

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 726 648**

51 Int. Cl.:

A61K 31/42 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

C07D 413/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.02.2015 PCT/US2015/017533**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.09.2015 WO15130790**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.02.2015 E 15755054 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.02.2019 EP 3110420**

54 Título: **Salas de moduladores heterocíclicos de la actividad del HIF para el tratamiento de enfermedades**

30 Prioridad:

25.02.2014 US 201461944345 P

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

08.10.2019

73 Titular/es:

**BOARD OF REGENTS, THE UNIVERSITY OF TEXAS SYSTEM (100.0%)
Ashbel Smith Hall, Suite 820, 210 West 7th St.
Austin, TX 78701, US**

72 Inventor/es:

**JONES, PHILIP;
DI FRANCESCO, MARIA, EMILIA y
MCAFOOS, TIMOTHY**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 726 648 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

Sales de moduladores heterocíclicos de la actividad del HIF para el tratamiento de enfermedades

Esta solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos N° 61/944.345, presentada el 25 de febrero de 2014, cuya descripción se incorpora en la presente memoria como referencia, como si estuviera escrito en la presente memoria en su totalidad.

La presente descripción se refiere a compuestos heterocíclicos, composiciones y métodos para inhibir la actividad de la vía del HIF, más específicamente a métodos para tratar enfermedades mediadas por la actividad de la vía del HIF.

El factor de transcripción heterodimérico HIF está compuesto de una subunidad estable HIF1 β (también denominada ARNT) y una subunidad regulable por el oxígeno HIF α (HIF1 α o EPAS1 (también denominada HIF2 α) (Semenza, 2012b). En condiciones fisiológicas normales la capacidad de la célula para degradar las subunidades HIF α supera la cantidad de proteína HIF α que está siendo sintetizada. La subunidad HIF α está regulada por hidroxilación en dos residuos clave de la prolina (es decir, Pro⁴⁰² y Pro⁵⁶⁴ en la HIF1 α) por una familia de prolina hidroxilasas (PHD1, PHD2 y PHD3), que utilizan α -cetoglutarato y oxígeno como sustratos para generar HIF α hidroxilado, succinato y CO₂ (Kaelin y Ratcliffe, 2008). La hidroxilación de la HIF α hace que sea un sustrato para el complejo VHL ubiquitina ligasa, que favorece la poliubiquitinación de la HIF α , dirigiendo así la HIF α a la degradación proteosómica. Este proceso es muy rápido a niveles normales de oxígeno, con una semivida < 5 minutos de la proteína HIF α , permitiendo de este modo la rápida regulación del complejo y de la actividad del HIF como respuesta a los cambios en los niveles de oxígeno (Maxwell *et al.*, 1999).

Frecuentemente durante la enfermedad, la vía del HIF es activada bien por niveles reducidos de oxígeno o bien por alteraciones genéticas que aumentan la cantidad de subunidad HIF α estabilizada (Semenza, 2012a). Niveles aumentados de HIF α se producen mediante varios mecanismos que incluyen el aumento en la expresión del ARNm de la subunidad HIF α , la traducción de la proteína HIF α o mediante una disminución en la degradación de la proteína HIF α . Un aumento del HIF lleva a la activación de varias vías biológicas mediante la transcripción mediada por el HIF de genes que favorecen el mantenimiento de la transcripción medida por el HIF de genes que promueven el mantenimiento de las células madre, la reprogramación metabólica, la transición endotelial a mesenquimal (EMT), la supervivencia, proliferación, migración, regulación del pH y la angiogénesis.

Un cuerpo considerable de la experimentación preclínica y la evidencia clínica ha implicado al HIF como una diana terapéutica importante que es esencial para el mantenimiento de una serie de tumores y un potencial colaborador principal a la resistencia terapéutica y la enfermedad residual (Kaelin, 2011; Kaelin y Ratcliffe, 2008; Li *et al.*, 2005; Semenza, 2012a; Semenza, 2012b). En numerosos estudios clínicos, se ha informado de que la hipoxia tumoral se correlaciona con un mal pronóstico y una respuesta incompleta a los agentes terapéuticos actuales, incluyendo varias quimioterapias, así como radioterapia (Harada *et al.*, 2012; Rohwer y Cramer, 2011; Wilson y Hay, 2011). Esto se debe lo más probablemente a la regulación del HIF de los mecanismos procancerosos, incluyendo la proliferación aumentada, la activación de las vías de supervivencia tales como la autofagia, la glicólisis aumentada como parte de una reprogramación metabólica alejándose de la fosforilación oxidativa, aumento de la migración/invasión que favorece la metástasis, el mantenimiento de la población de "células madre" pluripotentes y la estimulación de la angiogénesis mediante la síntesis y la secreción de factores de crecimiento pro-angiogénicos.

La pérdida de cualquiera entre varios supresores tumorales (es decir, VHL, SDH, FH, TSC y otros) y/o la desregulación de varias vías oncogénicas (es decir, RAS y Pi3K) activan la vía del HIF y sus vías efectoras posteriores, pero lo hacen en presencia de oxígeno creando un estado "pseudohipóxico". Estos subgrupos de tumores se vuelven dependientes de la vía del HIF para su crecimiento continuado. Un ejemplo de una indicación tumoral del HIF controlado genéticamente es el carcinoma de células renales (RCC), en el que el supresor tumoral VHL se inactiva por mutación, delección o hipermetilación del promotor en 70% de los tumores (Kim y Kaelin, 2004). La inactivación de la VHL produce una estabilización del HIF α que es independiente de la concentración de oxígeno. En otro ejemplo, tumores en los que bien el fumarato hidratasa (FH) o una subunidad del complejo succinato deshidrogenasa (SDH) están inactivadas, se produce la acumulación de HIF α debido a la inhibición de los PHDs por el succinato y el fumarato (Bardella *et al.*, 2011; Gill, 2012; Isaacs *et al.*, 2005; Pollard *et al.*, 2005). La falta de hidroxilación del HIF α evita la degradación mediada por la VHL.

En otros tumores, la vía Pi3K está frecuentemente mutada (es decir, pérdida de PTEN, AKT, PIK3CA, TSC1/2, LKB1 y otros) llevando finalmente a un aumento de la actividad de la diana en mamíferos de la rapamicina (mTOR), lo que produce un aumento en la traducción de la proteína HIF α hasta el punto en el que supera la vía de degradación. Por lo tanto, en tumores con vía Pi3K activa, la actividad de la vía del HIF está aumentada frecuentemente (Wouters y Koritzinsky, 2008). Tomado en conjunto, en tumores en los que la vía del HIF está controlada por cambios genéticos específicos, las intervenciones terapéuticas que inactivan la vía del HIF en tumores dependientes del HIF genéticamente controlados proporcionan un beneficio terapéutico considerable como monoterapia o como parte de una terapia de combinación.

Además de la activación del HIF mediante alteraciones genéticas, el HIF también es activado en la hipoxia que se produce porque el tumor crece demasiado para la vasculatura y también como resultado de la intervención terapéutica.

La supervivencia de las células en hipoxia mediada por el HIF es un contribuidor principal a la resistencia a las terapias, la falta de respuesta duradera y el fundamento de la enfermedad residual. Cuando las células tumorales se vuelven hipóxicas, varios mecanismos dependientes del HIF prolongan la supervivencia de las células en el entorno hostil privado de nutrientes y oxígeno. Esto incluye la inestabilidad genómica para promover la adaptación (Klein y Glazer, 2010; Koi y Boland, 2011), la reprogramación metabólica, la inducción de la autofagia para reciclar energía (Mazure y Pouyssegur, 2010), la secreción de factores pro-angiogénicos para favorecer la neovascularización y el cese de las vías pro-crecimiento. La hipoxia severa media en la resistencia innata a la radioterapia y la quimioterapia, lo que requiere oxígeno y proliferación, respectivamente, como parte de sus mecanismos de acción. Alternativamente, la resistencia puede ser adaptativa como en el caso de terapias anti-angiogénicas tales como las terapias anti-VEGF que crean nichos hipóxicos debido a la destrucción de la vasculatura, lo que produce más hipoxia intratumoral activando de este modo el HIF y favoreciendo su entorno de vías procancerosas. Varios informes en modelos del cáncer en ratón muestran que el tratamiento con terapia anti-VEGF favoreció la metástasis, lo más probablemente mediante activación mediada por el HIF de la invasión/migración celular (Ebos *et al.*, 2009; Paez-Ribes *et al.*, 2009). También se ha propuesto que la hipoxia favorece la alteración genómica aumentando el daño del ADN, incluyendo la disfunción de la reparación del apareamiento, la reparación por la escisión del nucleótido, la reparación de la ruptura de la doble cadena y la reparación de la recombinación homóloga. La introducción de mutaciones puntuales, desplazamientos del marco de lectura, inserciones, deleciones, amplificaciones y translocaciones da lugar a la heterogeneidad y evolución del tumor que proporciona las alteraciones genéticas que permiten la resistencia adaptativa de los tumores.

En la mayoría de los tipos de tumores, la inhibición de la actividad de la vía del HIF sensibilizará los tumores frente a las terapias de cuidado estándar tales como las terapias anti-angiogénicas, radioterapias, quimioterapias y terapias dirigidas bien aumentando la perfusión del fármaco y el oxígeno a través del tumor mediante la normalización de la función vascular (Carmeliet y Jain, 2011; Chauhan *et al.*, 2012) o bien dirigiendo directamente las células tumorales resistentes activadas por el HIF para inhibir las vías de supervivencia mediadas por el HIF.

Además de para el cáncer, la inactivación de la vía del HIF sería beneficiosa para estados en los que la activación del HIF favorece el estado de enfermedad mediante la supervivencia aberrante o mediante la promoción de la neovascularización. Esto incluye el shock traumático, la hipertensión arterial pulmonar, la apnea del sueño obstructiva, la enfermedad cardiovascular tales como la arritmia cardíaca y la insuficiencia cardíaca, enfermedades que implican neoangiogénesis tales como la degeneración de la mácula ocular y la artritis reumatoide, sepsis e inflamación y enfermedades de los pulmones y los riñones en las que se produce fibrosis debido a EMT mediada por HIF. (Arjamaa *et al.*, 2009; Semenza, 2012a; Westra *et al.*, 2010).

Hasta la fecha se ha informado de numerosas moléculas pequeñas que reprimen la vía del HIF mediante varios mecanismos directos e indirectos que se dirigen a varios puntos de intervención del HIF (Jones y Harris, 2012; Poon *et al.*, 2009; Semenza, 2012b). Estos incluyen la reducción del ARNm de la HIF α , reducir la traducción de la proteína HIF α , reducir las especies reactivas de oxígeno (ROS), aumentar la degradación de la HIF α , romper la dimerización HIF α /HIF1 β o la interacción de la HIF α con el p300, un cofactor para la traducción del HIF. Se ha informado que la inhibición genética y farmacológica de la vía del HIF utilizando ARNi, la ablación genética o a través de inhibidores de moléculas pequeñas reducen el crecimiento de tumores en modelos preclínicos que establecen claramente que la vía del HIF representa una función crítica en el crecimiento y el mantenimiento tumoral (Onnis *et al.*, 2009). Por lo tanto, la promoción de la degradación de la HIF α como parte de un régimen de intervención terapéutica sería altamente beneficioso para los pacientes.

Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de compuestos y métodos para inhibir la actividad de la vía del HIF.

Consecuentemente, los inventores describen en la presente memoria una serie de compuestos heterocíclicos que inhiben la actividad de la vía del HIF y favorecen la degradación del HIF mediada por VHL y PHD. Estos compuestos proporcionan una biodisponibilidad oral mejorada.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Figura 1 – Los compuestos de esta divulgación inhiben el crecimiento de las células TMD8 de linfoma difuso de células B grandes como se muestra por el número reducido de células viables después del tratamiento con el ejemplo 80.

Figura 2 - Los compuestos de esta divulgación inhiben el crecimiento de las células NB-1 de neuroblastoma como se muestra por el número reducido de células viables después del tratamiento con el ejemplo 80.

Figura 3 - Los compuestos de esta divulgación inhiben el crecimiento de las células Gli56 de glioblastoma como se muestra por el número reducido de células viables después del tratamiento con el ejemplo 80.

Figura 4 – Los compuestos de esta divulgación inhiben el crecimiento de las células D423 de glioblastoma como se muestra por el número reducido de células viables después del tratamiento con el ejemplo 80.

Figura 5 - Los compuestos de esta divulgación inhiben el crecimiento de trasplantes heterólogos de NB-1 *in vivo*, el tratamiento oral diario con 10 mg/kg del ejemplo 80 reduce el crecimiento tumoral.

Figura 6 - Los compuestos de esta divulgación inhiben el crecimiento de las células OCI-AML3 de leucemia como se muestra por el número reducido de células viables después del tratamiento con el ejemplo 80.

5 Figura 7 – Los compuestos de esta divulgación reducen la carga de morbilidad en un modelo de leucemia humana, el tratamiento oral diario con 10 mg/kg del ejemplo 80 reduce la carga de morbilidad en modelos de OCI-AML3 en ratones NSG medido por el sistema de imagen IVIS.

Figura 8 – Los compuestos de esta divulgación prolongan la supervivencia en un modelo de leucemia humana, el tratamiento con 10 mg/kg del ejemplo 80 extiende la supervivencia en modelos de OCI-AML3 en ratones NSG.

10 Figura 9 – Las sales de mesilato, besilato e hidrocloreto del 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol presentan una biodisponibilidad oral aumentada en comparación con la base libre.

Figura 10 – Superposición de los patrones de DRXP de los sólidos obtenidos en la preparación de las sales.

Figura 11 - CBD de la sal de hidrocloreto del ejemplo 80.

Figura 12 - La sal de hidrocloreto del ejemplo 80 por SDV.

Figura 13 – CBD de la sal de mesilato del ejemplo 80.

15 Figura 14 - La sal de mesilato del ejemplo 80 por SDV.

Figura 15 - ATG-EM de la sal de hidrocloreto del ejemplo 80.

Figura 16 - ATG-EM de la sal de mesilato del ejemplo 80.

Definiciones

20 Para facilitar el conocimiento de la divulgación, varios términos y abreviaturas como se usan en la presente memoria se definen a continuación como sigue:

A menos que se indique de otra forma, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el significado entendido generalmente por los expertos en la técnica a la que pertenece la divulgación. Si se produce un conflicto, el significado atribuido en la presente memoria prevalece.

25 Cuando se describen intervalos de valores y se usa la notación “de n1 ... a n2”, donde n1 y n2 son los números, a menos que se especifique de otra manera, esta notación pretende incluir los números mismos y el intervalo entre ellos. Este intervalo puede ser integral o continuo entre ellos e incluir los valores terminales. A modo de ejemplo, el intervalo “de 2 a 6 átomos de carbono” pretende incluir dos, tres, cuatro, cinco y seis átomos de carbono, ya que los átomos de carbono deben ser unidades enteras. Se puede comparar, a modo de ejemplo, con el intervalo “de 1 a 3 μ M (micromolar)”, que pretende incluir 1 μ M, 3 μ M, y cualquier cifra significativa intermedia (p. ej., 1,255 μ M, 2,1 μ M, 2,9999 μ M, etc.).

30 El término “aproximadamente” como se usa en la presente memoria, pretende calificar los valores numéricos a los que modifica, indicando que dicho valor como variable dentro de un margen de error. Cuando no se indica un margen de error particular, tal como una desviación estándar de un valor medio dado en un diagrama o tabla de datos, el término “aproximadamente” se debe entender que significa el intervalo que incluiría el valor indicado y el intervalo que estaría incluido también redondeando por encima y por debajo de dicha cifra, teniendo en cuenta las cifras significativas.

35 El término “acilo” como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un carbonilo unido a un alqueno, alquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo, heterociclo o cualquier otro resto en el que el átomo unido al carbonilo es un átomo de carbono. Un grupo “acetilo” se refiere a un grupo $-C(O)CH_3$. Un grupo “alquilcarbonilo” o “alcanoilo” se refiere a un grupo alquilo unido al resto molecular principal mediante un grupo carbonilo. Los ejemplos de dichos grupos incluyen el metilcarbonilo y el etilcarbonilo. Los ejemplos de grupos acilo incluyen formilo, alcanoilo y aroilo.

40 El término “alqueno”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más dobles enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En algunos modos de realización, dicho alqueno comprenderá de 2 a 6 átomos de carbono. El término “alquenoileno” se refiere a un sistema de doble enlace carbono-carbono unido a dos o más posiciones, tal como el etenileno $[(-CH=CH-), (-C::C-)]$. Los ejemplos de radicales alqueno adecuados incluyen etenilo, propenilo, 2-metilpropenilo, 1,4-butadienilo y similares. A menos que se especifique de otra forma, el término “alquenoileno” puede incluir grupos “alquenoileno”.

45 El término “alcoxi”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical éter de alquilo en el que el término alquilo es como se define a continuación. Los ejemplos de radicales éter de alquilo adecuados incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, iso-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, y similares.

50

- 5 El término “alquilo”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo de cadena lineal o de cadena ramificada que contiene de 1 a 20 átomos de carbono. En algunos modos de realización, dicho alquilo comprenderá de 1 a 10 átomos de carbono. En modos de realización adicionales, dicho alquilo comprenderá de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar opcionalmente sustituidos, como se define en la presente memoria. Los ejemplos de radicales alquilo incluyen metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, iso-amilo, hexilo, octilo, nonilo y similares. El término “alquileno”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alifático saturado derivado de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada unido en dos o más posiciones, tales como metileno (-CH₂-). A menos que se indique de otra forma, el término “alquilo” puede incluir el grupo “alquileno”.
- 10 El término “alquilamino”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere un grupo alquilo unido al resto molecular principal mediante un grupo amino. Los grupos alquilamino adecuados pueden estar mono- o di-alquilados, formando grupos tales como, por ejemplo, N-metilamino, N-etilamino, N,N-dimetilamino, N,N-etilmetilamino y similares.
- 15 El término “alquilideno”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquenilo en el que uno o más átomos de carbono del doble enlace carbono-carbono pertenece al resto al que el grupo alquenilo está unido.
- 20 El término “alquiltio”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquil tioéter (R-S-) en el que el término alquilo es como se define anteriormente y en el que el azufre puede estar simple o doblemente oxidado. Los ejemplos de radicales alquil tioéter adecuados incluyen metiltio, etiltio, n-propiltio, isopropiltio, n-butiltio, iso-butiltio, sec-butiltio, terc-butiltio, metanosulfonilo, etanosulfonilo y similares.
- 25 El término “alquinilo”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado de cadena lineal o de cadena ramificada que tiene uno o más triples enlaces y que contiene de 2 a 20 átomos de carbono. En algunos modos de realización, dicho alquinilo comprende de 2 a 6 átomos de carbono. En modos de realización adicionales, dicho alquinilo comprende de 2 a 4 átomos de carbono. El término “alquinileno” se refiere a un enlace triple carbono-carbono unido a dos posiciones, tal como el etinileno (-C:::C-, -C≡C-). Los ejemplos de radicales alquinilo incluyen etinilo, propinilo, hidroxipropinilo, butin-1-ilo, butin-2-ilo, pentin-1-ilo, 3-metilbutin-1-ilo, hexin-2-ilo y similares. A menos que se especifique de otra forma, el término “alquinilo” puede incluir grupos “alquinileno”.
- 30 Los términos “amido” y “carbamoilo”, como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren un grupo amino como se describe a continuación unido a un resto molecular principal mediante un grupo carbonilo, o viceversa. El término “C-amido” como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo -C(O)N(RR') con R y R' como se definen en la presente memoria o como se define por los grupos “R” enumerados específicamente. El término “N-amido” como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo RC(O)N(R')- con R y R' como se definen en la presente memoria o como se define por los grupos “R” enumerados específicamente. El término “acilamino”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, incluye un grupo acilo unido al resto principal mediante un grupo amino. Un ejemplo de un grupo “acilamino” es el acetilamino (CH₃C(O)NH-).
- 35 El término “amino”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -NRR', donde R y R' se eligen independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, acilo, heteroalquilo, arilo, cicloalquilo, heteroarilo o heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar él mismo opcionalmente sustituido. Adicionalmente, R y R' se pueden combinar para formar un heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.
- 40 El término “arilo”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, significa un sistema aromático carbocíclico que contiene uno, dos o tres anillos en los que dichos sistemas de anillo policíclico están fusionados. El término “arilo” incluye grupos aromáticos tales como fenilo, naftilo, antraceno y fenantrilo.
- 45 El término “arilalquenilo” o “aralquenilo”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal mediante un grupo alquenilo.
- El término “arilalcoxi” o “aralcoxi”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal mediante un grupo alcoxi.
- 50 El término “arilalquilo” o “aralquilo”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal mediante un grupo alquilo.
- El término “arilalquinilo” o “aralquinilo”, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal mediante un grupo alquinilo.

- El término "arilalcanoilo" o "aralcanolilo" o "aroilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical acilo derivado de un ácido alcanocarboxílico aril-sustituido, tal como benzoilo, naftoilo, fenilacetilo, 3-fenilpropionilo (hidrocinaoilo), 4-fenilbutirilo, (2-naftil)acetilo, 4-clorohidrocinaoilo y similares.
- 5 El término ariloxi, como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo arilo unido al resto molecular principal mediante un oxígeno.
- Los términos "benzo" o "benc", como se usa en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren al radical divalente $C_6H_4=$ derivado del benceno. Los ejemplos incluyen el benzotiofeno y el bencimidazol.
- 10 El término "carbamato", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un éster del ácido carbámico (-NHCOO-) que puede estar unido al resto molecular principal bien por el extremo nitrógeno o bien por el extremo ácido y que puede estar sustituido opcionalmente como se define en la presente memoria.
- El término "O-carbamilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo -OC(O)NRR', con R y R' como se definen en la presente memoria.
- El término "N-carbamilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo ROC(O)NR'-, con R y R' como se definen en la presente memoria.
- 15 El término "carbonilo", como se usa en la presente memoria, cuando se usa solo incluye el formilo [-C(O)H] y cuando se usa en combinación es un grupo -C(O)-.
- El término "carboxilo" o "carboxi", como se usa en la presente memoria, se refiere a -C(O)OH o al anión "carboxilato" correspondiente, tal como está en una sal de ácido carboxílico. Un grupo "O-carboxi" se refiere a un grupo RC(O)O- en el que R es como se define en la presente memoria. Un grupo "C-carboxi" se refiere a un grupo -C(O)OR en el que R es como se define en la presente memoria.
- 20 El término "ciano", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -CN.
- El término "cicloalquilo" o, alternativamente, "carbociclo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado o parcialmente saturado, en el que cada resto cíclico contiene de 3 a 12 anillos de átomos de carbono y que pueden ser opcionalmente un sistema de anillo fusionado benzo que está opcionalmente sustituido, como se define en la presente memoria. En algunos modos de realización, dicho cicloalquilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. Los ejemplos de dichos grupos cicloalquilo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, tetrahidronaftilo, indanilo, octahidronaftilo, 2,3-dihidro-1H-indenilo, adamantilo y similares. "Bicíclico" y "tricíclico", como se usa en la presente memoria pretenden incluir tanto sistemas de anillos fusionados, tal como decahidronaftaleno, octahidronaftaleno, como el tipo multicíclico (multicentro) saturado o parcialmente insaturado, incluyendo sistemas fusionados de anillo espiro. Los tipos bicíclicos y tricíclicos de isómeros están ilustrados de forma general por el biciclo[1,1,1]pentano, canfor, adamantano, biciclo[3,2,1]octano y [4,4.1]-biciclononano.
- 25 El término "éster", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo carboxi que une dos restos unidos a átomos de carbono.
- 30 El término "éter", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo oxígeno que une dos restos unidos a átomos de carbono.
- El término "halo" o "halógeno", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo.
- 40 El término "haloalcoxi", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo haloalquilo unido al resto molecular principal mediante un átomo de oxígeno.
- El término "haloalquilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical alquilo que tiene el significado como se define anteriormente, en el que uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por un átomo de halógeno. Específicamente se incluyen los radicales monohaloalquilo, dihaloalquilo y polihaloalquilo. Un radical monohaloalquilo, por ejemplo, puede tener un átomo de yodo, bromo, cloro o flúor en el radical. Los radicales dihalo- y polihaloalquilo pueden tener dos o más de los mismos átomos de halógeno o una combinación de diferentes radicales halo-. Los ejemplos de radicales haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, heptafluoropropilo, difluoroclorometilo, diclorofluorometilo, difluoroetilo, difluoropropilo, dicloroetilo y dicloropropilo. "Haloalquilenos" se refiere a un grupo haloalquilo unido a dos o más posiciones. Los ejemplos incluyen fluorometileno (-CFH-), difluorometileno (-CF₂-), clorometileno (-CHCl-) y similares.
- 45 El término "heteroalquilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un radical hidrocarbonado estable de cadena lineal o de cadena ramificada o cíclico, o combinaciones de ellos, totalmente saturado o que contiene de 1 a 3 grados de insaturación, que consiste en el número indicado de átomos de carbono
- 50

y de uno a tres heteroátomos elegidos entre O, N o S, y en el que los átomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados y el heteroátomo de nitrógeno puede estar opcionalmente cuaternizado. El(los) heteroátomo(s) O, N y S puede(n) estar localizado(s) en cualquier posición interior del grupo heteroalquilo. Puede haber hasta dos heteroátomos consecutivos, tal como, por ejemplo $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{OCH}_3$.

5 El término "heteroarilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un anillo heteromonocíclico insaturado de 3 a 15 eslabones, o un sistema de anillos fusionados monocíclico, bicíclico o tricíclico, en el que al menos uno de los anillos fusionados es aromático, que contiene al menos un átomo elegido entre O, S o N. En algunos modos de realización, dicho heteroarilo comprenderá de 5 a 7 átomos de carbono. El término también incluye grupos policíclicos fusionados en los que los anillos heterocíclicos están fusionados con anillos arilo, en los que los anillos heteroarilo están fusionados con otros anillos heteroarilo, en los que los anillos heteroarilo están fusionados con anillos heterocicloalquilo o en los que los anillos heteroarilo están fusionados con anillos cicloalquilo. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo, piranilo, furilo, tienilo, oxazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiazolilo, tiadiazolilo, isotiazolilo, indolilo, isoindolilo, indolizínilo, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, indazolilo, benzotriazolilo, benzodioxolilo, benzopiranilo, benzoxazolilo, benzoxadiazolilo, benzotiazolilo, benzotiadiazolilo, benzofurilo, benzotienilo, cromonilo, cumarinilo, benzopiranilo, tetrahidroquinolinilo, tetrazolopiridazinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tienopiridinilo, furopiridinilo, pirrolopiridinilo y similares. Los grupos heterocíclicos tricíclicos ilustrativos incluyen carbazolilo, bencidolilo, fenantrolinilo, dibenzofuranilo, acridinilo, fenantridinilo, xantenilo y similares.

Los términos "heterocicloalquilo" y, de forma intercambiable, "heterociclo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, cada uno de ellos se refiere a un grupo heterocíclico monocíclico, bicíclico o tricíclico, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, que contiene al menos un heteroátomo como eslabón del anillo, en el que dicho heteroátomo se puede elegir independientemente entre nitrógeno, oxígeno o azufre. En algunos modos de realización, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 4 heteroátomos como eslabones. En modos de realización adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 1 a 2 heteroátomos como eslabones. En algunos modos de realización adicionales, dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 8 eslabones en cada anillo. En modos de realización adicionales dicho heterocicloalquilo comprenderá de 3 a 7 eslabones en cada anillo. En modos de realización adicionales dicho heterocicloalquilo comprenderá de 5 a 6 eslabones en cada anillo. "Heterocicloalquilo" y "heterociclo" pretenden incluir sulfonas, sulfonamidas cíclicas, sulfóxidos, N-óxidos de miembros de anillo de nitrógeno terciario, y sistemas de anillos carbocíclicos fusionados, anillos benzo fusionados, anillos espiro fusionados; adicionalmente, ambos términos también incluyen sistemas en los que un anillo heterocíclico está fusionado con un grupo arilo, como se define en la presente memoria, o un grupo heterocíclico adicional. Los ejemplos de grupos heterociclo incluyen aziridinilo, azetidínilo, 1,3-benzodioxolilo, dihidroisoindolilo, dihidroisoquinolinilo, dihidrocinolinilo, dihidrobenzodioxinilo, dihidro[1,3]oxazol[4,5-b]piridinilo, benzotiazolilo, dihidroindolilo, dihidropiridinilo, 1,3-dioxanilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, isoindolinilo, morfolinilo, piperazinilo, pirrolidinilo, tetrahidropiridinilo, piperidinilo, tiomorfolinilo, isotiazolidina y similares. Los grupos heterociclo pueden estar opcionalmente sustituidos a menos que se prohíba específicamente.

El término "átomo de hidrógeno", como se usa en la presente memoria, se refiere tanto al protio (^1H) como al deuterio (^2H). Esta definición se extiende a los átomos de hidrógeno que aparecen en las figuras de estructuras químicas mostradas en la presente memoria, incluyendo en lugares donde los átomos de hidrógeno no se muestran explícitamente. Por ejemplo, una estructura química mostrada en la presente memoria puede incluir un grupo etilo

representado como , que incluye cinco átomos de hidrógeno que no están dibujados explícitamente, cualquiera de los cuales puede ser protio (^1H) o deuterio (^2H). Esta definición también se extiende a los átomos de hidrógeno que forman parte de un sustituyente químico identificado descrito en la presente memoria. Por ejemplo, una estructura química genérica descrita en la presente memoria puede exponer un grupo arilo que incluye modos de realización específicos tales como un grupo fenilo, que comprende cinco átomos de hidrógeno, cualquiera de los cuales puede ser protio (^1H) o deuterio (^2H).

El término "enriquecimiento en deuterio" se refiere al porcentaje de incorporación de deuterio en una posición dada en una molécula en lugar del hidrógeno. Por ejemplo, un enriquecimiento en deuterio de 1% en una posición dada significa que 1% de las moléculas en una muestra dada contiene deuterio en la posición especificada. Como la distribución natural del deuterio es de aproximadamente 0,0156%, el enriquecimiento en deuterio en cualquier posición en un compuesto sintetizado usando materias primas no enriquecidas es aproximadamente 0.0156%. El enriquecimiento en deuterio puede ser determinado usando métodos analíticos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, incluyendo la espectrometría de masas y la espectroscopía de resonancia magnética nuclear.

En algunos modos de realización, los compuestos descritos en la presente memoria están enriquecidos en deuterio. La fuerza del enlace carbono-hidrógeno es directamente proporcional al valor absoluto de la energía vibracional del estado fundamental del enlace. Esta energía vibracional depende de la masa de los átomos que forman el enlace, y aumenta a medida que aumenta la masa de uno o de ambos átomos que forman el enlace. Como el deuterio (D) tiene el doble de masa que el protio (^1H), un enlace C-D es más fuerte que el correspondiente enlace C- ^1H . Si un enlace C- ^1H se rompe durante una etapa determinante de la velocidad en una reacción química (es decir, la etapa con mayor energía del estado de transición), entonces la sustitución de un deuterio por dicho protio producirá una disminución en

- la velocidad de la reacción, incluyendo los casos en los que el enlace C-H se rompe durante el metabolismo de un compuesto descrito en la presente memoria. Este fenómeno se denomina efecto isotópico cinético del deuterio (DKIE, por sus iniciales en inglés: Deuterium Kinetic Isotope Effect). La magnitud del DKIE se puede expresar como la relación entre las velocidades de una reacción dada en la que se rompe un enlace C-¹H y la misma reacción cuando el deuterio sustituye al protio. El DKIE puede variar de aproximadamente 1 (sin efecto isotópico) a valores muy grandes, tales como 50 o más. El enfoque de la deuteración tiene el potencial de disminuir el metabolismo de los compuestos descritos en la presente memoria. Se pueden usar varios patrones de deuteración para (a) reducir o eliminar metabolitos no deseados, (b) aumentar la semivida del fármaco precursor, (c) disminuir el número de dosis necesarias para obtener un efecto deseado, (d) disminuir la cantidad de dosis necesaria para obtener un efecto deseado, (e) aumentar la formación de metabolitos activos, si se forma alguno, (f) disminuir la producción de metabolitos perjudiciales en tejidos específicos, y/o (g) crear un fármaco más eficaz y/o un fármaco más seguro para la polifarmacia, sea la polifarmacia es intencionada o no. El deuterio puede ser introducido en un compuesto como se describe en la presente memoria por técnicas de síntesis que emplean agentes deuterados, en los que las tasas de incorporación están predeterminadas; y/o por técnicas de intercambio, en las que las tasas de incorporación están determinadas por las condiciones de equilibrio, y pueden ser muy variables dependiendo de las condiciones de reacción. Las técnicas de síntesis en las que el deuterio se inserta directa y específicamente por un reactivo deuterado de contenido isotópico conocido puede producir una abundancia de deuterio elevada, pero puede estar limitada por la química necesaria. Las técnicas de intercambio, por otra parte, pueden producir una incorporación de deuterio menor, estando distribuido a menudo el isótopo en varios sitios en la molécula.
- 5 El término "hidrazinilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a dos grupos amino unidos por enlace sencillo, es decir -N-N-.
- 10 El término "hidroxi", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere al -OH.
- 15 El término "hidroxialquilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo hidroxi unido al resto molecular principal mediante un grupo alquilo.
- 20 El término "imino", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =N-.
- El término "iminohidroxi", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =N(OH) y =N-O-.
- La expresión "en la cadena principal" se refiere a la mayor cadena de átomos de carbono contigua o adyacente que comienza en el punto de unión de un grupo a los compuestos de cualquiera de las fórmulas descritas en la presente memoria.
- 25 El término "isocianato" se refiere a un grupo -NCO.
- El término "isotiocianato" se refiere a un grupo -NCS.
- La expresión "cadena lineal de átomos" se refiere a la cadena lineal más larga de átomos, elegidos independientemente entre los átomos de carbono, nitrógeno, oxígeno y azufre.
- 30 El término "inferior", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, cuando no se define específicamente de otra forma, significa que contiene de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive.
- 35 El término "arilo inferior", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, significa fenilo o naftilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido si es necesario.
- 40 El término "heteroarilo inferior", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, significa bien 1) un heteroarilo monocíclico que comprende cinco o seis eslabones en el anillo, de los que entre uno y cuatro de dicho eslabones pueden ser heteroátomos elegidos entre O, S o N, o bien 2) un heteroarilo bicíclico, en el que cada uno de los anillos fusionados comprende cinco o seis eslabones, comprendiendo entre ellos de uno a cuatro heteroátomos elegidos entre el grupo que consiste en O, S y N.
- 45 El término "cicloalquilo inferior", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, significa un cicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis eslabones. Los cicloalquilos inferiores pueden estar insaturados. Los ejemplos de cicloalquilo inferior incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 50 El término "heterocicloalquilo inferior", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, significa un heterocicloalquilo monocíclico que tiene entre tres y seis eslabones en el anillo, de los que entre uno y cuatro pueden ser heteroátomos elegidos entre el grupo que consiste en O, S y N. Los ejemplos de heterocicloalquilo inferior incluyen pirrolidinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, piperazinilo y morfolinilo. Los heterocicloalquilos inferiores pueden estar insaturados.
- El término "amino inferior", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -NRR, donde R y R' se eligen independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y heteroarilo inferior, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Adicionalmente, R y R' de un grupo amino inferior se

pueden combinar para formar un heterocicloalquilo de cinco o seis eslabones, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido.

El término "mercaptilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo RS- en el que R es como se define en la presente memoria.

- 5 El término "nitro", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -NO₂.

Los términos "oxi" u "oxa", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -O-.

El término "oxo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a =O.

El término "perhaloalcoxi" se refiere a un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno están remplazados por átomos de halógeno.

- 10 El término "perhaloalquilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno están remplazados por átomos de halógeno.

Los términos "sulfonato", "ácido sulfónico" y "sulfónico", como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren al grupo -SO₃H y su anión cuando el ácido sulfónico se usa en la formación de una sal.

El término "sulfanilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -S-.

- 15 El término "sulfinilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -S(O)-.

El término "sulfonilo", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a -S(O)₂-.

El término "N-sulfonamido" se refiere a un grupo RS(=O)₂NR'- con R y R' tal como se definen en la presente memoria.

El término "S-sulfonamido" se refiere a un grupo -S(=O)₂NRR' con R y R' tal como se definen en la presente memoria.

- 20 Los términos "tia" y "tio", como se usan en la presente memoria, solos o en combinación, se refieren a un grupo -S- o un éter en el que el oxígeno se ha remplazado por azufre. Los derivados oxidados del grupo tio, principalmente sulfinilo y sulfonilo, se incluyen en la definición de tia y tio.

El término "tiol", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo -SH.

El término "tiocarbonilo", como se usa en la presente memoria, cuando se usa solo incluye el tioformilo -C(S)H y en combinación es un grupo -C(S)-.

- 25 El término "N-tiocarbamilo" se refiere a un grupo ROC(S)NR'- con R y R' tal como se definen en la presente memoria.

El término "O-tiocarbamilo" se refiere a un grupo -OC(S)NRR' con R y R' tal como se han definido en la presente memoria.

El término "tiocianato" se refiere a un grupo -CNS.

- 30 El término "trihalometanosulfonamido" se refiere a un grupo X₃CS(O)₂NR-, en el que X es un átomo de halógeno y R es como se define en la presente memoria.

El término "trihalometanosulfonilo" se refiere a un grupo X₃CS(O)₂- en el que X es un átomo de halógeno.

El término "trihalometoxi" se refiere a un grupo X₃CO- en el que X es un átomo de halógeno.

- 35 El término "sililo trisustituido", como se usa en la presente memoria, solo o en combinación, se refiere a un grupo silicona sustituido en sus tres valencias libres con grupos como se han enumerado en la definición del grupo amino sustituido. Los ejemplos incluyen trimetilsililo, terc-butildimetilsililo, trifenilsililo y similares.

- 40 Cualquier definición química en la presente memoria se puede usar en combinación con cualquier otra definición química para describir un grupo estructural compuesto. Por convenio, el elemento posterior de cualquiera de dichas definiciones es el que está unido al resto principal. Por ejemplo, el grupo compuesto alquilamido representaría un grupo alquilo unido a la molécula principal mediante un grupo amido, y el término alcoxiaquilo representaría un grupo alcoxi unido a la molécula principal mediante un grupo alquilo.

Una "sal" como se usa en la presente memoria significa un compuesto con una carga neta neutra formado por la combinación de un tipo de catión con un tipo de anión en una relación entera o no entera, y opcionalmente con un tipo de molécula de disolvente asociada en una relación entera o no entera. La expresión "compuesto como se describe en la presente memoria" o "compuesto según la presente descripción" incluye las sales.

- 45 Cuando se define que un grupo es "nulo" lo que significa es que dicho grupo está ausente.

La expresión “opcionalmente sustituido” significa que el grupo antecedente puede estar sustituido o no sustituido. Cuando está sustituido, los sustituyentes de un grupo “opcionalmente sustituido” puede incluir, sin limitación, uno o más sustituyentes elegidos independientemente entre los grupos siguientes o una serie de grupos particular elegida, solos o en combinación: alquilo inferior, alquenilo inferior, alquinilo inferior, alcanilo inferior, heteroarilo inferior, heterocicloalquilo inferior, haloalquilo inferior, haloalquenilo inferior, haloalquinilo inferior, perhaloalquilo inferior, perhaloalcoxi inferior, cicloalquilo inferior, fenilo, arilo, ariloxi, alcoxi inferior, haloalcoxi inferior, oxo, aciloxi inferior, carbonilo, carboxilo, alquilcarbonilo inferior, carboxiéster inferior, carboxamido inferior, ciano, hidrógeno, halógeno, hidroxilo, amino, alquilamino inferior, arilamino, amido, nitro, tiol, alquiltio inferior, haloalquiltio inferior, perhaloalquiltio inferior, ariltio, sulfonato, ácido sulfónico, sililo trisustituido, N₃, SH, SCH₃, C(O)CH₃, CO₂CH₃, CO₂H, piridinilo, tiofeno, furanilo, carbamato inferior y urea inferior. Dos sustituyentes pueden juntarse para formar un anillo fusionado carbocíclico o heterocíclico, de cinco, seis o siete eslabones, que consta de cero a tres heteroátomos, formando por ejemplo metilendioxi o etilendioxi. Un grupo opcionalmente sustituido puede estar no sustituido (p. ej., -CH₂CH₃), totalmente sustituido (p. ej., -CF₂CF₃), monosustituido (p. ej., -CH₂CH₂F) o sustituido a un nivel cualquiera entre totalmente sustituido y monosustituido (p. ej., -CH₂CF₃). Cuando los sustituyentes se enumeran sin indicación en cuanto a la sustitución, tanto la forma no sustituida como las sustituidas están incluidas. Cuando un sustituyente se califica como “sustituido”, se contempla específicamente la forma sustituida. Adicionalmente, se pueden definir diferentes series de sustituyentes opcionales para un resto particular según sea necesario; en estos casos, la sustitución opcional será como se defina, a menudo inmediatamente después de la expresión “opcionalmente sustituido con”.

El término R o el término R', que aparecen por sí mismos sin una denominación numérica, a menos que se defina de otra forma, se refiere a un resto elegido entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heteroalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo, cualquiera de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Se debe entender que dichos grupos R y R' están opcionalmente sustituidos, como se define en la presente memoria. Tanto si un grupo R tiene una designación numérica como si no, cada grupo R, incluyendo R, R' y Rⁿ, donde n = (1, 2, 3, ...n), cada sustituyente, y cada término se debe entender como independiente de cualquier otro en cuanto a la selección en un grupo. Si cualquier variable, sustituyente o término (p. ej., arilo, heterociclo, R, etc.) aparece más de una vez en una fórmula o estructura genética, su definición en cada aparición es independiente de la definición en cualquier otra aparición. Los expertos en la técnica reconocerán además que algunos grupos pueden estar unidos a una molécula principal o pueden ocupar una posición en una cadena de elementos en cualquier extremo tal y como está escrita. Por lo tanto, únicamente como ejemplo, un grupo asimétrico tal como -C(O)N(R)- puede estar unido al resto principal bien por el átomo de carbono o bien por el átomo de nitrógeno.

En los compuestos descritos en la presente memoria existen centros asimétricos. Estos centros se denominan “R” o “S”, dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Se debe entender que la descripción incluye todas las formas estereoquímicas isoméricas, incluyendo diastereoméricas, enantioméricas y epiméricas, así como los isómeros d y los isómeros l y sus mezclas. Los estereoisómeros individuales de los compuestos se pueden preparar sintéticamente a partir de materias primas disponibles comercialmente que contengan centros quirales o por preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida por separación, tal como conversión a una mezcla de diastereómeros seguida por separación o recristalización, técnicas cromatográficas, separación directa de enantiómeros en columnas cromatográficas quirales o cualquier otro método apropiado conocido en la técnica. Los compuestos iniciales de estereoquímica particular bien están disponibles comercialmente o bien se pueden elaborar y resolver por técnicas conocidas en la técnica. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como isómeros geométricos. La presente descripción incluye todos los isómeros cis, trans, sin, anti, *entgegen* (E) y *zusammen* (Z), así como las mezclas apropiadas de ellos. Adicionalmente, los compuestos pueden existir como tautómeros; en esta descripción se proporcionan todos los isómeros tautoméricos. Adicionalmente, los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir en forma no solvatada así como en forma solvatada con disolventes farmacéuticamente aceptables, tales como agua, etanol y similares. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas.

El término “enlace” se refiere a una unión covalente entre dos átomos o dos restos cuando los átomos unidos por el enlace se consideran como una parte de una subestructura mayor. Un enlace puede ser sencillo, doble o triple, a menos que se especifique de otra forma. Una línea de puntos entre dos átomos en una fórmula de una molécula indica que un enlace adicional puede estar presente o ausente en esa posición. Cuando un grupo en una fórmula química se especifica que es “un enlace”, el grupo se reduce a una unión entre los grupos a los que está unido en la fórmula. Por ejemplo, en la fórmula I cuando Y₂ es un enlace se convierte en una unión directa entre A y -alquil-N(R₄)R₅, formando R₅(R₄)N-alquil-A-Y₁-(B-(R₂)_m)-D-E-(R₃)_p.

Como se usa en la presente memoria, el término “modular” significa aumentar o disminuir la actividad de una diana o la cantidad de una sustancia.

Como se usa en la presente memoria, el término “aumentar” o los términos relacionados “aumentado”, “mejorar” o “mejorado” se refiere a un aumento estadísticamente significativo, y los términos “disminuir”, “suprimir” o “inhibir” a una disminución estadísticamente significativa. Para evitar dudas, un aumento se refiere generalmente al menos a un aumento de 10% en un parámetro dado y puede incluir al menos un aumento de 20%, un aumento de 30%, un aumento de 40%, un aumento de 50%, un aumento de 60%, un aumento de 70%, un aumento de 80%, un aumento de 90%,

- un aumento de 95%, un aumento de 97%, un aumento de 99% o incluso un aumento de 100% sobre la el control, la línea de base o el valor precedente en el tiempo. La inhibición generalmente se refiere a al menos una disminución de 10% en un parámetro dado, y puede incluir al menos una disminución de 20%, una disminución de 30%, una disminución de 40%, una disminución de 50%, una disminución de 60%, una disminución de 70%, una disminución de 80%, una disminución de 90%, una disminución de 95%, una disminución de 97%, una disminución de 99% o incluso una disminución de 100% sobre el valor de control.
- El término “enfermedad”, como se usa en la presente memoria, pretende ser generalmente sinónimo, y se usa de forma intercambiable, con los términos “trastorno” y “estado” (como en estado médico), en cuanto que todos reflejan un estado anormal del cuerpo humano o animal o de una de sus partes que altera el funcionamiento normal, generalmente se manifiesta por signos y síntomas distintivos y hace que el humano o el animal tengan una duración o calidad de vida reducidas.
- El término “terapia de combinación” significa la administración de dos o más agentes terapéuticos para tratar un estado o trastorno terapéutico descrito en la presente divulgación. Dicha administración incluye la coadministración de estos agentes terapéuticos de una forma esencialmente simultánea, tal como en una formulación simple (p. ej., una cápsula o inyección) que tiene una relación fija de ingredientes activos, o en formas múltiples, de dosificación separada para cada ingrediente activo. Además, dicha administración también incluye el uso de cada tipo de agente terapéutico de forma secuencial. En cualquier caso, el régimen de tratamiento proporcionará los efectos beneficiosos de la combinación de fármacos en el tratamiento de los estados o trastornos descritos en la presente memoria.
- La expresión “terapéuticamente eficaz” pretende cualificar la cantidad de ingredientes activos usados en el tratamiento de un enfermedad o trastorno. Esta cantidad obtendrá el objetivo de reducir o eliminar dicha enfermedad o trastorno.
- La expresión “aceptable terapéuticamente” se refiere a aquellos compuestos (o sales, polimorfos, profármacos, tautómeros, formas dipolares, etc.) que son adecuados para usarlos en contacto con los tejidos de pacientes sin toxicidad inapropiada, irritación ni respuesta alérgica, son proporcionales con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso previsto.
- Como se usa en la presente memoria, la referencia al “tratamiento” de un paciente pretende incluir la profilaxis.
- En la presente divulgación, el término “radiación” significa radiación ionizante que comprende partículas o fotones que tienen suficiente energía o pueden producir suficiente energía mediante interacciones nucleares para producir la ionización (ganancia o pérdida de electrones). Una radiación ionizante ilustrativa y preferida es la radiación X. En la técnica se conocen medios para suministrar radiación X a un tejido o célula diana. La cantidad de radiación ionizante necesaria en una célula dada generalmente depende de la naturaleza de dicha célula. Los medios para determinar una cantidad eficaz de radiación son bien conocidos en la técnica. Como se usa en la presente memoria, la expresión “una dosis eficaz” de radiación ionizante significa una dosis de radiación ionizante que produce un aumento en el daño celular o la muerte.
- El término “radioterapia” se refiere al uso de radiación electromagnética o corpuscular en el tratamiento de la neoplasia e incluye el uso de radiación ionizante y no ionizante.
- Como se usa en la presente memoria, el término “paciente” significa cualquier mamífero incluyendo los humanos. Los ejemplos de pacientes incluyen humanos, vacas, perros, gatos, cabras, ovejas, cerdos y conejos. Preferiblemente, el paciente es un humano.
- El término “profármaco” se refiere a un compuesto que se hace más activo *in vivo*. Algunos compuestos descritos en la presente memoria también pueden existir como profármacos, como se describe en *Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism: Chemistry, Biochemistry, and Enzymology* (Testa, Bernard y Mayer, Joachim M. Wiley-VHCA, Zurich, Suiza 2003). Los profármacos de los compuestos descritos en la presente memoria son formas estructuralmente modificadas de los compuestos que experimentan fácilmente cambios químicos en condiciones fisiológicas para proporcionar el compuesto. Adicionalmente, los profármacos se pueden convertir en el compuesto por métodos químicos o bioquímicos en un medio *ex vivo*. Por ejemplo, los profármacos se pueden convertir lentamente en un compuesto cuando se colocan en un depósito de un parche transdérmico con una enzima o reactivo químico adecuados. Los profármacos son a menudo útiles porque, en algunas situaciones, pueden ser más fáciles de administrar que el compuesto, o el fármaco precursor. Por ejemplo, pueden ser biodisponibles por administración oral, aunque el fármaco precursor no lo sea. El profármaco también puede tener solubilidad aumentada en las composiciones farmacéuticas con respecto al fármaco precursor. En la técnica se conocen una gran variedad de derivados de profármacos, tal como los que se basan en la escisión hidrolítica o la activación oxidante del profármaco. Un ejemplo, sin limitación, de un profármaco sería un compuesto que se administra como un éster (el “profármaco”), pero a continuación se hidroliza metabólicamente al ácido carboxílico, la sustancia activa. Los ejemplos adicionales incluyen los derivados de peptidilo de un compuesto y los N-óxidos de aminas o grupos heterocíclicos tales como la piridina.
- El término “metabolito” se refiere a un compuesto producido mediante la transformación biológica de un compuesto después de su administración a un sujeto. Con el fin de eliminar sustancias extrañas, tales como agentes terapéuticos,

el cuerpo del animal expresa varias enzimas, tales como las enzimas citocromo P₄₅₀ (CYPs), esterasas, proteasas, reductasas, deshidrogenasas y monoamina oxidasas, para reaccionar con estas sustancias extrañas y convertirlas en intermedios más polares o metabolitos para la excreción renal. Dichas reacciones metabólicas frecuentemente implican la oxidación de un enlace carbono-hidrógeno (C-H) bien a un enlace carbono-oxígeno (C-O) o bien un enlace

5 □ carbono-carbono (C-C), N-oxidación o formación de un enlace covalente de una molécula polar o grupo funcional (tal como sulfato, ácido glucurónico, glucatión o glicina) con el agente terapéutico. Los metabolitos resultantes pueden ser estables o inestables en condiciones fisiológicas, y pueden tener perfiles farmacocinéticos, farmacodinámicos y de toxicidad aguda y a largo plazo considerablemente diferentes con respecto a los compuestos precursores. Algunos compuestos descritos en la presente memoria pueden producir, después de la administración a un sujeto, la formación

10 de metabolitos que, en algunos casos, tienen actividad biológica como moduladores de la vía del HIF o la actividad frente a otros sistemas biológicos. En algunos modos de realización, los metabolitos de los compuestos descritos en la presente memoria incluyen los N-óxidos, particularmente los N-óxidos de grupos heterocíclicos, tales como la piridina. En modos de realización adicionales, los metabolitos de compuestos descritos en la presente memoria pueden tener ellos mismos una actividad considerable como inhibidores de la vía del HIF.

15 Los compuestos descritos en la presente memoria pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida adecuadas incluyen las formadas tanto con ácidos orgánicos como con ácidos inorgánicos y normalmente serán farmacéuticamente aceptables. Sin embargo, las sales no aceptables farmacéuticamente pueden ser de utilidad en la preparación y purificación del compuesto en cuestión. También pueden formarse sales de adición básica y ser farmacéuticamente aceptables. Las sales de adición ácida representativas incluyen acetato, adipato, alginato, L-ascorbato, aspartato, benzoato, benzenosulfonato (besilato), bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, citrato, digluconato, formato, fumarato, gentisato, glutarato, glicerofosfato, glicolato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, hidrocloreto, hidrobromuro, hidroyoduro, 2-hidroxietanosulfonato (isetionato), lactato, maleato, malonato, DL-mandelato, mesitilensulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, fosfonato, picrato, pivalato, propionato, piroglutamato, succinato, sulfonato, tartrato, L-tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-

20 toluenosulfonato (p-tosilato) y undecanoato. Además, los grupos básicos en los compuestos descritos en la presente memoria pueden estar cuaternizados con cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Para una discusión más completa de la preparación y selección de sales, véase *Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use* (Stahl, P. Heinrich. Wiley-VCHA, Zurich, Suiza, Segunda Edición revisada, 2011. 2002).

La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", como se usa en la presente memoria, representa las sales o formas dipolares de los compuestos descritos en la presente invención que son solubles o dispersables en agua o en aceite y terapéuticamente aceptables como se define en la presente memoria. Las sales se pueden preparar durante el

35 aislamiento final y la purificación de los compuestos o de forma separada haciendo reaccionar el compuesto apropiado en forma de la base libre con un ácido adecuado. Los ejemplos de ácidos que pueden ser empleados para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen los ácidos inorgánicos tales como el clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y los ácidos orgánicos tales como el oxálico, succínico y cítrico. Las sales también pueden formarse por coordinación de los compuestos con un metal alcalino o ion alcalinotérreo.

40 Las sales de adición básica se pueden preparar durante el aislamiento final y la purificación de los compuestos, a menudo haciendo reaccionar un grupo carboxi con una base adecuada tal como el hidróxido, carbonato o bicarbonato de un catión metálico o con amoniaco o una amina orgánica primaria, secundaria o terciaria. Los cationes de las sales terapéuticamente aceptables incluyen litio, sodio (p. ej., NaOH), potasio (p. ej., KOH), calcio (incluyendo Ca(OH)₂), magnesio (incluyendo Mg(OH)₂ y acetato de magnesio), zinc, (incluyendo Zn(OH)₂ y acetato de zinc) y aluminio, así como cationes de amina cuaternaria no tóxicos, tales como amonio, tetrametilamonio, tetraetilamonio, metilamina, dimetilamina, trimetilamina, trietilamina, dietilamina, etilamina, tributilamina, piridina, N,N-dimetilanilina, N-metilpiperidina, N-metilmorfolina, dicitclohexilamina, procaina, dibencilamina, N,N-dibencilfenetilamina, 1-efenamina, y N,N'-dibenciletilendiamina. Otras aminas orgánicas representativas útiles para la formación de las sales de adición básica incluyen la etilendiamina, etanolamina, dietanolamina, piperidina, piperazina, hidróxido de colina, hidroxietilmorfolina, hidroxietilpirrolidona, imidazol, n-metil-d-glucamina, N,N'-dibencil-etilenodiamina, N,N'-di-etiletanolamina, N, N'-dimetiletanolamina, trietanolamina y trometamina. También se contemplan los aminoácidos básicos, tales como la 1-glicina y la 1-arginina, y los aminoácidos que pueden ser iones dipolares a pH neutro, tales como la betaina (N,N,N-trimetilglicina).

Las sales descritas en la presente memoria se pueden combinar en relaciones molares 1:1 y, de hecho, así es a menudo como se sintetizan inicialmente. Sin embargo, los expertos en la técnica reconocerán que la estequiometría de un ion puede variar de una sal a otra. Las sales mostradas en la presente memoria, por conveniencia en la notación, se muestran en una relación 1:1; todas las disposiciones estequiométricas posibles están incluidas en el alcance de la presente divulgación.

Los términos "polimorfos" y "formas polimórficas" y los términos relacionados en la presente memoria se refieren a formas cristalinas de la misma molécula, y diferentes polimorfos pueden tener propiedades físicas diferentes tales como, por ejemplo, temperaturas de fusión, calores de fusión, solubilidades, velocidades de disolución y/o espectros

- vibracionales como resultado de la disposición o la conformación de las moléculas en la red cristalina. Las diferencias en las propiedades físicas que presentan los polimorfos afectan a parámetros farmacéuticos, tales como la estabilidad en el almacenamiento, comprensibilidad y densidad (importante en la formulación y la elaboración del producto) y las velocidades de disolución (un factor importante para la biodisponibilidad). Las diferencias en la estabilidad pueden producir cambios en la reactividad química (p. ej., oxidación diferencial, de forma que una forma de dosificación puede decolorarse más rápidamente cuando comprende un polimorfo que cuando comprende otro polimorfo) o cambios mecánicos (p. ej., grumos en los comprimidos durante el almacenamiento cuando un polimorfo favorecido cinéticamente se convierte en otro polimorfo termodinámicamente más estable) o ambos (p. ej., comprimidos de un polimorfo que son más susceptibles de romperse con elevada humedad). Como resultado de las diferencias de solubilidad/disolución, en un caso extremo, algunas transiciones polimórficas pueden producir una falta de potencia o, en el otro extremo, toxicidad. Además, las propiedades físicas del cristal pueden ser importantes en el procesamiento, por ejemplo, puede que sea más probable que un polimorfo forme solvatos o pueda ser difícil de filtrar y lavar sin impurezas (es decir, la forma y distribución del tamaño de partículas pueden ser diferentes entre polimorfos).
- Los polimorfos de una molécula se pueden obtener por varios métodos, como se conoce en la técnica. Dichos métodos incluyen, pero sin limitarse a ellos, recristalización en estado fundido, enfriamiento en estado fundido, recristalización en disolvente, desolvatación, evaporación rápida, enfriamiento rápido, enfriamiento lento, difusión en estado de vapor y sublimación.
- El término "solvato", como se usa en la presente memoria, se refiere a una forma cristalina de una sustancia que contiene un disolvente. El término "hidrato" se refiere a un solvato en el que el disolvente es agua.
- Las técnicas para caracterizar los polimorfos incluyen, pero sin estar limitadas a ellas, calorimetría por barrido diferencial (CBD), difracción de rayos X en polvo (DRXP), análisis termogravimétrico (ATG), sorción/desorción dinámica de vapor (SDV), difracción de rayos X de cristal único, espectroscopía vibracional, p. ej. espectroscopía de IR y Raman, RMN en estado sólido, microscopía óptica de platina caliente, microscopía electrónica de barrido (MEB), cristalografía electrónica y análisis cuantitativo, análisis de tamaño de partícula (ATP), análisis de área superficial, estudios de solubilidad y estudios de disolución.
- Como se usa en la presente memoria "sólido", cuando se refiere a una forma salina, significa relativamente sólido, a temperatura ambiente, y/o que contiene una cantidad considerable de sólidos. Un sólido puede tener forma amorfa y/o ser un sólido solvatado con alguna cantidad residual o coordinada de moléculas de disolvente. Una sal cristalina es un ejemplo de sólido. Por ejemplo, una cera se podría considerar un sólido, mientras que un aceite no.
- Una "composición sólida", como se usa en la presente memoria, incluye una sal de un compuesto o una de sus formas sólidas polimorfa o amorfa.
- Aunque es posible que los compuestos y profármacos descritos en la presente memoria se administren como el compuesto químico bruto, también es posible presentarlos como una formulación farmacéutica. Consecuentemente, en la presente memoria se proporcionan formulaciones farmacéuticas que comprenden uno o más de algunos compuestos y profármacos descritos en la presente memoria, o una o más de sus sales, ésteres, amidas o solvatos farmacéuticamente aceptables, junto con uno o más de sus vehículos farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otro u otros ingredientes terapéuticos. El(los) vehículo(s) debe(n) ser "aceptable(s)" en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial(es) a su receptor. Una formulación apropiada depende de la ruta de administración elegida. Se pueden utilizar cualquiera de las técnicas, vehículos y excipientes bien conocidos como adecuados y como se entiende en la técnica; p. ej. en *Remington's Pharmaceutical Sciences*. Las composiciones farmacéuticas descritas en la presente memoria se pueden elaborar de cualquier forma conocida en la técnica, p. ej. por medio de procedimientos de mezcla convencionales, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigado, emulsiónamiento, encapsulación, atrapamiento o compresión.
- Las formulaciones incluyen las adecuadas para la administración oral, parenteral (incluyendo subcutánea, intradérmica, intramuscular, intravenosa, intraarticular e intramedular), intraperitoneal, transmucosal, transdérmica, intranasal, rectal y tópica (incluyendo dérmica, bucal, sublingual e intraocular) aunque la vía más adecuada puede depender, por ejemplo, del estado y el trastorno del receptor. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en una unidad de dosificación unitaria y se pueden preparar por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica de la farmacia. Habitualmente estos métodos incluyen la etapa de poner en asociación un compuesto materia de la divulgación o una de sus sales, ésteres, amidas, profármacos o solvatos ("ingrediente activo") farmacéuticamente aceptables con el vehículo que constituye uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan poniendo en asociación uniforme e íntimamente el ingrediente activo con vehículos líquidos o vehículos sólidos finamente divididos, o ambos, y a continuación, si es necesario, dar forma al producto en la formulación deseada.
- Las formulaciones de los compuestos y profármacos descritos en la presente memoria adecuados para la administración oral se pueden presentar como unidades discretas, tales como cápsulas, sobres o comprimidos, cada uno de ellos conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo; como polvo o gránulos; como una disolución o suspensión en un líquido acuoso o un líquido no acuoso; o como una emulsión líquida de aceite en agua o una emulsión de agua en aceite. El ingrediente activo también puede presentarse como un bolo, electuario o pasta.

Las preparaciones farmacéuticas que se pueden utilizar oralmente incluyen comprimidos, cápsulas de cierre deslizante hechas de gelatina, así como cápsulas blandas selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Los comprimidos se pueden elaborar por compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes accesorios. Los comprimidos fabricados por compresión se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada el ingrediente activo en una forma con fluidez libre, tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con aglomerantes, diluyentes inertes o lubricantes, agentes tensioactivos o dispersantes. Los comprimidos moldeados se pueden elaborar moldeando en una máquina adecuada una mezcla del compuesto pulverizado humedecido con un diluyente líquido inerte. Opcionalmente, los comprimidos se pueden revestir o marcar y se pueden formular de forma que proporcionen una liberación lenta o controlada del ingrediente activo en su interior. Todas las formulaciones para la administración oral deben estar en formas de dosificación adecuadas para dicha administración. Las cápsulas de cierre deslizante pueden contener los ingredientes activos mezclados con ingredientes de relleno, tales como la lactosa, aglomerantes, tales como almidones, y/o lubricantes, tales como el talco o el estearato de magnesio, y opcionalmente estabilizantes. En las cápsulas blandas, los compuestos activos y profármacos se pueden disolver o poner en suspensión en líquidos adecuados, tales como aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. Además, se pueden añadir estabilizantes. Los núcleos de las grageas se proporcionan con revestimientos adecuados. Para este objetivo se pueden usar disoluciones concentradas de azúcar que pueden contener opcionalmente goma arábiga, talco, polivinil pirrolidona, gel de carbopol, polietilenglicol y/o dióxido de titanio, disoluciones de laca y disolventes orgánicos o mezclas de disolventes adecuados. Se pueden añadir colorantes o pigmentos a los revestimientos de comprimidos o grageas para identificar o caracterizar diferentes combinaciones de las dosis de compuestos activos.

Los compuestos y profármacos se pueden formular para administración parenteral por inyección, p. ej. por inyección de bolo o infusión continua. Las formulaciones para inyección se pueden presentar en forma de dosificación unitaria, p. ej. en ampollas o en contenedores multi-dosis, con un conservante añadido. Las composiciones pueden tener formas tales como suspensiones, disoluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación, tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Las formulaciones se pueden presentar en contenedores de dosis unitaria o multi-dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en forma de polvo o en un estado deshidratado por congelación (liofilizado) que requiere únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo disolución salina o agua estéril sin pirógenos, inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles del tipo descrito previamente.

Las formulaciones para la administración parenteral incluyen disoluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas (oleosas) de los compuestos activos y profármacos que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hagan la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Los disolventes lipofílicos o vehículos adecuados incluyen aceites grasos, tal como el aceite de sésamo, o ésteres de ácidos grasos sintéticos, tales como el oleato de etilo o triglicéridos, o liposomas. Las suspensiones acuosas para inyección pueden contener sustancias que aumenten la viscosidad de la suspensión, tal como carboximetilcelulosa sódica, sorbitol o dextrano. Opcionalmente, la suspensión también puede contener estabilizantes o agentes que aumenten la solubilidad de los compuestos y profármacos para permitir la preparación de disoluciones muy concentradas.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, un compuesto o un profármaco como los descritos en la presente memoria, también se puede formular como una preparación para depósito. Dichas formulaciones de acción prolongada pueden ser administradas por implantación (por ejemplo, subcutánea o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos y profármacos se pueden formular con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados débilmente solubles, por ejemplo, como una sal ligeramente soluble.

Para la administración bucal o sublingual, las composiciones se pueden tomar en forma de comprimidos, pastillas para chupar, pastillas o geles, formulados de forma convencional. Dichas composiciones pueden comprender el ingrediente activo en una base saborizada, como con sacarosa y goma arábiga o tragacanto.

Los compuestos y profármacos también pueden formularse en composiciones rectales, tales como supositorios o enemas de retención, p. ej. conteniendo bases de supositorios convencionales, tales como manteca de coco, polietilenglicol u otros glicéridos.

Algunos compuestos y profármacos descritos en la presente memoria se pueden administrar tópicamente, es decir mediante una administración no sistémica. Esto incluye la aplicación de un compuesto descrito en la presente memoria externamente a la epidermis o la cavidad bucal y la instilación de dicho compuesto en el oído, ojo y nariz, de forma que el compuesto no entre de forma significativa en el torrente sanguíneo. Por el contrario, la administración sistémica se refiere a la administración oral, intravenosa, intraperitoneal e intramuscular.

Las formulaciones adecuadas para la administración tópica incluyen preparaciones líquidas y semilíquidas adecuadas para la penetración a través de la piel en el sitio de inflamación, tales como geles, linimentos, lociones, cremas, ungüentos o pastas, y gotas adecuadas para la administración en el ojo, el oído o la nariz. El ingrediente activo para la administración tópica puede comprender, por ejemplo, de 0,001% a 10% p/p (en peso) de la formulación. En algunos

modos de realización, el ingrediente activo puede comprender tanto como 10% p/p. En otros modos de realización, puede comprender menos de 5% p/p. En algunos modos de realización, el ingrediente activo puede comprender 2% p/p a 5% p/p. En otros modos de realización, puede comprender de 0,1% a 1% p/p de la formulación.

5 Para la administración por inhalación, los compuestos y profármacos se pueden administrar convenientemente con un insuflador, envases a presión para nebulizador u otros medios convenientes de suministro de una pulverización en aerosol. Los envases presurizados pueden comprender un propelente adecuado, tal como diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede ser determinada proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Alternativamente, para la administración por inhalación o insuflación, los compuestos y profármacos
10 descritos en la presente memoria pueden tener forma de una composición en polvo seco, por ejemplo una mezcla en polvo del compuesto y una base pulverulenta adecuada, tal como lactosa o almidón. La composición en polvo puede presentarse como una forma de dosificación unitaria, por ejemplo, cápsulas, cartuchos, gelatina o envases en blíster, a partir de los que el polvo se puede administrar por medio de un inhalador o un insuflador.

15 La administración intranasal puede ser útil, en particular, para administrar compuestos al SNC. Se ha mostrado que la administración intranasal de fármacos es un método no invasivo para evitar la barrera hematoencefálica (BHE) para suministrar neurotrofinas y otros agentes terapéuticos al cerebro o a la médula espinal. La administración desde la nariz al SNC se produce en minutos a través tanto de la vía olfativa como de la neural trigeminal. La administración intranasal se produce mediante una vía extracelular y no requiere que los fármacos se enlacen con ningún receptor o experimente transporte axonal. La administración intranasal también se dirige al tejido linfoide asociado con la nariz
20 (NALT, por sus iniciales en inglés: *nasal associated lymphatic tissues*) y los nodos linfáticos cervicales profundos. Además, las terapéuticas administradas intranasalmente se observan en niveles elevados en las paredes de los vasos sanguíneos y los espacios perivasculares de la vasculatura cerebral. Usando este método intranasal en modelos animales, los investigadores han reducido con éxito el daño por accidente cerebrovascular, han revertido la neurodegeneración producida por la enfermedad de Alzheimer, han reducido la ansiedad, mejorado la memoria, estimulado la neurogénesis cerebral y tratado tumores de cerebro. En humanos, se ha demostrado que la insulina intranasal mejora la memoria en adultos normales y pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Hanson L. R. y Frey
25 W. H., *2^o J Neuroimmune Pharmacol.* 2007 Mar; 2 (1): 81-6. Epub: 15 de septiembre de 2006.

Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis eficaz, como se enumera a continuación en la presente memoria, del ingrediente activo. o una fracción apropiada de ella.

30 Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados de forma particular anteriormente, las formulaciones descritas anteriormente pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica considerando el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo, los adecuados para la administración oral pueden incluir agentes saborizantes.

35 Los compuestos y profármacos se pueden administrar oralmente o mediante inyección con una dosis de 0,1 a 500 mg/kg por día. El intervalo de dosis para humanos adultos es generalmente de 5 mg a 2 g/día. Los comprimidos y otras formas de presentación proporcionadas en unidades discretas pueden contener convenientemente una cantidad de uno o más compuestos o profármacos que es eficaz a dicha dosis o como múltiplos de esta, por ejemplo unidades que contienen 5 mg a 500 mg, generalmente aproximadamente 10 mg a 200 mg.

La cantidad de ingrediente activo que puede combinarse con los materiales portadores para producir una forma de dosificación unitaria variarán dependiendo del huésped tratado y el modo de administración particular.

40 Los compuestos y profármacos se pueden administrar de varias formas, p. ej. por vía oral, tópica o por inyección. La cantidad precisa de compuesto administrada a un paciente será la responsabilidad del médico que hace el tratamiento. El nivel de dosis específica para cualquier paciente particular dependerá de varios factores incluyendo la actividad del compuesto específico empleado, la edad, el peso corporal, la salud general, el sexo, la dieta, el tiempo de administración, la vía de administración, la tasa de excreción, la combinación de fármacos, el trastorno preciso que se
45 está tratando y la gravedad de la indicación o el estado que se está tratando. Además, la vía de administración puede variar dependiendo del estado y de su gravedad.

En algunos casos, puede ser apropiado administrar al menos uno de los compuestos y profármacos descritos en la presente memoria (o una de sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables) en combinación con otro agente terapéutico. Únicamente a modo de ejemplo, si uno de los efectos colaterales sufridos por un paciente tras recibir uno
50 de los compuestos de la presente memoria para el tratamiento del cáncer es la náusea, entonces puede ser apropiado administrar en combinación un agente antiemético. O, únicamente a modo de ejemplo, la eficacia terapéutica de uno de los compuestos descritos en la presente memoria puede ser aumentada por la administración de un adyuvante (es decir, por sí mismo el adyuvante solo puede tener un beneficio terapéutico mínimo, pero en combinación con otro agente terapéutico, se aumenta el beneficio terapéutico global para el paciente). O, únicamente a modo de ejemplo,
55 el beneficio experimentado por un paciente puede verse aumentado administrando uno de los compuestos descritos en la presente memoria con otro agente terapéutico (que también incluye un régimen terapéutico) que también tiene un beneficio terapéutico. Únicamente a modo de ejemplo, en un tratamiento del cáncer que implica la administración de uno de los compuestos descritos en la presente memoria, se puede obtener un beneficio terapéutico aumentado si se proporciona al paciente otro agente terapéutico contra el cáncer. En cualquier caso, independientemente de la

enfermedad, trastorno o estado que está siendo tratado, el beneficio global experimentado por el paciente puede ser simplemente aditivo de los dos agentes terapéuticos o el paciente puede experimentar un beneficio sinérgico.

5 Los compuestos descritos en la presente memoria, incluyendo los compuestos de fórmula I, también son útiles como quimio- y radio-sensibilizantes para el tratamiento del cáncer. Son útiles para el tratamiento de mamíferos que se han sometido previamente o están siendo sometidos actualmente o serán sometidos a tratamiento del cáncer. Dichos otros tratamientos incluyen quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia, tal como vacunas contra el cáncer.

10 Los compuestos inmediatos son particularmente útiles en combinación con agentes terapéuticos, anticancerosos y/o radioterapéuticos. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona una combinación de los compuestos inmediatos de fórmula I con agentes terapéuticos, anticancerosos y/o radioterapéuticos para la administración simultánea, separada o secuencial. Los compuestos de esta divulgación y los otros agentes anticancerosos pueden actuar de forma aditiva o sinérgica. Una combinación sinérgica de los compuestos presentes y otro agente anticanceroso puede permitir el uso de dosis menores de uno o de ambos agentes y/o dosificaciones menos frecuentes de uno o de ambos de los compuestos inmediatos y los otros agentes anticancerosos y/o administrar menos frecuentemente los agentes puede reducir cualquier toxicidad asociada con la administración de los agentes a un sujeto sin reducir la eficacia de los agentes en el tratamiento del cáncer. Además, un efecto sinérgico puede producir una eficacia mejorada de estos agentes en el tratamiento del cáncer y/o la reducción de cualquier efecto colateral adverso o no deseado asociado con el uso de cualquiera de los agentes sólo.

20 El agente terapéutico, anticanceroso y/o radioterapéutico puede administrarse según los protocolos terapéuticos bien conocidos en la técnica. Será evidente para los expertos en la técnica que la administración del agente terapéutico, el agente anticanceroso y/o la radioterapia puede variar dependiendo de la enfermedad que se está tratando y de los efectos conocidos del agente anticanceroso y/o la radioterapia sobre esta enfermedad. Además, según el conocimiento del médico experto, los protocolos terapéuticos (p. ej., cantidades de la dosis y tiempos de administración) pueden variar a la vista de los efectos observados de los agentes terapéuticos administrados (es decir, agente neoplásico o radiación) sobre el paciente, y a la vista de las respuestas observadas de la enfermedad a los agentes terapéuticos administrados y los efectos adversos observados.

25 Los intervalos de dosis para los rayos X varían de dosis diarias de 50 a 200 roentgens para periodos prolongados de tiempo (3 a 4 semanas) a dosis únicas de 2.000 a 6.000 roentgens. Los intervalos de dosis de los radioisótopos varían ampliamente y dependen de la semivida del isótopo, la fuerza y el tipo de radiación emitida y la absorción por las células neoplásicas.

30 En la presente divulgación se puede emplear cualquier medio adecuado para suministrar radiación a un tejido. Los medios habituales de suministrar radiación a un tejido son mediante una fuente de radiación ionizante externa al cuerpo que se está tratando. Los métodos alternativos para suministrar radiación a un tejido incluyen, por ejemplo, en primer lugar, suministrar *in vivo* un anticuerpo radiomarcado que inmunorreacciona con un antígeno del tumor, seguido por el suministro *in vivo* de una cantidad eficaz del anticuerpo radiomarcado al tumor. Además, se pueden usar radioisótopos para suministrar radiación ionizante a un tejido o una célula. Adicionalmente, se puede suministrar radiación por medio de un agente radiomimético. Como se usa en la presente memoria, un "agente radiomimético" es un agente quimioterapéutico, por ejemplo melfalán, que produce el mismo tipo de daño celular que la radioterapia, pero sin la aplicación de radiación.

40 En un modo de realización, los compuestos de la fórmula I se pueden administrar en combinación con uno o más agentes elegidos entre los inhibidores de la aromataasa, antiestrógenos, antiprogesteronas, antiandrógenos o agonistas de la gonadotropina, agentes anti-inflamatorios, antihistamínicos, agentes anticancerosos, inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la topoisomerasa 1 y 2, agentes de microtúbulos activos, agentes alquilantes, antineoplásicos, antimetabólicos, dacarbazina (DTIC), compuestos que contienen platino, agentes diana de la lípido o proteína cinasa, agentes diana de la proteína o lípido fosfatasa, agentes antiangiogénicos, agentes que inducen la diferenciación celular, receptor de la bradicinina 1 y antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de la ciclooxigenasa, inhibidores de la heparanasa, inhibidores de las limfocinas o la citocina, bisfosfonatos, derivados de la rapamicina, inhibidores de la vía anti-apoptótica, agonistas de la vía apoptótica, agonistas del PPAR, inhibidor del HSP90, antagonistas de la proteína *smoothed*, inhibidores de las isoformas Ras, inhibidores de la telomerasa, inhibidores de la proteasa, inhibidores de la metaloproteínasa, inhibidores de la aminopeptidasa, inmunomoduladores, anticuerpos terapéuticos un inhibidor de la proteína cinasa, p. ej. un inhibidor de la tirosina cinasa o la serina/treonina cinasa

50 En otro modo de realización se proporciona una combinación de un compuesto de fórmula I y un agente anticanceroso para la administración simultáneas, separada o secuencial.

55 Ejemplos de agentes anticancerosos o quimioterapéuticos para usarlos en combinación con los compuestos como se describe en la presente memoria se pueden encontrar en *Cancer Principles and Practice of Oncology* de V. T. Devita y S. Hellman (editores), 6ª edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers, y en el documento WO 2006/061638. Los expertos en la técnica deben ser capaces de discernir cuales combinaciones de agentes serán útiles basándose en las características particulares de los fármacos y del cáncer implicado. Los tipos de dichos agentes incluyen los siguientes: moduladores del receptor de estrógeno, moduladores del receptor de andrógeno, moduladores

del receptor retinoide, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la fenil-proteína transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros inhibidores angiogénicos, inhibidores de la HIV proteasa, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proliferación celular y la señalización de supervivencia, biofosfonatos, inhibidores de la aromatasas, terapéuticos siRNA, inhibidores de la γ -secretasa, agentes que interfieren con el receptor de tirosina cinasas (RTKs), agentes que interfieren con los puntos de control del ciclo celular, inhibidores de PARP, inhibidores de HDAC, antagonistas de Smo (inhibidores de HH), inhibidores de HSP90, inhibidores de CYP17, antagonistas de AR de 3^a generación, inhibidores de JAK, p. ej. Ruxolitinib (nombre comercial Jakafi) e inhibidores de la BTK cinasa.

Los agentes anticancerosos adecuados para usarlos en la terapia de combinación con compuestos como se describe en la presente memoria incluyen, pero sin limitarse a ellos: 1) alcaloides y productos naturales, incluyendo inhibidores de microtúbulos (p. ej., Vincristina, vinblastina, y vindesina, y vinorelbina etc.), estabilizantes de microtúbulos (p. ej., paclitaxel [Taxol], y Docetaxel, Taxotere, etc.), e inhibidores de la función de la cromatina, inhibidores de la estopoisomerasa, tales como epipodofilotoxinas (p. ej., etoposida [VP-161], y teniposida [VM-261, etc.]), y agentes que se dirigen a la topoisomerasa I (p. ej., camptotecina, topotecán (Hicamtina) e irinaotecán [CPT-11], rubitecán (Oratecina), etc.); 2) agentes de unión covalente al ADN [agentes alquilantes], incluyendo mostazas nitrogenadas (p. ej., mecloretamina, clometina, clorambucilo, ciclofosfamida, estramustina (Emcyt, Estracit), ifosfamida, Ifosfamida, melfalán (Alkeran) etc.); sulfonatos de alquilo como el busufán [Myleran], nitrosoureas (p. ej., carmustina o BCNU (bis-cloroetilnitrosourea), fotemustina, lomustina y semustina, estreptozocina etc.), y otros agentes alquilantes (p. ej., dacarbazina, procarbazina etilenimina/metilmelamina, trietilenmelamina (TEM), trietilen-tiofosforamida (tiotepa), hexametilmelamina (HMM), Altretamina), y mitocicina, uramustina etc.) incluyendo temozolomida (con las denominaciones Temodar y Temodal y Temcad), alretamina (también hexaleno) y mitomicina; 3) agentes de unión no covalente al ADN [antibióticos antitumorales], incluyendo inhibidores de ácidos nucleicos (p. ej., dactinaomicina [actinomicina D1, etc.), antraciclina (p. ej., daunorubicina [daunomicina, y cerubidina], doxorubicina [Adriancina], epirubicina (Ellence), e idarubicina [Idamicina], valrubicina (Valstar) etc.), antracenedionas (p. ej., análogos de la antraciclina, tales como [Mitoxantrona], etc.), bleomicinas (Blenoxane), etc., amsacrina y plicamicina (Mitramicina), dactinaomicina, mitomicina C; 4) antimetabolitos, incluyendo, antifolatos (p. ej., metotrexato, Folex, aminaopterina, pemetrexed, raltitrexed y Mexate, trimetrexato, etc.), antimetabolitos de purina (p. ej., 6-mercaptopurina [6-MP, purinotol], cladribina, 6-tioguanina [6-TG], clofarabina (clolar, evoltra), azatioprina, aciclovir, fludarabina o fosfato de fludarabina (Fludara) ganciclovir, clorodesoxiadenosina, 2-clorodesoxiadenosina [CdA], y 2'-desoxicoformicina [pentostatina], etc.), antagonistas de la pirimidina (p. ej., fluoropirimidinas [p. ej., 5-fluorouracil (adrucil), 5-fluorodesoxiuridina (FdUrd) (floxuridina)], capecitabina carmofur o HCFU (1-hexilcarbamoil-5-fluorouracil), tegafur etc.), gemcitabina (Gemzar), y citosina arabinosidas (p. ej., citarabina, o citosina arabinosida, citosar [ara-C] y fludarabina, 5-azacitidina, 2,2'-difluorodesoxicidina etc.) e hidroxiaurea (hidrea y droxia, hidroxycarbamida, más lonidamina; 5) enzimas, incluyendo, L-asparaginasa y derivados, tales como pegaspargasa (Oncaspar), y RNAsa A; 6) hormonas y antagonistas. Los ejemplos de hormonas y análogos hormonales que se cree que son útiles en el tratamiento de neoplasmas incluyen, pero sin limitarse a ellos, antiestrógenos y moduladores selectivos del receptor de estrógeno (SERMs), tales como tamoxifeno, toremifeno, raloxifeno, yodoxifeno, droloxifeno, 4-hidroxitamoxifeno, trioxifeno, keoxifeno, onapristona; antipirogenos, tales como enzolutamida (Xtandi®), flutamida, nilutamida, bicalutamida, leuprolida, y goserelina, y acetato de ciproterona; adrenocorticoesteroides, tales como prednisona y prednisolona; aminoglucetimidina, finasterida y otros inhibidores de la aromatas, tales como anastrozol, letrozol, vorazol, exemestano, formestano y fadrozol; reguladores negativos del receptor de estrógenos (EROs) incluyendo faslodex o fulvestrant, progestinas tales como acetato de megestrol; inhibidores de la 5 α -reductasa tales como finasterida y dutasterida; y hormonas liberadoras de gonadotropina (GnRH) y sus análogos, tales como los agonistas y antagonistas de la hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH) tales como goserelina, leuprolida, leuprorelina y busirelina; 7) compuestos de platino (p. ej., cisplatino y carboplatino, oxaliplatino, tetranitrato de triplatino (rINN; también conocido como BBR3464), eptaplatino, lobaplatino, nedaplatino o satraplatino etc.); 8) retinoides tales como bexaroteno (Targretina); 9) inhibidores de proteasoma tales como bortezomib y carfilzomib (Kyprolis®); 10) anti-mitóticos en adición a diterpenoides y alcaloides de la vinca incluyendo inhibidores de la cinasa tipo polo (PLK), inhibidores de la proteína del huso mitótico kinesina (KSP) incluyendo SB-743921 y MK-833 y CenPE; 11) anticuerpos monoclonales, incluyendo anticuerpos monoclonales para la inmunoterapia del cáncer y anticuerpos monoclonales humanizados. Por ejemplo: 12-a) anticuerpos monoclonales para la inmunoterapia del cáncer, incluyendo agentes elegidos entre el grupo que consiste en trastuzumab (Herceptina®), un ejemplo de un anticuerpo anti-erbB2 inhibidor del factor de crecimiento; cetuximab (Erbix™, C225), un ejemplo de un anticuerpo anti-erbB1 inhibidor de la función del factor de crecimiento; bevacizumab (Avastin®), un ejemplo de anticuerpo monoclonal dirigido contra VEGFR; rituximab, alemtuzumab, gemtuzumab, panitumumab, tositumomab y pertuzumab; 12-b) anticuerpos monoclonales humanizados con potencial terapéutico, agentes quimioterapéuticos en combinación, incluyendo: alemtuzumab, apolizumab, aselizumab, atlizumab, bapinaezumab, bevacizumab, bivatumab, mertansina, cantuzumab, mertansina, cedelizumab, certolizumab pegol, cidfusituzumab, cidtuzumab, daclizumab, eculizumab, efalizumab, epratuzumab, erlizumab, felvizumab, fontolizumab, gemtuzumab, ozogamicina, inotuzumab, ozogamicina, ipilimumab, labetuzumab, lintuzumab, matuzumab, mepolizumab, motavizumab, motovizumab, natalizumab, nimotuzumab, nolovizumab, numavizumab, ocrelizumab, omalizumab, palivizumab, pascolizumab, pecfusituzumab, pectuzumab, pertuzumab (Perjeta®), pexelizumab, ralivizumab, ranibizumab, reslizumab, reslizumab, rovelizumab, rovelizumab, ruplizumab, sibrotuzumab, sipilizumab, sontuzumab, tacatuzumab, tetraxetano, tadocizumab, talizumab, tefibazumab, tocilizumab, toralizumab, trastuzumab, tucotuzumab, celmoleucina, tucosituzumab, umavizumab, urtoxazumab y visilizumab; 13)

anticuerpos monoclonales conjugados con fármacos anticáncer toxinas y/o radionúclidos, etc. gemtuzumab ozogamicina (MYLOTARG), trastuzumab emtansina (T-DM1)/ado-trastuzumab emtansina (Kadcyla®); 14), modificadores de la respuesta biológica (p. ej., interferones [p. ej., IFN-alfa., etc.] e interleucinas [p. ej., IL-2, etc.], denileucina diftiox (Ontak), G-CSF, GM-CSF; etc.); 15) inmunoterapia adoptiva; los regímenes inmunoterapéuticos incluyen enfoques *ex vivo* e *in vivo* para aumentar la inmunogenicidad de las células tumorales del paciente, tales como la transfección con citocinas (p. ej. IL-2 o aldesleucina, IL-4, GMCFS), así como IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, y enfoques biológicos alternativos activos para aumentar la actividad de las células T, enfoques con células inmunes transfectadas y enfoques con anticuerpos antiidiotípicos; 16) inmunosupresores elegidos entre el grupo que consiste en fingolimod, ciclosporina A, azatioprina, dexametasona, tacrolimus, sirolimus, pimecrolimus, sales de micofenolato, everolimus, basiliximab, daclizumab, antitimocitoglobulina, antilinfocitoglobulina y tofacitinib. Agentes capaces de aumentar las respuestas inmunes antitumorales, tales como CTLA4 (antígeno del linfocito citotóxico 4), anticuerpos tales como ipilimumab (MDX-010 o MDX-101, Yervoy) y tremelimumab, y otros agentes capaces de bloquear el CTLA4; 17) moduladores inmunes para usarlos conjuntamente con el compuesto descrito en la presente memoria incluyen estaurosoprina y sus análogos macrocíclicos, incluyendo UCN-01, CEP-701 y midostaurina; esqualamina; DA-9601; alemtuzumab; interferones (p. ej. IFN-a, IFN-b etc.); altretamina (Hexalen®); SU 101 o leflunomida; imidazoquinolinas tales como resiquimod, imiquimod, anticuerpos monoclonales anti-PD-1 humano MDX-1106 (también conocido como BMS-936558), MK3475, CT-011 y AMP-224, anticuerpos monoclonales anti-PD-L1 tales como MDX-1105, anticuerpos monoclonales anti-OX40 y proteínas de fusión LAG3 tales como IMP321g, anticuerpos monoclonales anti-B7-H3 tales como MGA271, anticuerpos monoclonales anti-B7-H4 y anticuerpos monoclonales anti-TIM3; 18) factores de crecimiento hematopoyéticos; 19) agentes que inducen la diferenciación de las células tumorales (p. ej., tretinoína (ácido trans-retinoico) (marcas comerciales: Aberela, Airol, Renova, Atralin, Retin-A, Avita, Retacnyl, Refissa o Stieva-A)); 20) técnicas de terapia génica tales como vacunas de terapia génica, por ejemplo ALLOVECTIN®, LEUVECTIN®, y V AXID®; 21) técnicas de terapia antisentido; 22) vacunas tumorales, incluyendo Avicine®; oregovomab (OvaRex®); Theratope® (STn-KLH); vacunas del melanoma; serie GI-4000 (GI-4014, GI-4015, y GI-4016) que está dirigida a cinco mutaciones de la proteína Ras; GlioVax-1; MelaVax; Advexin® o INGN-201; Sig/E7/LAMP-1 que codifica HPV-16 E7; vacuna MAGE-3 o M3TK; HER-2VAX; ACTIVE, que estimula células T específicas para tumores; vacuna del cáncer GM-CSF; y vacunas basadas en onocitogenes de Listeria; 23) terapias dirigidas contra la metástasis tumoral (p. ej., Batimistat, etc.); 24) inhibidores de la angiogénesis. Los inhibidores de la angiogénesis de la cinasa receptora también pueden encontrar uso en la presente divulgación. Inhibidores de la angiogénesis relacionados con VEGFR y TIE-2. Otros inhibidores se pueden utilizar en combinación con los compuestos de la divulgación. Por ejemplo, anticuerpos anti-VEGF que no reconocen el VEGFR (la tirosina cinasa receptora) pero se enlaza al ligando; moléculas pequeñas inhibitoras de la integrina (alfa v beta 3) que inhiben la angiogénesis; la endostatina y la angiostatina (no-RT) también han demostrado ser útiles en combinación con los compuestos de la presente divulgación. Un ejemplo de anticuerpo VEGFR es el bevacizumab (Avastin®). Otros compuestos antiangiogénicos incluyen acitretina, fenretinida, talidomida, ácido zoledrónico, angiostatina, apilidina, cilengtida, combretastatina A-4, endostatina, halofuginona, rebimastat, removab, lenalidomid (Revlimid), esqualamina, vitaxina, y pomalidomida (Pomalyst®); 25) inhibidores de la vía de transducción de señal. Los inhibidores de la vía de transducción de señal son los inhibidores que bloquean o inhiben un proceso químico que provoca un cambio intracelular. Como se usa en la presente memoria, estos cambios incluyen, pero sin limitarse a ellos, la proliferación o diferenciación o supervivencia celular. Los inhibidores de la vía de transducción de señal útiles en la presente divulgación incluyen, pero sin limitarse a ellos, inhibidores de las tirosina cinasas receptoras, bloqueadores del dominio SH2/SH3, serina/treonina cinasas, fosfatidil inositol-3-OH cinasas, señalización del mioinositol y oncogenes Ras. Los inhibidores de la vía de transducción de señal se pueden emplear en combinación con los compuestos de la divulgación; 26) inhibidores de cinasa, incluyendo tirosina cinasas, serina/treonina cinasas, cinasas implicadas en el eje de señalización IGF-1 R, inhibidores de la vía PI3k/AKT/mTOR y bloqueadores del dominio SH2/SH3. Los ejemplos de cinasas relevantes incluyen: 26-a) tirosina cinasas. Varias proteínas tirosina cinasas catalizan la fosforilación de restos tirosina específicos en varias proteínas implicadas en la regulación del crecimiento celular. Dichas proteínas tirosina cinasas se pueden clasificar de forma amplia como cinasas receptoras o no receptoras. Los inhibidores de las tirosina cinasas receptoras que se pueden combinar con los compuestos de la divulgación incluyen los implicados en la regulación del crecimiento celular, estas tirosina cinasas receptoras se denominan algunas veces "receptores del factor de crecimiento". Los ejemplos de inhibidores del receptor del factor de crecimiento incluyen, pero sin limitarse a ellos, los inhibidores de: receptores del factor de crecimiento de insulina (IGF-1 R, IR and IRR); receptores de la familia del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, ErbB2 y ErbB4); receptores del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGFRs), receptores del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGFRs), tirosina cinasas con dominios de homología de factor del crecimiento epidérmico y similar a la inmunoglobulina (TIE-2), factor estimulante de la colonia de macrófagos (c-FMS), c-KIT, cMET, receptores del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFRs), receptores del factor de crecimiento de hepatocitos (HGFRs), receptores Trk (TrkA, TrkB y TrkC), receptores de efrina (Eph), el protooncogén RET y el receptor del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER-2). Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de los receptores del factor de crecimiento epidérmico incluyen, pero sin limitarse a ellos, gefitinib, lapatinib (Tykerb®), erlotinib (Tarceva®), afatinib (Gilotrif®, Tomtovok® y Tovok®). El imatinib (Gleevec®) es un ejemplo de inhibidor del PDGFR. Los ejemplos de inhibidores del VEGFR incluyen pazopanib (Votrient™), vandetanib (ZD6474), AZD2171, vatalanib (PTK-787), axitinib (AG013736; Inlyta®), dovitinib (CHIR-258), cabozantinib (Cometriq®), sunitinib y sorafenib. Los inhibidores de la proteína cinasa C (PKC) tales como ruboxistaurina, AEB071 (Sotrastaurin) LY-317615 y perifosina. Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de múltiples tirosina cinasas incluyen, pero sin estar limitado, el bosutinib (Bosulif®). Otros inhibidores de

5 cinasa incluyen, pero sin limitarse a ellos, BIBF-1120, dasatinib (sprycel), pelitinib, nilotinib y lestaurtinib (CEP-701). Las tirosina cinasas que no son cinasas receptoras del factor de crecimiento transmembranal se denominan no receptoras o tirosina cinasas intracelulares. Los inhibidores de las tirosina cinasas no receptoras se denominan a veces "agentes antimetastáticos" y son útiles en la presente divulgación. Las dianas o dianas potenciales de los

10 agentes metastáticos incluyen, pero sin limitarse a ellas, c-Src, Lck, Fyn, Yes, Jak, Abl cinasa (c-Abl y Bcr-Abl), FAK (cinasa de adhesión focal) y tirosina cinasa de Bruton (BTK). Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de Bcr-Abl, incluyen, pero sin estar limitado, el ponatinib (Iclusig®). Las cinasas no receptoras y agentes, que inhiben la función de la tirosina cinasa no receptora, se describen en Sinha, S. y Corey, S. J., *J. Hematother. Stem Cell Res.* (1999) 8 465-80; y en Bolen, J. B. y Brugge, J. S., *Annu. Rev. of Immunol.* (1997) 15 371-404; 26-b) serina/treonina

15 cinasas. Los inhibidores de las serina/treonina cinasas también se pueden usar en combinación con los compuestos de la divulgación en cualquiera de las composiciones y métodos descritos anteriormente. Los ejemplos de inhibidores de la serina/treonina cinasa que también se pueden usar en combinación con un compuesto de la presente divulgación incluyen, pero sin limitarse a ellos, los inhibidores de la cinasa tipo polo (familia Pik, p. ej., Plk1, Plk2 y Plk3), que tienen papeles críticos en los procesos de regulación en el ciclo celular, incluyendo la entrada y la salida de la mitosis;

20 los bloqueadores de la cascada de MAP cinasa, que incluyen otros inhibidores de la Ras/Raf cinasa, las cinasas rs, las cinasas reguladas por mitógeno (MEKs) y las cinasas reguladas extracelulares (ERKs); Los inhibidores de la aurora cinasa (incluyendo los inhibidores de Aurora A y Aurora B); los bloqueadores de los miembros de la familia de la proteína cinasa C (PKC), incluyendo los inhibidores de los subtipos de PKC (alfa, beta, gamma, épsilon, mu, lambda, iota, zeta); inhibidores de la familia de la kappa-B (IκB) cinasa (IKK-alfa, IKK-beta); los inhibidores de la familia de la PKB/Akt cinasa; y los inhibidores de las cinasas receptoras TGF-beta. Los ejemplos de inhibidores de PIK se describen en las publicaciones PCT N° WO04/014899 y WO07/03036; 26-c) cinasas implicadas en el eje de señalización IGF-1. Los inhibidores de las cinasas implicadas en el eje de señalización IGF-1 R también pueden ser útiles en combinación

25 con los compuestos de la presente divulgación. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitarse a ellos, los inhibidores de JNK1/2/3, PI3K, AKT y MEK, y los inhibidores de señalización 14.3.3; 26-d) inhibidores de la vía de PI3k/AKT/mTOR, incluyendo GDC-0941, XL-147, GSK690693 y temsirolimo, SF-1126 (inhibidor de PI3K), BEZ-235 (inhibidor de PI3K); 26-e) bloqueadores del dominio SH2/SH3. Los bloqueadores del dominio SH2/SH3 son agentes que rompen el enlace del dominio SH2 o SH3 en varias enzimas o proteínas adaptadoras incluyendo, pero sin limitarse a ellas, la subunidad PI3-K p85, las cinasas de la familia Src, las moléculas adaptadoras (She, Crk, Nck, Grb2) y el Ras-GAP. Los ejemplos de inhibidores de Src incluyen, pero sin limitarse a ellos, dasatinib y BMS-354825 (*J. Med. Chern.* (2004) 4 7 6658-6661); 27) inhibidores de los oncogenes Ras. Los inhibidores de los oncogenes Ras también pueden ser útiles en combinación con los compuestos de la presente divulgación. Dichos inhibidores incluyen, pero sin limitarse a ellos, los inhibidores de la farnesil transferasa, geranil-geraniltransferasa y CAAX proteasas, así como oligonucleótidos antisentido, ribocimas e inmunoterapia. Se ha demostrado que dichos inhibidores bloquean la activación del Ras en células que contienen Ras mutante, actuando de esta forma como agentes antiproliferativos;

30 28) moduladores de la vía de Raf/MEK/ERK. La vía de Raf/MEK/ERK es crítica para la supervivencia celular, el crecimiento, la proliferación y la tumorigénesis. Li, Nanxin, *et al.* "B-Raf kinase inhibitors for cancer treatment." *Current Opinion in Investigational Drugs*. Vol. 8, No. 6 (2007): 452-456. Las cinasas Raf existen en tres isoformas, A-Raf, B-Raf y C-Raf. Entre las tres isoformas, los estudios han demostrado que la B-Raf funciona como el activador primario de MEK. B-Raf es uno de los genes humanos más frecuentemente mutado en cánceres humanos. La B-Raf cinasa representa una diana excelente para la terapia anticancerígena basada en la validación de dianas preclínicas, epidemiología y la farmacabilidad. Se están desarrollando inhibidores de molécula pequeña de B-Raf para terapia anticáncer. Los ejemplos de inhibidores de molécula pequeña de B-Raf incluyen, pero sin estar limitado, el dabrafenib (Tafinlar®). El Nexavar® (tosilato de sorafenib) es un inhibidor multicinasa, que incluye la inhibición de B-Raf, y está aprobado para el tratamiento de pacientes con carcinoma de células renales avanzado y carcinoma hepatocelular no resecable. También se han descrito otros inhibidores de Raf o se han incluido en ensayos clínicos, por ejemplo, GSK-2118436, RAF-265, vemurafenib (Zelboraf, PLX-4032), PLX3603 y XL-281. Los ejemplos de inhibidores de MEK de molécula pequeña incluyen, pero sin estar limitado, el trametinib (Mekinist®), Otros inhibidores de MEK incluyen ARRY-886 (AZD6244); 29) inhibidores de señalización de tipo celular, incluyendo inhibidores de cinasas dependientes de ciclina (CDKs) también son útiles en combinación con los compuestos de divulgación en las composiciones y métodos descritos anteriormente. Ejemplos de cinasas dependientes de ciclina, incluyendo CDK2, CDK4 y CDK6 y sus inhibidores se describen, por ejemplo, en Rosania G. R. *et al.*, *Exp. Opin. Ther. Patents* (2000) 10 215-230; 30) Los miembros de la familia de la fosfatidil inositol-3-OH cinasa que incluyen los bloqueadores de la P13-cinasa, ATM, DNA-PK, y Ku también pueden ser útiles en combinación con la presente divulgación; 31) Los antagonistas del receptor de *smoothened* (SMO) también pueden ser útiles en combinación con la presente divulgación. Los ejemplos de antagonistas del receptor de *smoothened* incluyen, pero sin estar limitado, vismodegib (Erivedge®); 32) Los inhibidores de la traducción de proteína también pueden ser útiles en combinación con la presente divulgación. Los ejemplos de inhibidores de la traducción de proteína incluyen, pero sin estar limitado, el mepesuccinato de omacetaxina (Synribo®); y 33) agentes anticancerígenos con otros mecanismos de acción incluyen miltefosina (Impavido y Miltex), masoprocol, mitoguazona, alitretinoína, mitotano, trióxido de arsénico, celecoxib y anagrelida.

60 Los compuestos descritos en la presente memoria también pueden emplearse junto con agentes antieméticos para tratar la náusea o emesis, incluyendo emesis aguda, retardada, de fase tardía y anticipatoria, que se pueden producir por el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria, solo o con radioterapia. Para la prevención y el tratamiento de la emesis, se puede usar un compuesto como se describe en la presente memoria conjuntamente con otros agentes antieméticos, especialmente antagonistas del receptor de neuroquinina-1, antagonistas del receptor

de 5HT3 tales como ondansetrona, granisetrona, tropisetrona y zatisetrona, agonistas del receptor de GABAB tales como baclofeno, un corticoesteroide tal como Decadron (dexametasona), Kenalog, Aristocort, Nasalida, Preferid, Benecorten u otros, tal como se describe en las patentes estadounidenses N° 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antipodamínico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo proclorperazina, flufenazina, tiordazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En otro modo de realización, se describe la terapia conjunta con un agente antiemético elegido entre un antagonista del receptor de neuroquinina-1, un antagonista del receptor de 5HT3 y un corticoesteroide para el tratamiento o la prevención de la emesis que puede resultar por la administración de los compuestos inmediatos.

También se puede administrar un compuesto como se describe en la presente memoria con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Dicho agente de tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador del receptor de eritropoyesis continuo (tal como la epoetina alfa).

También se puede administrar un compuesto como se describe en la presente memoria con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Dicho agente para el tratamiento de la neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y la función de neutrófilos, tal como un factor estimulante de la colonia de granulocitos humano (G-CSF). Los ejemplos de G-CSF incluyen el filgrastim.

Un compuesto como se describe en la presente memoria también puede ser útil para tratar o prevenir el cáncer en combinación con terapéuticos de siRNA.

Un compuesto como se describe en la presente memoria también puede ser útil para el tratamiento del cáncer en combinación con los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleucina (Prokine®); aldesleucina (Proleukin®); alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); alretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyol®); anastrozol (Arimidex®); trióxido de arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); axitinib (Inlyta®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); bexaroteno cápsulas (Targretin®); bexaroteno gel (Targretin®); bicalutamida (Casodex®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfano intravenoso (Busulfex®); busulfano oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); implante de carmustina con polifeprosano 20 (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucilo (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytosan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytosan Injection®); ciclofosfamida (Cytosan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposómica (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC-Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); darbeopetina alfa (Aranesp®); dasatinib (Sprycel®); daunorubicina liposómica (DanuoXome®); daunorubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorubicina, daunomicina (Cerubidine®); denileucina difitox (Ontak®); dexrazoxana (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina liposómica (Doxil®); doxorubicina liposómica (Doxil®); propionato de dromostanolona (Dromostanolone®); propionato de dromostanolona (Masterone Injection®); disolución de Elliott B (Elliott's B Solution®); epirubicina (Ellence®); Epoetina alfa (Epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); fosfato de etopósido (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracilo, 5-FU (Aducril®); flutamida (Eulexin®), fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de gosereлина (Zoladex Implant®); acetato de gosereлина (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidroxiurea (Hydrea®); ibritumomab tiuxetano (Zevalin®); idarubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); interferón alfa-2b (Intron A®); ipilimumab (Yervoy®); irinotecano (Camptosar®); lapatinib (TYKERB®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); acetato de leuprolida (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza nitrogenada (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalano, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsaleno (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); fenopropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); noretumomab (Verluma®); oprelvequina (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas de paclitaxel unidas a proteína (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); panitumumab (VECTIBIX®); pamidronato (Aredia®); pazopanib (Votrient®); pegadema (Adagen (Pegademase Bovine®)); pegaspargasa (Oncaspar®); pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disódico (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pertuzumab (OMNITARG®, 2C4); pipobromano (Vercyte®); plicamicina, mitamicina (Mithracin®); porfimer sódico (Photofrin®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); rapamicina (Sirolimus, RAPAMUNE®), rasburicasa (Elitek®); rituximab (Rituxan®); rubitecano (Orathecin), ruxolitinib (Jakafi®); sargramostima (Leukine®); sargramostima (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); temsirolimo (Torisel®); teniposida, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina 6-TG (Thioguanine®); tiotepa (Thioplex®); topotecano (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); tositumomab (Bexxar®); tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); mostaza de uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vandetanib (ZACTIMA®), vemurafenib (Zelboraf®), vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); vorinostat (Zolinza®); zoledronato (Zometa®), nilotinib (Tasigna®); y dasatinib (Sprycel®). ARRY-886 (inhibidor de MEK, AZD6244), SF-1126 (inhibidor de PI3K), BEZ-235 (inhibidor de PI3K), XL-147 (inhibidor de PI3K), PTK787/ZK 222584, crizotinib (Xalkori®) y vemurafenib (Zelboraf®).

En cualquier caso, los diversos agentes terapéuticos (al menos uno de los cuales es un compuesto descrito en la presente memoria) se pueden administrar en cualquier orden e incluso simultáneamente. Si se administran simultáneamente, los diversos agentes terapéuticos se pueden suministrar en una forma única, unificada o en formas múltiples (únicamente a modo de ejemplo, bien como una única pastilla o como dos pastillas separadas). Uno de los agentes terapéuticos se puede dar en dosis múltiples, o ambos pueden darse como dosis múltiples. Si no se administran simultáneamente, el tiempo entre las múltiples dosis puede ser de cualquier duración de unos pocos minutos a cuatro semanas.

Por lo tanto, en otro aspecto, algunos modos de realización describen métodos para tratar trastornos y síntomas relacionados con el cáncer en un sujeto humano o animal que necesita dicho tratamiento que comprende administrar a dicho sujeto una cantidad de un compuesto descrito en la presente memoria eficaz para reducir o prevenir dicho trastorno en el sujeto, combinado con al menos un agente adicional para el tratamiento de dicho trastorno como se conoce en la técnica. En un aspecto relacionado, algunos modos de realización proporcionan composiciones terapéuticas que comprenden al menos un compuesto descrito en la presente memoria en combinación con uno o más agentes adicionales para el tratamiento de trastornos y síntomas relacionados con el cáncer.

Los compuestos, composiciones y compuestos para usarlos en los métodos descritos en la presente memoria son útiles para el tratamiento de la enfermedad. En algunos nodos de realización, la enfermedad es una de proliferación celular desregulada, incluyendo el cáncer. El cáncer puede ser hormonodependiente u hormonorresistente, tal como en el caso de los cánceres de mama. En algunos modos de realización, el cáncer es un tumor sólido. En otros modos de realización, el cáncer es un linfoma o leucemia. En algunos modos de realización, el cáncer es un fenotipo resistente a los fármacos de un cáncer descrito en la presente memoria o conocido en la técnica. La invasión tumoral, el crecimiento tumoral, la metástasis tumoral y la angiogénesis también pueden ser tratados usando las composiciones y métodos descritos en la presente memoria. Las neoplasias precancerosas también pueden ser tratadas usando las composiciones y métodos descritos en la presente memoria.

Los cánceres para ser tratados por los métodos descritos en la presente memoria incluyen el cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón y cáncer de próstata; cánceres de la cavidad oral y de la faringe (labios, lengua, boca, laringe y faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, colon recto, hígado y conductos biliares; páncreas, hueso, tejido conectivo, piel, cérvix, útero, cuerpo endometrial, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, incluyendo el carcinoma de células renales (RCC); cánceres de ojo, cerebro, médula espinal y otros componentes de los sistemas nerviosos central y periférico, así como los asociados con estructuras tales como las meninges; y de tiroides y otras glándulas endocrinas. El término "cancer" también incluye cánceres que no forman necesariamente tumores sólidos, incluyendo la enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple y malignidades hematopoyéticas incluyendo leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL) y leucemia linfocítica aguda (ALL)) y linfomas, incluyendo linfocíticos, granulocíticos y monocíticos. Los tipos adicionales de cánceres que se pueden tratar usando los compuestos y métodos de esta divulgación incluyen, pero sin limitarse a ellos, el adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, neuroma acústico, astrocitoma anaplásico, carcinoma de células basales, blastoglioma, condrosarcoma, coriocarcinoma, cordoma, craneofaringioma, melanoma cutáneo, cistadenocarcinoma, endoteliosarcoma, carcinoma embrional, endimoma, tumor de Ewing, carcinoma epitelial, fibrosarcoma, cáncer gástrico, cánceres del tracto genitourinario, glioblastoma multiforme, cáncer de cabeza y cuello, hemangioblastoma, carcinoma hepatocelular, hepatoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células grandes, leiomiomas, leucemias, liposarcoma, cáncer del sistema linfático, linfomas, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, carcinoma de tiroides medular, meduloblastoma, meningioma, mesotelioma, mielomas, mixosarcoma, neuroblastoma, neurofibrosarcoma, oligodendroglioma, sarcoma osteogénico, cáncer epitelial de ovario, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilar, paraganglioma, tumores del paratiroides, feocromocitoma, pinealoma, plasmacitomas, retinoblastoma, rabdomiosarcoma, carcinoma de la glándula sebácea, seminoma, cánceres de piel, melanoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón no de células pequeñas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer de tiroides, melanoma uveal y tumor de Wilm.

En algunos modos de realización, las composiciones y compuestos para uso como se describe en la presente memoria son útiles para prevenir o reducir la invasión tumoral y la metástasis tumoral.

En algunos modos de realización, las composiciones y compuestos para usarlos como se describe en la presente memoria son útiles para prevenir o reducir la angiogénesis y los trastornos relacionados con la angiogénesis.

Además de ser útil para el tratamiento en humanos, algunos compuestos y formulaciones descritos en la presente memoria también pueden ser útiles para el tratamiento veterinario de animales de compañía, animales exóticos y animales de granja, incluyendo mamíferos, roedores y similares. Los animales más preferidos incluyen caballos, perros y gatos.

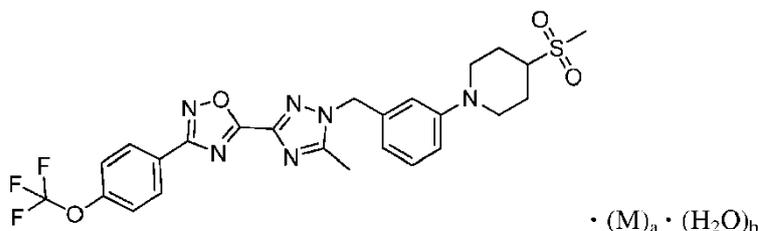
Abreviaturas

CHCl₃ = cloroformo; i-PrOH = isopropanol; H₂O = agua; DCM = diclorometano; Na₂SO₄ = sulfato de sodio; MgSO₄ = sulfato de magnesio; EtOAc = acetato de etilo; EtOH = etanol; Et₂O = éter de dietilo; THF = tetrahidrofurano; NMP = N-metil-2-pirrolidona; NaOH = hidróxido de sodio; MeOH = metanol; CDCl₃ = cloroformo deuterado; HCl = ácido

clorhídrico; MeCN = acetonitrilo; Cs₂CO₃ = carbonato de cesio; DMF = N,N-dimetilformamida; CD₃OD = metanol deuterado; DMSO-d₆ = sulfóxido de dimetilo deuterado; DMSO = sulfóxido de dimetilo; TFA = ácido trifluoroacético; AcOH = ácido acético; HBr = ácido bromhídrico; HCOOH = ácido fórmico; K₂CO₃ = carbonato de potasio; DBU = 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno; NaHCO₃ = hidrogenocarbonato de sodio; KCN = cianuro de potasio; TEA = Et₃N = trietilamina; DMAP = 4-dimetilaminopiridina; NH₂OH.HCl = cloruro de hidroxilamonio; DIEA = N,N-diisopropiletilamina; LiOH = hidróxido de litio; NH₄HCO₃ = hidrogenocarbonato de amonio; NH₄OH = hidróxido de amonio; K₃PO₄ = fosfato tribásico de potasio; NaOtBu = t-butóxido de sodio; CuBr₂ = bromuro de cobre (II); CuCl₂ = cloruro de cobre (II); CuCN(LiCl)₂ = complejo de cianuro de cobre (I)-di(cloruro de litio); EDC.HCl = hidrocloreuro de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida; HOBT = 1-hidroxibenzotriazol; PiBop = hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio; LiCl = cloruro de litio; NaI = yoduro de sodio; NaBr = bromuro de sodio; N₂ = nitrógeno; Ar = argón; MnO₂ = dióxido de manganeso; HATU = hexafluorofosfato de 2-(1H-7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio; BH₃-TF = disolución de complejo de borano-tetrahidrofurano; POCl₃ = oxicloruro de fosforo; Ac₂O = anhídrido acético; NH₂NH₂.H₂O = hidrato de hidrazina; NaBH₄ = borohidruro de sodio; NaBH₃CN = cianoborohidruro de sodio; n-BuLi = n-butil-litio; CH₃I = yoduro de metilo; CS₂ = disulfuro de carbono; AIBN = azobisisobutironitrilo; KF = fluoruro de potasio; Bu₃SnH = hidruro de tributilestaño; RuPhos = 2-diciclohexilfosfino-2',6'-diisopropoxibifenilo; XFos = 2-diciclohexilfosfino-2',4',6'-triisopropilbifenilo; y Pd₂(dba)₃ = tris(dibencilidenacetona)-dipaladio (0); Pd(Ph₃)₄ = tetrakis(trifenilfosfina)paladio (0); NCS = N-clorosuccinimida; DEAD = azodicarboxilato de dietilo; OsO₄ = tetraóxido de osmio; DIBAL-H = hidruro de di-iso-butilaluminio; t-BuOH = terc-butanol; Pi = piridina; NaOMe = metóxido de sodio; prep-HPLC = cromatografía líquida de alta eficacia preparativa.

20 Compuestos

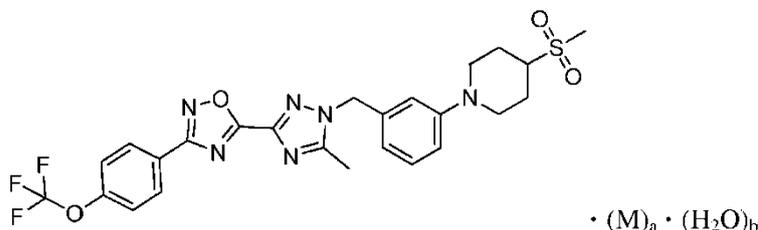
En algunos modos de realización, el compuesto tiene la formula estructural V:



en la que M se elige entre ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido acético, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido di(terc-butil)naftalenosulfónico, ácido dodecilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido hidrobórico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido pirúvico, sacarina, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido tiocianico; a es un número fraccional o entero entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3,5, inclusive; y b es un número fraccional o entero entre aproximadamente 0 y aproximadamente 10, inclusive.

En algunos modos de realización, b es un número fraccional o entero entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5, inclusive.

Un compuesto de fórmula V:



en la que M se elige entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido di(terc-butil)naftalenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido ciclámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido tiocianico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido dodecilsulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido oxálico, sacarina, ácido 2,2-dicloroacético, ácido glicerofosfórico, ácido fosfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico y ácido pirúvico;

a es un número fraccional o entero entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3,5 inclusive; y

b es un número fraccional o entero entre aproximadamente 0 y aproximadamente 10 inclusive.

En algunos modos de realización, b es un número fraccional o entero entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5, inclusive.

5 En algunos modos de realización, M se elige entre el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido oxálico y ácido maleico.

En algunos modos de realización, M se elige entre el ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico.

En algunos modos de realización, a es un número entre 1 y 2 inclusive; y b es un número entre 0 y aproximadamente 2 inclusive.

10 En modos de realización particulares, a es igual a 1 y M es ácido clorhídrico.

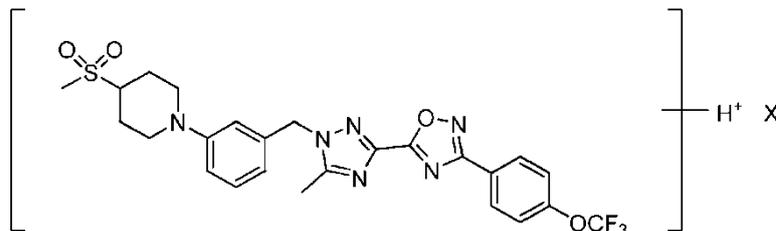
En modos de realización particulares, a es igual a 1 y M es ácido bencenosulfónico.

En modos de realización particulares, a es igual a 1 y M es ácido metanosulfónico.

15 También se proporcionan modos de realización en los que cualquier modo de realización anterior en los párrafos [0178]-[0212] anteriores se puede combinar con cualquier otro u otros de estos modos de realización, con la condición de que la combinación no sea mutuamente excluyente. Como se usa en la presente memoria, dos modos de realización son "mutuamente excluyentes" cuando uno se define como que es algo que no puede coincidir con el otro. Por ejemplo, un modo de realización en el que M es el ácido metanosulfónico es mutuamente excluyente con un modo de realización en el que M es el ácido clorhídrico. Sin embargo, un modo de realización en el que R¹ se elige entre un grupo particular de sustituyentes no es mutuamente excluyente con un modo de realización en el que M es ácido clorhídrico.

20

En algunos modos de realización, el compuesto tiene la fórmula estructural VI:



25 en la que X se elige entre cloruro, naftaleno-1,5-disulfonato, di(terc-butil)naftalenosulfonato, sulfato, etano-1,2-disulfonato, etanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, ciclamato, tosilato, tiocianato, nitrato, mesilato, dodecilsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, trifluoroacetato, besilato, oxalato, sacarato, 2,2-dicloroacetato, glicerofosforato, maleato, fosforato, (+)-canfor-10-sulfonato y piruvato.

30

En algunos modos de realización, X se elige entre cloruro, sulfato, tosilato, nitrato, mesilato, besilato y maleato.

En algunos modos de realización, X se elige entre cloruro, mesilato y besilato. En algunos modos de realización, X se elige entre cloruro y mesilato. En algunos modos de realización, X es cloruro. En algunos modos de realización, X es mesilato.

35

También se proporcionan modos de realización en los que cualquier modo de realización anterior en los párrafos [0214]-[0216] anteriores se puede combinar con cualquier otro u otros de estos modos de realización, con la condición de que la combinación no sea mutuamente excluyente.

35 En algunos modos de realización, el compuesto se elige entre hidrocloreto de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol, 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol, metanosulfonato de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol y bencenosulfonato de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol. En algunos modos de realización, el compuesto es hidrocloreto de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol. En algunos modos de realización, el compuesto es 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol. En algunos modos de realización, el compuesto es metanosulfonato de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol. En algunos modos de realización, el compuesto es bencenosulfonato de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol.

40

Composiciones farmacéuticas, métodos de tratamiento y preparación de medicamentos

También se proporcionan en la presente memoria una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se ha descrito en la presente memoria junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 También se describe en la presente memoria un método de tratamiento de una enfermedad mediada por la vía del HIF que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente memoria a un paciente que lo necesita.

En algunos modos de realización, dicha enfermedad es el cáncer.

- 10 En dichos modos de realización, dicho cáncer se elige entre el grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata; cánceres de la cavidad oral y de la faringe (labios, lengua, boca, laringe y faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, colon recto, hígado y conductos biliares; páncreas, hueso, tejido conectivo, piel, cérvix, útero, cuerpo endometrial, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, incluyendo el carcinoma de células renales (RCC); cánceres de ojo, cerebro, médula espinal y otros componentes de los sistemas nerviosos central y periférico, así como los asociados con estructuras tales como las meninges; cánceres de tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple, malignidades hematopoyéticas incluyendo leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL) y leucemia linfocítica aguda (ALL)), y linfomas, incluyendo linfocíticos, granulocíticos y monocíticos; adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, neuroma acústico, astrocitoma anaplásico, carcinoma de células basales, blastoglioma, condrosarcoma, coriocarcinoma, cordoma, craneofaringioma, melanoma cutáneo, cistadenocarcinoma, endoteliosarcoma, carcinoma embrional, ependimoma, tumor de Ewing, carcinoma epitelial, fibrosarcoma, cáncer gástrico, cánceres del tracto genitourinario, glioblastoma multiforme (también denominado "glioblastoma"), cáncer de cabeza y cuello, hemangioblastoma, carcinoma hepatocelular, hepatoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células grandes, leiomiomas, leucemias, liposarcoma, cáncer del sistema linfático, linfomas, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, carcinoma de tiroides medular, meduloblastoma, meningioma, mesotelioma, mielomas, mixosarcoma, neuroblastoma, neurofibrosarcoma, oligodendroglioma, sarcoma osteogénico, cáncer epitelial de ovario, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, paraganglioma, tumores del paratiroides, feocromocitoma, pinealoma, plasmacitomas, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de la glándula sebácea, seminoma, cánceres de piel, melanoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón no de células pequeñas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer de tiroides, melanoma uveal y tumor de Wilm. En algunos modos de realización, el cáncer es un glioblastoma. En algunos modos de realización, el cáncer es un linfoma. En algunos modos de realización, el cáncer es un linfoma difuso de células B grandes.

También se proporciona en la presente memoria un método de tratamiento de una enfermedad producida por proliferación celular anormal que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente memoria a un paciente que lo necesita.

- 35 También se describe en la presente memoria un método para obtener un efecto en un paciente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente memoria a un paciente, donde el efecto se elige entre el grupo que consiste en prevenir o reducir la resistencia a la radioterapia y quimioterapia, prevenir o reducir la invasión tumoral y la metástasis tumoral y prevenir o reducir la angiogénesis.

- 40 En los modos de realización anteriores en los párrafos [0219]-[0224], los compuestos descritos en la presente memoria incluyen sin limitación cualquier modo de realización anterior en los párrafos [0178]-[0218].

También se proporciona en la presente memoria el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria en el tratamiento de, o en la preparación de un medicamento para el tratamiento de, una enfermedad mediada por la vía del HIF que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz.

En algunos modos de realización dicha enfermedad es el cáncer.

- 45 En algunos modos de realización, dicho cáncer se elige entre el grupo que consiste en cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata; cánceres de la cavidad oral y de la faringe (labios, lengua, boca, laringe y faringe), esófago, estómago, intestino delgado, intestino grueso, colon, recto, hígado y conductos biliares; páncreas, hueso, tejido conectivo, piel, cérvix, útero, cuerpo endometrial, testículo, vejiga, riñón y otros tejidos urinarios, incluyendo el carcinoma de células renales (RCC); cánceres de ojo, cerebro, médula espinal y otros componentes de los sistemas nerviosos central y periférico, así como los asociados con estructuras tales como las meninges; cánceres de tiroides y otras glándulas endocrinas; enfermedad de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, mieloma múltiple, malignidades hematopoyéticas incluyendo leucemias (leucemia linfocítica crónica (CLL) y leucemia linfocítica aguda (ALL)), y linfomas, incluyendo linfocíticos, granulocíticos y monocíticos; adenocarcinoma, angiosarcoma, astrocitoma, neuroma acústico, astrocitoma anaplásico, carcinoma de células basales, blastoglioma, condrosarcoma, coriocarcinoma, cordoma, craneofaringioma, melanoma cutáneo, cistadenocarcinoma, endoteliosarcoma, carcinoma embrional, ependimoma, tumor de Ewing, carcinoma epitelial, fibrosarcoma, cáncer gástrico, cánceres del tracto genitourinario, glioblastoma multiforme (también denominado simplemente

“glioblastoma”), cáncer de cabeza y cuello, hemangioblastoma, carcinoma hepatocelular, hepatoma, sarcoma de Kaposi, carcinoma de células grandes, leiomioma, leucemias, liposarcoma, cáncer del sistema linfático, linfomas, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, carcinoma de tiroides medular, meduloblastoma, meningioma, mesotelioma, mielomas, mixosarcoma, neuroblastoma, neurofibrosarcoma, oligodendroglioma, sarcoma osteogénico, 5
cáncer epitelial de ovario, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, paraganglioma, tumores del paratiroides, feocromocitoma, pinealoma, plasmocitomas, retinoblastoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de la glándula sebácea, seminoma, cánceres de piel, melanoma, carcinoma de pulmón de células pequeñas, carcinoma de pulmón no de células pequeñas, carcinoma de células escamosas, carcinoma de glándulas sudoríparas, sinovioma, cáncer de tiroides, melanoma uveal y tumor de Wilm. En algunos modos de realización, el cáncer es un glioblastoma. En algunos 10
modos de realización, el cáncer es un linfoma. En algunos modos de realización, el cáncer es un linfoma difuso de células B grandes.

También se describe en la presente memoria el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria para el tratamiento de, o en la preparación de un medicamento para el tratamiento de, una enfermedad producida por una proliferación celular anormal.

15 También se describe en la presente memoria el uso de un compuesto como se describe en la presente memoria, o en la preparación de un medicamento, para obtener un efecto en un paciente que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como se describe en la presente memoria a un paciente, donde el efecto se elige entre el grupo que consiste en prevenir o reducir la resistencia a la radioterapia y la quimioterapia, prevenir o reducir la invasión tumoral y la metástasis tumoral y prevenir o reducir la angiogénesis.

20 En los modos de realización anteriores en los párrafos [0226]-[0230], los compuestos descritos en la presente memoria incluyen, sin limitación, cualquier modo de realización anterior en los párrafos [0178]-[0218].

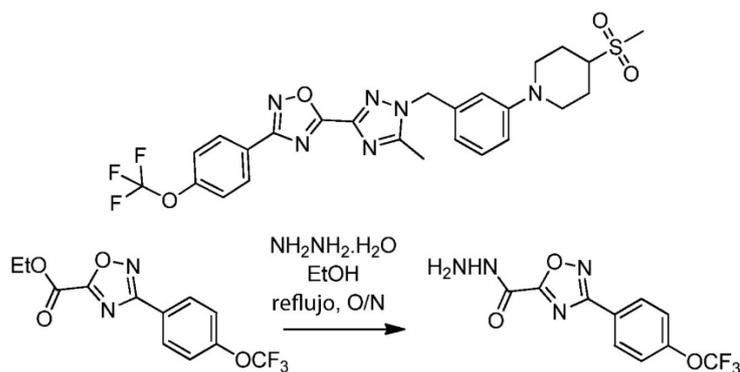
La descripción se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos, que pueden ser elaborados por métodos conocidos en la técnica y/o como se muestra a continuación.

Síntesis

25 Compuestos

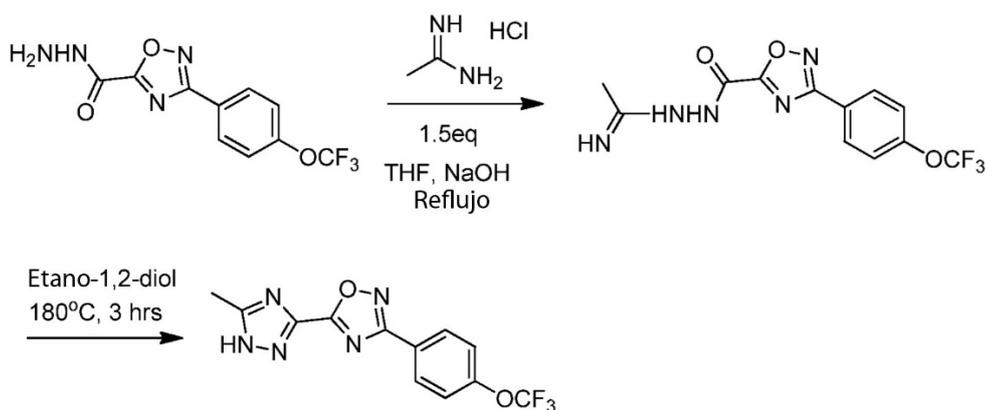
Los compuestos según la fórmula I se pueden elaborar a partir de los siguientes ejemplos, que pueden ser elaborados por métodos conocidos en la técnica y/o como se muestra a continuación y/o como se describe en la solicitud de patente de los Estados Unidos N° 13/974.258, presentada el 23 de agosto de 2013, cuya divulgación se incorpora en la presente memoria por la presente como referencia como si fuera escrita en la presente memoria en su totalidad.

30 **Ejemplo 80: 4-metanosulfonil-1-{3-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il]metil]fenil}piperidina**



Etapa 1

35 **3-(4-(Trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carbohidrazida:** A la disolución de 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carboxilato de etilo (13,6 g, 45,0 mmol) en EtOH (200 mL), se le añadió $\text{NH}_2\text{NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (80%, 14 mL, 225 mmol). La mezcla de reacción se agitó a TA durante la noche. El compuesto deseado precipitó de la mezcla de reacción, se filtró y se lavó con EtOH (50 mL) para obtener 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carbohidrazida como un sólido amarillo claro (9,7 g, 75%). EM (ES+) $\text{C}_{10}\text{H}_7\text{F}_3\text{N}_4\text{O}_3$ necesario: 288, encontrado: 289 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



Etapa 2

5 **5-(5-Metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol:** A una disolución de 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-carbohidrazida (9,7 g, 33,7 mmol) e hidrocloreto de acetimidamida (4,8 g, 50,5 mmol) en THF seco (300 mL), se añadió NaOH (2,0 g, 50,5 mmol) a TA. La mezcla se mantuvo a reflujo durante la noche. La disolución se enfrió, se concentró y se añadió etano-1,2-diol (100 mL). La mezcla resultante se calentó a 180°C durante 3 horas, se enfrió a TA, se diluyó con H₂O (800 mL) y se extrajo con EtOAc (3 × 400 mL). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con H₂O (300 mL) y salmuera (100 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para obtener el producto sólido bruto que se trató con EtOAc (150 mL). La suspensión resultante se agitó a TA durante 15 minutos y a continuación se filtró para obtener 4,8 g del compuesto deseado puro. El filtrado restante se concentró y se purificó por cromatografía en columna de gel de sílice (éter de petróleo: EtOAc = 1:1) para obtener 1,4 g de otro lote de 5-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol como un sólido blanco – total 6,2 g, rendimiento 59%. EM (ES⁺) C₁₂H₈F₃N₅O₂ necesario: 311, encontrado: 312 [M+H]⁺.

15 Etapa 3

20 **5-(1-(3-Bromobencil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol:** Se colocó 5-(5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol (100 mg, 0,321 mmol) en THF (3 mL) y se añadió K₂CO₃ (66 mg, 0,482 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 minutos y se añadió 1-bromo-4-(bromometil)benceno (84 mg, 0,338 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50°C durante la noche y a continuación se repartió entre H₂O (15 mL) y EtOAc (15 mL). La fase orgánica se separó, se lavó con H₂O (2 × 10 mL) y salmuera (10 mL), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para obtener el producto bruto que se purificó por cromatografía en gel de sílice (EtOAc/hexano 10%-100% EtOAc) para obtener 5-(1-(3-bromobencil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol como un sólido blanco (82 mg, 53%). EM (ES⁺) C₁₉H₁₃BrF₃N₅O₂ necesario: 479, 481 encontrado: 480 [M+H]⁺, 482 [M+2+H]⁺ (1:1); RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,48 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,41 (s, 1H), 7,34 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,26 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 5,43 (s, 2H), 2,55 (s, 3H).

Etapa 4

30 **4-Metanosulfonyl-1-{3-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il}-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil}piperidina:** Una mezcla de 5-(1-(3-bromobencil)-5-metil-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol (165 mg, 0,34 mmol), 4-(metilsulfonyl)piperidina (62 mg, 0,38 mmol) y Cs₂CO₃ (224 mg, 0,69 mmol) en tolueno (2 mL) se desgasificó con argón durante 5 minutos. Se añadió Pd₂(dba)₃ (0,15 mg, 0,017 mmol) y dicitclohexil(2',4',6'-trisisopropil-[1,1'-bifenil]-2-il)fosfina (33 mg, 0,69 mmol) y la mezcla de reacción se desgasificó una segunda vez con argón durante 5 minutos, a continuación se calentó a 140°C durante 18 horas. La mezcla se enfrió entonces a TA, se diluyó con EtOAc (15 mL), se filtró sobre una almohadilla de celita y se concentró a presión reducida. El producto bruto se purificó por HPLC-prep (fase móvil: A = 0,1% TFA/H₂O, B = 0,1% TFA/MeCN; gradiente: B = 40% - 80% en 12 minutos; columna: C18) para dar el compuesto del título como un sólido blanco; EM (ES⁺) C₂₅H₂₅F₃N₆O₄S necesario: 562, encontrado: 563 [M+H]⁺; RMN de ¹H (600 MHz, DMSO-d₆) δ 8,22 (d, J = 8,8 Hz, 2H), 7,61 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 7,21 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,97 (bs, 1H), 6,94 (dd, J = 8,3, 2,4 Hz, 1H), 6,64 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 5,48 (s, 2H), 3,86 (bd, J = 13,4 Hz, 2H), 3,28 (m, 1H), 2,94 (s, 3H), 2,76 (m, 2H), 2,57 (s, 3H), 2,06 (bd, J = 13,4 Hz, 2H), 1,68 (ddd, J = 16,5, 12,5, 4,1 Hz, 2H); RMN de ¹⁹F (282 MHz, DMSO-d₆) δ -56,6.

Sales

El método se dirige a la química implicada en la síntesis de sales y/o hidratos de los heterociclos descritos en la presente memoria. Los expertos en la técnica entenderán que las sales descritas se pueden elaborar de varias formas que pueden diferir del esquema ilustrativo descrito a continuación. Las sales de adición ácida de los compuestos de fórmula I se pueden preparar de forma convencional en un disolvente adecuado a partir del compuesto precursor y un exceso de ácido, tal como el ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido 4-aminosalicílico, ácido acético, ácido adípico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido benzoico, ácido bencenosulfónico, camsilato, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido di(terc-butil)naftalenosulfónico, ácido dodecilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido gentísico, ácido glutámico, ácido glicerofosfórico, ácido glutárico, glicina, ácido hidrobórico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido isobutírico, ácido láctico, ácido láurico, ácido maleico, ácido málico, ácido malónico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido fosfórico, ácido propiónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido piroglutámico, ácido pirúvico, sacarina, ácido salicílico, ácido sebácico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido tiocianico. Algunos de los compuestos forman sales internas o iones dipolares que pueden ser aceptables.

15 Ejemplo 164: Preparación de sales

Hidrocloruro de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol



20 **Hidrocloruro de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol:** A una disolución de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol (2,67 g, 4,75 mmol) en DCM (50 mL) se le añadió HCl (1M en Et₂O) (4,79 mL, 4,79 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se recogió el sólido por filtración a vacío para dar cloruro de 1-(3-((5-metil-3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)-4-(metilsulfonil)piperidin-1-ilo (2,68 g, 4,47 mmol, rendimiento 94%). RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,28 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 8,01 (brs, 1H), 7,70-7,62 (m, 1H), 7,57-7,50 (m, 1H), 7,37-7,28 (m, 3H), 5,49 (s, 2H), 3,94 (app brs, 2H), 3,42 (app brs, 2H), 3,25 (brs, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,96 (app brs, 2H), 2,77 (app brs, 2H), 2,64 (s, 3H).

30 **Bencenosulfonato (besilato) de 1-(3-((5-metil-3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)-4-(metilsulfonil)piperidin-1-ilo:** A una disolución de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol (100 mg, 0,178 mmol) en DCM (1.778 µL) se le añadió ácido bencenosulfónico (29,5 mg, 0,187 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se eliminaron los volátiles a presión reducida. Se recogió el sólido, se trituroó con éter (3 x 2 mL) y se secó a presión reducida para dar el bencenosulfonato de 1-(3-((5-metil-3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)-4-(metilsulfonil)piperidin-1-ilo (120 mg, 94%). RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 12,67 (brs, 1H), 8,26 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,96-7,87 (m, 3H), 7,64-7,56 (brs, 1H), 7,53-7,46 (m, 1H), 7,46-7,40 (m, 3H), 7,39-7,31 (m, 3H), 5,41 (s, 2H), 4,07-3,75 (app brs, 2H), 3,73-3,56 (app brs, 2H), 3,51-3,38 (brs, 1H), 3,14-2,85 (app brs, 3H), 2,84-2,64 (app brs, 2H), 2,60-2,39 (app brs, 4H), 2,37-1,87 (brs, 1H).

40 **Metanosulfonato (mesilato) de 1-(3-((5-metil-3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)-4-(metilsulfonil)piperidin-1-ilo:** A una disolución de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol (120 mg, 0,213 mmol) en DCM (2 mL) se le añadió ácido metanosulfónico (213 µL, 0,213 mmol) y la mezcla resultante se agitó a 50°C durante 1 hora. Se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se eliminaron los volátiles a presión reducida. Se recogió el sólido, se trituroó con éter (3 x 2 mL) y se secó a presión reducida para dar el metanosulfonato de 1-(3-((5-metil-3-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol-5-il)-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)fenil)-4-(metilsulfonil)piperidin-1-ilo (135 mg, 95%). RMN de ¹H (600 MHz, CDCl₃) δ 8,31 (d, J = 8,7 Hz, 2H), 7,91-7,66 (brs, 1H), 7,60-7,47 (app brs, 2H), 7,40-7,30 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 4,01-3,86 (app brs, 2H), 3,52-3,32 (app brs, 2H), 3,31-3,18 (brs, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,91 (s, 3H), 2,85-2,41 (m, 7H).

La sal del ácido trifluoroacético se preparó de forma similar que la sal de mesilato.

Preparación adicional de sales

50 Se eligió el acetonitrilo como sistema disolvente para preparar las sales del ejemplo 80.

Tabla 1: Contraiones usados para preparar sales de la 4-metanosulfonil-1-{3-[(5-metil-3-{3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1,2,4-oxadiazol-5-il]-1H-1,2,4-triazol-1-il)metil]fenil}piperidina (Ejemplo 80)

Nº	Ácidos	PM	pKa	API/Ácido (relación molar)
1	HCl	36,46	-6	1:1
2	H ₂ SO ₄	98,08	-3, 1,92	1:1
3	H ₂ SO ₄	98,08	-3, 1,92	2:1
4	CH ₃ SO ₃ H	96,10	-1,2	1:1
5	Ácido p-toluenosulfónico	172,2	-1,34	1:1

Las muestras del ejemplo 80 se disolvieron en ACN a la temperatura ambiente del laboratorio. Se añadieron cantidades apropiadas de los ácidos disueltos en los correspondientes disolventes a las muestras según una relación molar de 1:1 (o 1:2). Adicionalmente, se prepararon lechadas del ejemplo 80 y del ácido sólido (ácido p-toluenosulfónico) (y en el caso del ejemplo 80 también se disolvió) en ACN individualmente por agitación durante 24 horas, para usarlas como controles por DRXP.

Los sólidos que precipitaron inmediatamente después de añadir los ácidos se aislaron por centrifugación y se secaron en una vitrina de gases de laboratorio. Las muestras que no dieron precipitado inmediatamente se agitaron a temperatura ambiente durante 24 horas. Después de agitar durante 24 horas, los sólidos precipitados de la disolución se aislaron por centrifugación y se secaron en una vitrina de gases de laboratorio. Las muestras de las que no se obtuvo sólido después de agitar durante 24 horas, se evaporaron con nitrógeno para obtener los sólidos.

Caracterización en estado sólido de los sólidos obtenidos en la selección de contraiones

Los sólidos se observaron en el microscopio de luz polarizada (MLP) para confirmar la presencia de cristales. Los cristales se secaron en una vitrina de gases de laboratorio durante la noche y a continuación se caracterizaron por DRXP. Con el fin de confirmar que los sólidos formados son sales verdaderas en lugar de diferentes polimorfos de la base libre, los sólidos formados se compararon con el control API (tabla 2, figura 11).

En función de los resultados de MLP y DRXP (tabla 2 y figura 11), no se detectó transformación de forma para el control API (base libre del ejemplo 80). Las muestras obtenidas en HCl y CH₃SO₃H mostraron diferentes patrones de DRXP que la base libre original lo que indicó que podrían formar las sales cristalinas potenciales. Las dos sales cristalinas potenciales se caracterizaron además para entender sus propiedades fisicoquímicas. Las muestras obtenidas en H₂SO₄ con dos relaciones (1:1 y 2:1) y en ácido p-toluenosulfónico presentaron forma amorfa).

Para confirmar y obtener las propiedades fisicoquímicas de todas las sales cristalinas potenciales, se realizaron caracterizaciones adicionales (CBD, ATG, RMN/ELSD, etc.) para el candidato hidrocloreuro y el candidato mesilato (tabla 2 y figuras 11-14).

Para el candidato hidrocloreuro, la CBD del candidato hidrocloreuro presenta un pico endotérmico típico a 164,0°C (figura 12). El perfil de ATG-MS mostró una pérdida de peso de ~ 6,5% de 118,4°C a 196,4°C (figura 16), que probablemente fue producido por el agua. El candidato hidrocloreuro se podría clasificar como ligeramente higroscópico (ganancia de peso de 1,59% de 0 a 80% HR) según el resultado de SDV (figura 17). No se observa transformación de forma después del análisis por SDV (figura 13). La relación molar entre el ion cloruro y la base libre del candidato hidrocloreuro es 0,98:1 basándose en los resultados de ELSD (tabla 2).

Para el candidato mesilato el perfil de ATG mostró una pérdida de peso de ~ 1,7% de 91,5°C a 193,1°C y de 3,8% de 93,1 a 216,6°C (figura 18). El candidato mesilato se descompuso a ~190°C y no se observó un pico de fusión evidente por CBD. El candidato mesilato se podría clasificar como higroscópico (ganancia de peso de 2,47% de 0 a 80% de HR) según los resultados de SDV (figura 19). No se observa cambio de forma después del ensayo por DBS (figure 15).

Tabla 2: Resultados del experimento de las sales del ejemplo 80

Nº	Ácidos	Patrón de DRXP	CBD	Sólido	ATG (pérdida de peso, %)	Adsorción por SDV (%)	Relación molar (ion:base libre)
			1 ^{er} pico (°C)/ΔH (J/g)				
1	Base libre	I	178,2/89,36 (pf ¹)	-	0,03 (171,5 - 182,9°C)	0,16	-
2	CH ₃ SO ₃ H (1:1)	II	No se observa pico de fusión	Amarillo claro	1,67 (91,5 - 193,1°C) 3,84 (193,1-216,6°C)	2,47	1:1
3	HCl (1:1)	III	164,0/211,2 (pf ¹)	Blanco	6,48 (118,4 - 196,4°C)	1,59	0,98:1
4	H ₂ SO ₄ (1:1)	Amorfo	-	Blanco	-	-	-
5	H ₂ SO ₄ (2:1)	Amorfo	-	Amarillo	-	-	-
6	Ácido p-toluenosulfónico (1:1)	Amorfo	-	Amarillo claro	-	-	-

*1: pf significa que la forma mostraba un punto de fusión evidente

Parámetros instrumentales

Difractómetro de rayos X en polvo (DRXP)

- 5 Las muestras analizaron en un DRXP (D8 Advance, Bruker) usando el siguiente método: Tubo: Cu: K- Alfa ($\lambda = 1,54179\text{Å}$). Generador: Voltaje: 40 kV; Corriente: 40 mA. Alcance de escaneo: 4 a 40 grados; velocidad de rotación de la muestra: 15 rpm. Velocidad de escaneo: 10 grados/min.

Métodos de calorimetría de barrido diferencial (CBD)

El método de CBD (Q2000,TA) usó las siguientes condiciones: calor de 25°C a 250°C (300°C) a 10°C/min

Análisis térmico gravimétrico (ATG)

- 10 El método de ATG (Q5000IR, TA) usó las siguientes condiciones: calor de TA a 320°C a 10°C/min.

Microscopía de Luz Polarizada (MLP)

El método de microscopía de luz polarizada usó el siguiente equipo: Nikon LV100POL equipado con una CCD de 5 megapíxeles; lente física: 20X/50X.

Sorción dinámica de vapor (SDV)

- 15 Se transfieren aproximadamente 10 mg de muestra en un dispositivo de SDV (DVS Advantage-1, SMS) y se registró el cambio de peso con respecto a la humedad atmosférica a 25°C. Se usaron los siguientes parámetros: equilibrio: dm/dt: 0,01%/minuto (10 minutos) y máximo 180 minutos). Secado: 0% de HR durante 120 min; etapa de medida de HR (%): 10%; alcance de la medida de la HR (%): 0 - 90 - 0%.

Tabla 4: Criterios para la evaluación higroscópica

Clasificación de higroscopividad	Criterio de sorción de agua*
Delicuescente	Se absorbe suficiente agua para formar un
Muy higroscópico	$\Delta A\% \geq 15\%$
Higroscópico	$15\% > \Delta A\% \geq 2\%$
Ligeramente higroscópico	$2\% > \Delta A\% \geq 0,2\%$

Clasificación de higroscopicidad	Criterio de sorción de agua*
No higroscópico	$\Delta A\% < 0,2\%$
*A 25 ± 1°C y 80 ± 2% de HR (Farmacopea Europea 6.0)	

Análisis

Análisis farmacocinéticos

Los estudios farmacocinéticos se realizaron en ratones desnudos CD-1 hembras. Se administraron PO bien 10 o bien 50 mg/kg de cada artículo de ensayo, QD en disolución o suspensión acuosa de metilcelulosa al 0,5%. El compuesto 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol, base libre, se denominó Grupo A; la sal del 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol con ácido trifluoroacético se denominó Grupo B; y la sal de mesilato del 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol se denominó Grupo C. Las concentraciones en plasma se analizaron usando un método por CL/EM y se calcularon los parámetros farmacocinéticos usando un método no compartimental. Los resultados se dan a continuación en las tablas siguientes (donde se indica DLC el valor estaba por debajo del límite de cuantificación, DE es la desviación interna, y CV% es el coeficiente de variación) y en la figura 10. En los ratones CD-1, las concentraciones en plasma del 2,2,2-trifluoroacetato de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol y el metanosulfonato de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol y la sal de besilato de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol y el hidrocloreuro de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol fueron significativamente mayores que las de la base libre, 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol. Se espera que otros compuestos de las fórmulas descritas en la presente memoria tendrían propiedades farmacocinéticas ventajosas.

Tabla 5

Concentración en plasma en ratones desnudos CD-1							
Grupo de formulación	ID de la muestra	Momento temporal (h)	Conc. calc. (ng/mL)	Conc. calc. (nM)	Media (nM)	DE	CV (%)
A	1	2	160,4	285,4	561,2	179,6	32,0
A	2	2	369,5	657,3			
A	3	2	428,2	761,7			
A	4	2	332,7	591,7			
A	5	2	286,7	510,0			
B	6	2	636,4	1.131,9	834,8	186,9	22,4
B	7	2	420,5	748,0			
B	8	2	446,2	793,6			
B	9	2	355,4	632,1			
B	10	2	488,1	868,2			
C	11	2	1.504,5	2.676,0	2249,9	511,6	22,7
C	12	2	819,5	1.457,7			
C	13	2	1.532,2	2.725,3			
C	14	2	1.264,1	2.248,5			
C	15	2	1.204,2	2.141,9			
A	1	24	555,0	987,2	414,3	325,2	78,5

ES 2 726 648 T3

A	2	24	172,7	307,2			
A	3	24	192,7	342,7			
A	4	24	131,2	233,3			
A	5	24	113,1	201,3			
B	6	24	802,0	1.426,5	776,4	487,5	62,8
B	7	24	124,1	220,7			
B	8	24	627,5	1.116,1			
B	9	24	275,6	490,3			
B	10	24	353,2	628,2			
C	1	8 h	1.636,8	2.911,4	N/A	N/A	N/A
C	3	6 h	1.659,5	2.951,8			
C	12	< 24	826,3	1.469,8			

Tabla 6

Grupo 1, datos de concentración en plasma-tiempo individuales y media de la BASE LIBRE del 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol, después de una dosis PO de 10 mg/kg en ratones desnudos CD-1 hembras alimentados

Tiempo de muestreo (h)	Concentración individual (µM)			Media (µM)	DE	CV (%)
0	DLC	DLC	DLC	DLC	NA	NA
0,083	0,02403	0,0121	0,0181	0,0181	0,00599	33,1
0,25	0,0865	0,0853	0,0795	0,0837	0,00375	4,48
0,5	0,230	0,419	0,218	0,289	0,113	39,0
1	0,477	0,542	0,531	0,516	0,0346	6,70
2	0,670	0,490	0,666	0,609	0,103	16,9
4	0,596	0,713	0,499	0,603	0,107	17,8
8	0,624	0,478	0,599	0,567	0,0784	13,8
24	0,0991	0,0697	0,0974	0,0888	0,0165	18,6
Parámetros farmacocinéticos				Unidad	Valor estimado	
T _{max}				h	2,00	
C _{max}				µM	0,609	
t _{1/2} terminal				h	6,83	

ABC _{ult}	h, * μ M	9,61
ABC _{INF}	h, * μ M	10,5

Tabla 7

Grupo 2, datos de concentración en plasma-tiempo individuales y media de la BASE LIBRE del 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol, después de una dosis PO de 10 mg/kg en ratones desnudos CD1 hembras en ayunas						
Tiempo de muestreo (h)	Concentración individual (μ M)			Media (μ M)	DE	CV (%)
0	DLC	DLC	DLC	DLC	NA	NA
0,083	0,03472	0,0272	0,0248	0,0289	0,00516	17,9
0,25	0,216	0,315	0,309	0,280	0,0556	19,8
0,5	0,462	0,357	0,501	0,440	0,0741	16,9
1	0,780	0,542	0,328	0,550	0,226	41,1
2	1,03	0,761	1,09	0,959	0,174	18,1
4	0,646	0,608	0,704	0,652	0,0488	7,47
8	0,864	0,460	0,558	0,627	0,211	33,6
24	0,324	0,155	0,199	0,226	0,088	38,7
Parámetros farmacocinéticos				Unidad	Valor estimado	
T _{max}				h	2,00	
C _{max}				μ M	0,959	
t _{1/2} terminal				h	12,4	
ABC _{ult}				h, * μ M	12,1	
ABC _{INF}				h, * μ M	16,2	

Tabla 8

Grupo 3, datos de concentración en plasma-tiempo individuales y media de la SAL DE MESILATO de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol después de una dosis PO de 10 mg/kg en ratones desnudos CD1 hembras						
Tiempo de muestreo (h)	Concentración individual (μ M)			Media (μ M)	DE	CV (%)
0	DLC	DLC	DLC	DLC	NA	NA
0,083	0,0257	0,0222	0,0419	0,0299	0,0105	35,1
0,25	0,359	0,755	0,619	0,578	0,201	34,8

0,5	0,624	1,34	1,10	1,02	0,365	35,7
1	0,955	1,09	1,34	1,13	0,193	17,1
2	1,48	2,07	2,28	1,94	0,415	21,3
4	1,10	1,10	1,32	1,17	0,130	11,1
8	0,788	0,784	1,23	0,934	0,256	27,4
24	0,396	0,287	0,349	0,344	0,0544	15,8
Parámetros farmacocinéticos			Unidad	Valor estimado		
T _{max}			h	2,00		
C _{max}			μM	1,94		
t _{1/2} terminal			h	11,2		
ABC _{ult}			h, *μM	19,9		
ABC _{INF}			h, *μM	25,5		

Tabla 9

Grupo 4, datos de concentración en plasma-tiempo individuales y media de la SAL DE BESILATO del 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol después de una dosis PO de 10 mg/kg en ratones desnudos CD1 hembras						
Tiempo de muestreo (h)	Concentración individual (μM)			Media (μM)	DE	CV (%)
0	DLC	DLC	DLC	DLC	NA	NA
0,083	0,00724	0,00741	0,00527	0,00664	0,00119	17,9
0,25	0,104	0,159	0,147	0,137	0,0292	21,4
0,5	0,877	0,849	0,660	0,795	0,118	14,8
1	0,591	0,849	0,683	0,708	0,131	18,5
2	0,599	0,947	0,871	0,805	0,183	22,7
4	1,02	1,03	1,09	1,05	0,0397	3,79
8	0,436	0,586	0,522	0,515	0,0749	14,6
24	0,222	0,185	0,245	0,217	0,0306	14,1
Parámetros farmacocinéticos			Unidad	Valor estimado		
T _{max}			h	4,00		
C _{max}			μM	1,05		
t _{1/2} terminal			h	9,69		
ABC _{ult}			h, *μM	12,1		
ABC _{INF}			h, *μM	15,1		

Tabla 10

Grupo 5, datos de concentración en plasma-tiempo individuales y media de la SAL DE HIDROCLORURO del 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonyl)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol después de una dosis PO de 10 mg/kg en ratones desnudos CD1 hembras						
Tiempo de muestreo (h)	Concentración individual (μM)			Media (μM)	DE	CV (%)
0	DLC	DLC	DLC	DLC	NA	NA
0,083	0,821	0,242	0,258	0,440	0,330	74,9
0,25	4,76	1,43	3,25	3,15	1,66	52,9
0,5	5,95	4,07	2,62	4,21	1,67	39,7
1	6,65	3,44	5,87	5,32	1,67	31,4
2	5,88	1,72	3,02	3,54	2,13	60,1
4	4,30	4,06	2,74	3,70	0,839	22,7
8	2,15	4,03	1,67	2,61	1,25	47,7
24	0,553	0,541	0,503	0,532	0,0257	4,83
Parámetros farmacocinéticos				Unidad	Valor estimado	
T_{max}				h	1,00	
C_{max}				μM	5,32	
$t_{1/2}$ terminal				h	7,09	
ABC_{ult}				h, μM	53,1	
ABC_{INF}				h, μM	58,5	

Ensayo celular de gen reportero para las determinaciones de la CI_{50}

- 5 Se mantuvieron de forma rutinaria células 293T-HRE-GFP-luc en medio DMEM (versión con elevado contenido de glucosa, con GlutaMAX y HEPES, Gibco, N° de catálogo #10564) suplementado con suero bovino fetal al 10% y 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de puromicina (Invitrogen, N° de catálogo #A11138-03) usando un incubador humidificado (condiciones normóxicas que consisten en 37°C, CO_2 al 5% y O_2 ambiente).
- 10 Como preparación del ensayo del gen reportero, se recolectaron las células y se volvieron a poner en suspensión en medio DMEM (versión con elevado contenido de glucosa, con GlutaMAX y HEPES) suplementado con suero bovino fetal al 10%. Las células se inocularon en placas de cultivo blancas de 384 pocillos Culturplate (Perkin Elmer, N° de catálogo #6007680) con una densidad de 12.000 células/pocillo en un volumen de 30 μL . Las microplacas se incubaron durante la noche (aproximadamente 17-19 horas) a 37°C con CO_2 al 5% y O_2 ambiente. Se prepararon disoluciones madre de los compuestos de ensayo en DMSO (Sigma, N° de Catálogo #D2650) y se diluyeron en serie a 1:3 usando
- 15 DMSO. Los compuestos se diluyeron adicionalmente (1:50) con el medio de cultivo y se añadieron 10 μL por pocillo de la placa de cultivo Culturplate. Después de 30 minutos de incubación en condiciones normóxicas, las placas se incubaron en hipoxia durante 6 horas. (37°C, CO_2 al 5% y O_2 al 1%). A continuación se añadió Steadylite Plus (Perkin Elmer, N° de catálogo #6016751) (40 $\mu\text{L}/\text{pocillo}$), las placas se mezclaron en un agitador orbital a temperatura ambiente en la oscuridad durante 15 minutos, y se midió la luminiscencia usando un lector de placas Envision (Perkin Elmer).
- 20 Los valores de CI_{50} se calcularon usando un ajuste de curva logarítmico de cuatro parámetros. Los resultados se muestran a continuación en la tabla 11; ND indica que no hay datos.

Tabla 11

Ejemplo N°	Clasificación A = <100 nM B = 100-1.000 nM C = 1-10 µM
80	A

Análisis de linfoma difuso de células B (DLBCL)

5 Se pusieron en placas igual número de células TMD8 y se trataron con distintas concentraciones del compuesto del ejemplo 80 durante 7 días. Se determinó el porcentaje de células viables usando reactivos Guava ViaCount (EMD Millipore N° de catálogo #4000-0040) que contenían colorantes patentados que permiten la determinación del número de células vivas y muertas en una muestra (figura 1). Las células TMD8 responden de forma robusta al compuesto del ejemplo 80, indicando la efectividad del compuesto como agente antitumoral en DLBCL.

Leucemia mieloide aguda

10 La línea celular OCI-AML3 se trató con diferentes concentraciones del compuesto durante 2 días y se determinó el porcentaje de células viables normalizado con respecto a las células de control tratadas con DMSO (figura 6). Las células OCI-AML3 que expresan constitutivamente la luciferasa se inyectaron en la cola de ratones desnudos NSG. 17 días después de la inyección de las células, se inyectó luciferina a los animales y se midió la señal de luciferasa usando un sistema de imagen IVIS para determinar la carga tumoral y para la aleatorización de los sujetos en grupos de estudio. En el día 18, los animales comenzaron a recibir dosis orales diarias del vehículo o 10 mpk del compuesto del ejemplo 80 que continuó durante el estudio. En el día 28, se realizó el análisis por imagen de nuevo para determinar la carga tumoral (figura 7). Los animales que experimentaron el tratamiento de células tumorales con el compuesto del ejemplo 80 aumentaron significativamente su supervivencia con respecto a los animales tratados con vehículo (figura 8).

Ensayo celular de neuroblastoma y glioblastoma y modelo de trasplante heterólogo

20 *Ensayos celulares:*

En líneas celulares NB-1, Gli56 y D423 se eliminaron el ENO-1 (Gli56 y D423) o el PGD, lo que hace que tengan capacidad glicolítica reducida (Muller, F. *et al.*, *Nature*, 2012, 488, 337-42). Cuando estas líneas celulares se trataron con varias concentraciones del compuesto del ejemplo 80, los números de células se redujeron de forma significativa, siendo la muerte celular fácilmente aparente en NB-1 y Gli56 (figuras 2-4).

25 *Modelo de trasplante heterólogo:*

Para establecer la actividad y proporcionar prueba *in vivo* del concepto, se implantaron células NB-1 en ratones desnudos CD-1 y se trataron con 40 mpk del compuesto del ejemplo 80 PO o vehículo diariamente cuando los tumores alcanzaron 400-500 mm³. El tamaño del tumor se midió 3 veces por semana usando medidas con calibre (figura 5).

Modelos en ratón de trasplante heterólogo *in vivo* para la inhibición del crecimiento tumoral

30 Se han evaluado *in vivo* los compuestos mostrados en la presente memoria y han mostrado que inhiben el crecimiento de injertos heterólogos de cáncer humano en ratones desnudos.

Cáncer de pulmón de células no pequeñas:

35 Se implantaron subcutáneamente células H460 en ratones desnudos CD-1 y se trataron con 150 mpk qdx14 PO de un compuesto descrito en la presente memoria suministrado por alimentación oral forzada durante 14 días. Los animales se aleatorizaron en grupos de estudio y se inició el estudio cuando el volumen tumoral era de 400 mm³. Durante el tratamiento, el volumen tumoral se midió tres veces por semana para determinar el crecimiento tumoral a lo largo del estudio. En el día 15, 3 horas antes extirparlos, se inyectó hypoxyprome (Hypoxyprome, Inc. N° de catálogo # HP3) a los ratones. Se tiñeron las secciones tumorales (áreas oscuras) para observar el nivel de hipoxia usando un anticuerpo anti-hypoxyprome y métodos IHC convencionales. Los mismos tumores se tiñeron para observar la expresión de la anhidrasa carbónica IX (CA9) regulada por HIF usando métodos convencionales de IHC. El tratamiento de los ratones con una base libre de un compuesto descrito en la presente memoria ha demostrado que inhibe el crecimiento de los tumores heterólogos de H460 a lo largo del estudio, estableciendo la actividad antitumoral de los compuestos como los descritos en la presente memoria. La interacción con la diana, medida por la eliminación de la hipoxia y la expresión de la proteína CA9 en el tumor, se obtuvo estableciendo que, para el nivel de actividad

antitumoral, el compuesto está inhibiendo la actividad de la vía del HIF. Se espera que los compuestos descritos en la presente memoria tendrán una eficacia similar y, en algunos casos, serán más eficaces.

Cáncer de cabeza y de cuello:

5 En un ejemplo de un estudio *in vivo*, células HN5 de cabeza y cuello se inyectaron intramuscularmente a ratones desnudos CD-1. Cuando los tumores alcanzaron 8,5 mm de diámetro, los animales se unieron al estudio y recibieron bien vehículo o bien el compuesto de ensayo con o sin una dosis de 4 Gy 6 horas después del compuesto de ensayo en los días 1-5 del estudio. El tamaño del tumor se midió cada dos días para determinar la tasa de crecimiento.

A continuación se dan ejemplos adicionales de modelos de trasplante heterólogo para el cáncer glioblastoma.

Cáncer glioblastoma

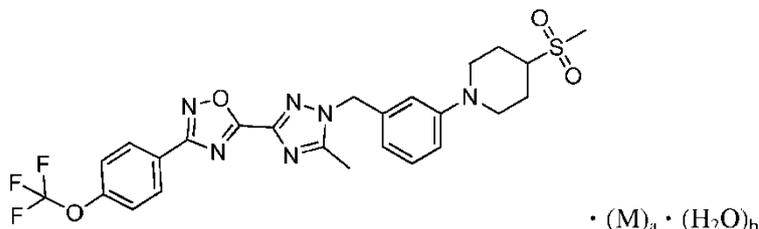
10 En un ejemplo de un protocolo típico, se pueden obtener ratones desnudos nu/nu arrítmicos hembras, de 5 a 6 semanas de edad (18-22 g), por ejemplo de Harland Sprague-Dawley, Inc. Los ratones desnudos se inocularon con células tumorales. U251, U87-EGFRviii u otras células de cáncer humano, a una concentración de aproximadamente $1-5 \times 10^6$ en 0,15 mL de disolución mezclado con matrigel y medio DMEM se inyectaron subcutáneamente en el flanco derecho de cada ratón. Cuando el volumen tumoral alcanzó aproximadamente 200 ó 600 mm³, los animales se
15 asignaron aleatoriamente a tres grupos (o más, dependiendo del número de niveles de dosis del compuesto que se debe evaluar) y se inició el tratamiento con el artículo de ensayo (por ejemplo, a 5 mg/kg/día o 10 mg/kg/día) suministrado por alimentación oral forzada durante hasta 21 días. Los animales del grupo de control recibieron el vehículo sólo en idénticas condiciones. Los volúmenes tumorales se midieron con un calibre digital y se calcularon usando la fórmula $(L \times W \times H) \times 0,5236$. Se espera observar diferencias significativas en comparación con el grupo de
20 control ($P < 0,05$, usando ANOVA). Se monitorizó el peso de los animales a lo largo del experimento. Se espera no observar diferencias significativas entre los grupos de control y tratados, lo que indica adicionalmente que el artículo de ensayo no es tóxico para los ratones desnudos portadores de tumor a las dosis utilizadas para inhibir el crecimiento tumoral.

25 Los protocolos anteriores son versátiles y pueden ser modificados para sustituir virtualmente cualquier tipo de línea celular de cáncer humano. Los ejemplos incluyen las líneas celulares de cancer de mama AG11132A, MCF-7 y T47-D; líneas celulares HCC-1428 y ZR-75 de cáncer de mama positivas para los receptores de estrógeno, progesterona y HER-2/neu; líneas celulares MDA-231 y BT20 de cáncer de mama negativas para los receptores de estrógenos, progesterona y HER-2/neu; líneas celulares de cáncer de próstata LNCaP, PC-3 y DU145; líneas celulares de cáncer de colon DLD-1 y LoVo; líneas celulares de cáncer de ovario OVCAR-3 y SK-OV-3; líneas celulares de cáncer de pulmón H69AR, NCI-H23 y A549; y líneas celulares de cáncer de páncreas Capan-1 y BxPC-3. Adicionalmente, el
30 protocolo se puede alterar para analizar la prevención del desarrollo tumoral mediante el pretratamiento con el compuesto de ensayo. Se pueden ensayar combinaciones de compuestos y programas de dosificación modificados para suministrar los compuestos por otras vías, es decir por alimentación oral forzada o para omitir días de tratamiento para reducir cualquier señal de toxicidad. Los expertos en la técnica reconocerán y aplicarán de forma apropiada la
35 cantidad de variaciones disponibles.

La descripción detallada descrita anteriormente se proporciona para ayudar a los expertos en la técnica en la práctica de la presente divulgación. Sin embargo, la divulgación descrita y reivindicada en la presente memoria no debe ser limitada en su alcance por los modos de realización específicos descritos en la presente memoria, ya que estos modos de realización pretenden ser ilustrativos de diversos aspectos de la divulgación. Se pretende que cualquier modo de
40 realización equivalente esté dentro del alcance de esta divulgación. De hecho, varias modificaciones de la divulgación, además de las mostradas y descritas en la presente memoria, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior, sin salir del espíritu ni del alcance del presente descubrimiento de la invención.

REIVINDICACIONES

1.- Un compuesto de fórmula estructural V:



v

5 en la que M se elige entre el grupo que consiste en ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido 2,2-dicloroacético, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido acético, ácido aspártico, ácido benzenosulfónico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido di(terc-butil)naftalenosulfónico, ácido dodecilsulfónico, ácido etanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido glutámico, ácido glicerofosfórico, glicina, ácido hidrobórico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido metanosulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido nítrico, ácido oxálico, ácido fosfórico, ácido p-toluenosulfónico, ácido pirúvico, sacarina, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y ácido tiocianico;

10

a un número fraccional o entero entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3,5, inclusive; y

b es un número fraccional o entero entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5, inclusive.

15 **2.-** El compuesto según la reivindicación 1, en el que M se elige entre el grupo que consiste en ácido clorhídrico, ácido di(terc-butil)naftalenosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido ciclámico, ácido p-toluenosulfónico, ácido tiocianico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido dodecilsulfónico, ácido naftaleno-2-sulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido oxálico, sacarina, 2,2-dicloroacético, ácido glicerofosfórico, ácido fosfórico, ácido (+)-canfor-10-sulfónico, ácido sulfúrico, ácido maleico y ácido pirúvico; a es un número fraccional o entero entre aproximadamente 0,5 y aproximadamente 3,5 inclusive; y b es un número fraccional o entero entre aproximadamente 0 y aproximadamente 5 inclusive.

20

3.- El compuesto según la reivindicación 2, en el que M se elige entre el ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido p-toluenosulfónico, ácido nítrico, ácido metanosulfónico, ácido benzenosulfónico, ácido oxálico y ácido maleico.

4.- El compuesto según la reivindicación 3, en el que M se elige entre ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico y ácido benzenosulfónico.

25 **5.-** El compuesto según la reivindicación 2, en el que:

a es un número entre 1 y 2 inclusive; y

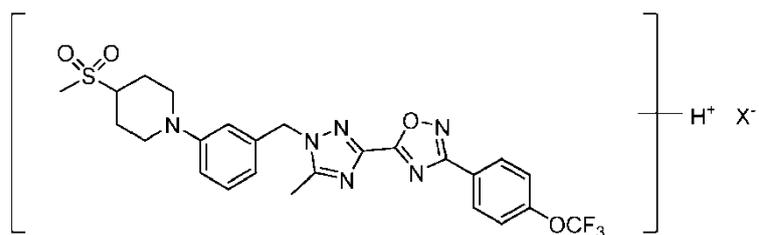
b es un número entre 0 y aproximadamente 2 inclusive.

6.- El compuesto según la reivindicación 2, en el que a es igual a 1 y M es ácido clorhídrico.

7.- El compuesto según la reivindicación 2, en el que a es igual a 1 y M es ácido benzenosulfónico.

30 **8.-** El compuesto según la reivindicación 2, en el que a es igual a 1 y M es ácido metanosulfónico.

9.- El compuesto según la reivindicación 1, en el que el compuesto es un compuesto de fórmula VI:



VI

en la que X se elige entre cloruro, di(terc-butil)naftalenosulfonato de, etanosulfonato, 2-hidroxietanosulfonato, ciclamato, tosilato, tiocianato, nitrato, mesilato, dodecilsulfonato, naftaleno-2-sulfonato, besilato, oxalato, sacarato, 2,2-dicloroacetato, glicerofosforato, fosforato, (+)-canfor-10-sulfonato, maleato, sulfato y piruvato.

5 **10.-** El compuesto según la reivindicación 9, en el que X se elige entre cloruro, sulfato, tosilato, nitrato, mesilato, besilato y maleato.

11.- El compuesto según la reivindicación 9, en el que X se elige entre cloruro, mesilato y besilato.

12.- El compuesto según la reivindicación 9, elegido entre el grupo que consiste en:

hidrocloruro de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol;

10 metanosulfonato de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol; y

bencenosulfonato de 5-(5-metil-1-(3-(4-(metilsulfonil)piperidin-1-il)encil)-1H-1,2,4-triazol-3-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)-1,2,4-oxadiazol.

15 **13.-** Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

14.- Un compuesto según la reivindicación 1 para usarlo en el tratamiento del cáncer.

15.- Un compuesto según la reivindicación 1, para usarlo para obtener un efecto en un paciente, donde el efecto se elige entre el grupo que consiste en prevenir o reducir la resistencia a la radioterapia y la quimioterapia, prevenir o reducir la invasión tumoral y la metástasis tumoral y prevenir o reducir la angiogénesis.

20