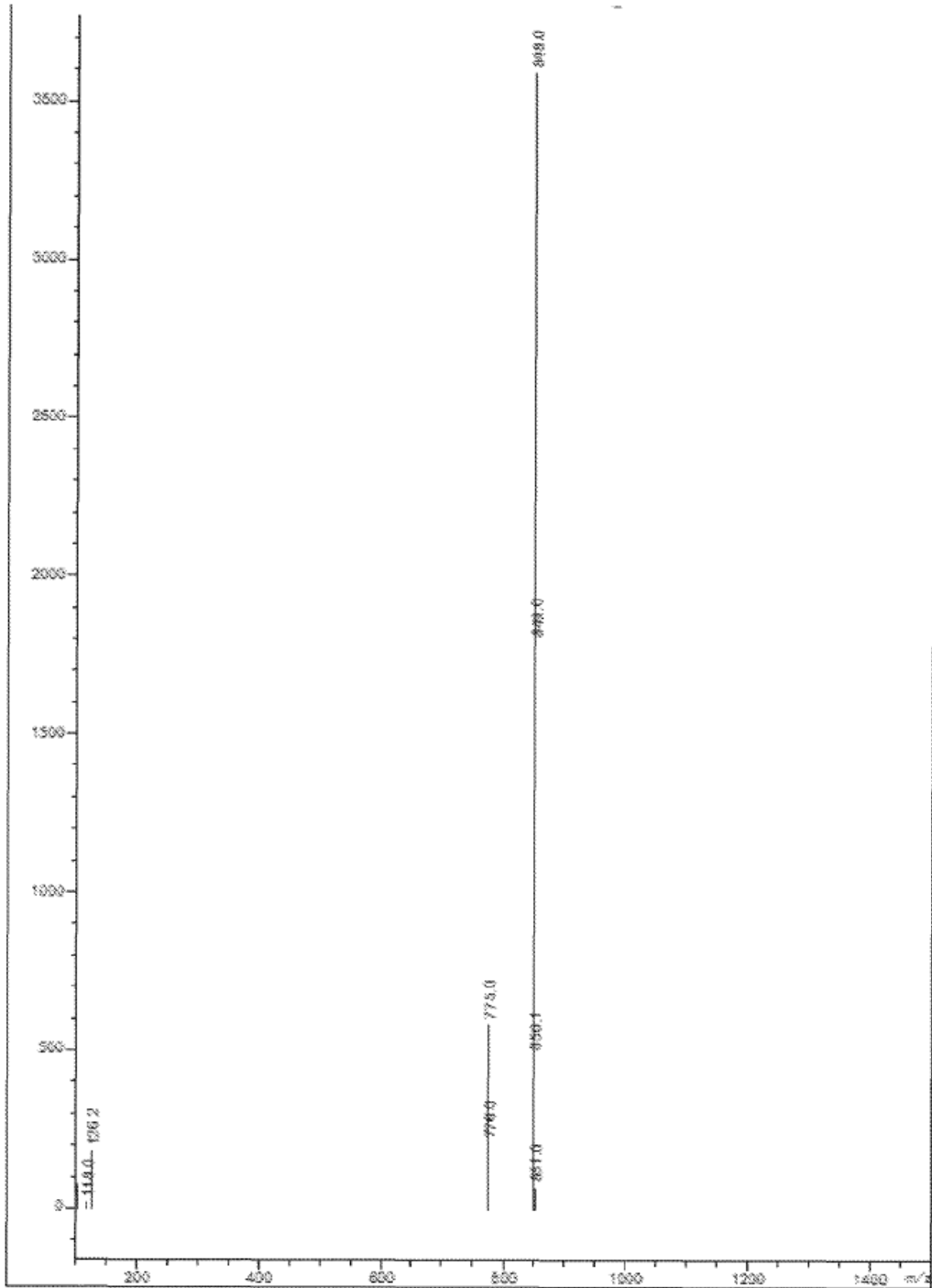


FIGURA 39