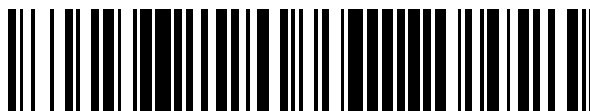


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 759 347**

51 Int. Cl.:

C07D 417/02 (2006.01)

C07D 209/34 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2008 E 16156340 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3037419**

54 Título: **Composiciones de inhibidores de quinasas y su uso para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades relacionadas con las quinasas**

30 Prioridad:

06.09.2007 US 970410 P

13.12.2007 US 13389 P

20.06.2008 US 74295 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.05.2020

73 Titular/es:

BOSTON BIOMEDICAL, INC. (100.0%)

640 Memorial Drive

Cambridge, MA 02139, US

72 Inventor/es:

LI, CHIANG, JIA;

LIU, JI-FENG;

LI, YOUZHI;

LI, WEI y

ROGOFF, HENRY

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 759 347 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

Composiciones de inhibidores de quinasas y su uso para el tratamiento del cáncer y otras enfermedades relacionadas con las quinasas.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a la composición y a los métodos de uso de novedosas indolin-2-onas sustituidas con tiazol como inhibidores de las células madre cancerosas, así como a la quinasa de la ruta de células madre cancerosas (Cancer Stem Cell Pathway Kinase - CSCPK) y otras quinasas relacionadas; a composiciones farmacéuticas que contienen tales compuestos; y a métodos de uso de tales compuestos en el tratamiento de un trastorno relacionado con la proteína quinasa en un mamífero; y a los procesos de fabricación de tales compuestos e intermedios de los mismos.

Antecedentes de la invención

A pesar de décadas de esfuerzos en las terapias contra el cáncer, el cáncer sigue siendo una gran carga de salud pública. La cirugía y la radioterapia son bastante exitosas en el tratamiento de tumores primarios. Sin embargo, una vez que el cáncer se ha diseminado a sitios distantes, a menudo se requiere quimioterapia para tratar la enfermedad. 15 Los agentes citotóxicos han jugado un papel crítico en la terapia moderna contra el cáncer. Sin embargo, usualmente inducen una toxicidad sustancial en los tejidos normales. El principio para el tratamiento del cáncer ha cambiado. Los fármacos citotóxicos están perdiendo su dominio en el mundo de la quimioterapia y se están desarrollando terapias direccionadas con el objetivo de direccionarse más específicamente a las células cancerosas. Las terapias direccionadas contra el cáncer son una clase relativamente nueva de agentes con selectividad para objetivos implicados en el crecimiento tumoral. Han demostrado una eficacia impresionante con mucha menos toxicidad que los agentes citotóxicos.

Las proteínas quinasas son una familia de enzimas que regulan una amplia variedad de procesos celulares, incluidos el crecimiento celular, la proliferación celular, la diferenciación celular y el metabolismo. Las proteínas quinasas comunican señales de crecimiento celular a través de la modificación química secuencial de los asociados de la ruta. 25 Por lo tanto, la inhibición farmacológica de cualquier quinasa en una cascada de transducción de señal dada teóricamente bloquearía la comunicación a lo largo de toda la ruta. Además, se sabe que las proteínas quinasas desempeñan un papel en los estados de enfermedad y trastornos, por ejemplo, la mutación y/o sobreexpresión de la mutación de la quinasa se caracterizan con frecuencia en cánceres, dando como resultado una actividad hiperactivada que a menudo se correlaciona con un crecimiento celular descontrolado. Por esa razón, las proteínas quinasas representan objetivos potenciales para la inhibición terapéutica. [1] Las células madre cancerosas (CSC) es una subpoblación de células dentro de una variedad de tipos de tumores con un potencial tumorigénico que es carente en el resto de las células dentro de estos tumores. Existe una creciente evidencia de que tales células existen en casi todos los tipos de tumores. Las CSC dan lugar a las células diferenciadas que forman la mayor parte de la masa tumoral y caracterizan fenotípicamente la enfermedad. Se ha demostrado que las células madre cancerosas son 35 fundamentalmente responsables de la carcinogénesis, la metástasis del cáncer y la recurrencia del cáncer. En muchos tumores, CSC y su progenie diferenciada parecen tener características biológicas marcadamente diferentes. Las terapias convencionales que se dirigen a las células tumorales maduras pueden conducir a una mejoría clínica, pero es poco probable que sean curativas a menos que las CSC también estén direccionadas. Los objetivos relevantes únicos para las células madre de cáncer raras pueden perderse si la actividad clínica se juzga únicamente por criterios que reflejan los efectos del tratamiento en la mayor parte del cáncer.

Recientemente los inventores han demostrado que los compuestos de esta invención inhiben las quinasas y matan las células madre cancerosas, lo que demuestra que las quinasas son objetivos importantes para matar o inhibir las células madre cancerosas. Estas quinasas importantes para las CSC se denominan colectivamente CSCPK a continuación. Los resultados proporcionan un método para direccionar las células madre del cáncer con inhibidores de CSCPK. 45

PDGFR α es un receptor de tirosina quinasa (RTK) que se activa después de unirse a su ligando, PDGF, que contribuye a la proliferación celular, la angiogénesis y la apoptosis. Pertenece a la familia de receptores de tirosina quinasa de clase III y están relacionados con el receptor CFS-1/c-fms y la familia de protooncogenes del factor de crecimiento de células madre/c-kit. La ruta PDGFR α es activa en el desarrollo fetal temprano y se reactiva en muchos tipos de cáncer, tales como cáncer hepatocelular (HCC), cáncer de cabeza y cuello, tumores cerebrales, tumores gastrointestinales, 50 cáncer de piel, cáncer de próstata, cáncer de ovario, cáncer de mama, sarcoma y leucemia [2-15]. Además, recientemente se ha demostrado que la activación de PDGFR α desempeña un papel clave en la metástasis ósea del cáncer de próstata [16, 17]. Adicionalmente, la ruta PDGFR α -p70S6K ha demostrado ser esencial para la angiogénesis in vivo [18]. El direccionamiento específico de PDGFR α usando anticuerpos monoclonales ha demostrado que conduce a una reducción significativa en la proliferación y supervivencia de las células tumorales, mientras que es un tratamiento relativamente no tóxico [11]. Por lo tanto, PDGFR α representa un objetivo para desarrollar quimioterapia direccionada contra un amplio espectro de cánceres con menos toxicidad.

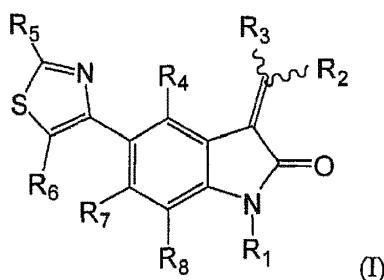
Además del cáncer, se ha demostrado que los reordenamientos cromosómicos activan PDGFR α por fusión a FIP1L1, causando síndrome hipereosinofílico idiopático [5]. Además, la activación de PDGFR α por los polimorfismos del promotor se ha relacionado con defectos del tubo neural, incluida la espina bífida, que se ha verificado mediante el modelo mutante de ratón [19]. La activación de PDGFR α también se ha relacionado con la fibrosis [20-23]. Por esa razón, PDGFR α representa un objetivo potencial para la terapia antifibrótica.

El documento WO 01/60814 se refiere a compuestos de 2-indolinona sustituidos con pirrol y sus sales farmacéuticamente aceptables que modulan la actividad de las proteínas quinasas y se sugiere que son útiles en la prevención y el tratamiento de trastornos celulares relacionados con la proteína quinasa tales como el cáncer.

Resumen

La presente invención se limita al asunto objeto definido en las reivindicaciones, que incluye:

Un compuesto de fórmula (I),

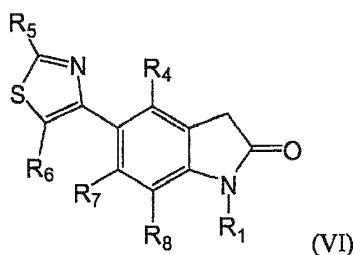


o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente: R₁ es hidrógeno; R₂ es heterociclo o heterociclo sustituido; R₃ es hidrógeno; R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno; R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido; R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido.

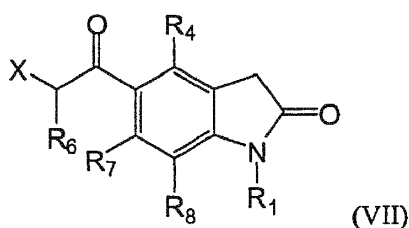
Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe anteriormente y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde el excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable es una mezcla de solución o mezcla de suspensión que comprende, en peso, aproximadamente 12.5% de DMA, aproximadamente 52.5% de PEG400 y aproximadamente 35% de 20% de vitamina E.

La composición farmacéutica descrita anteriormente para uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero o para tratar un trastorno relacionado con la proteína quinasa en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica, opcionalmente en donde la composición farmacéutica inhibe las CSCPK.

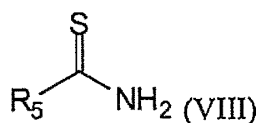
Un proceso para preparar un compuesto de fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde: R₁ es hidrógeno; R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno; R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido; R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido, que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII,

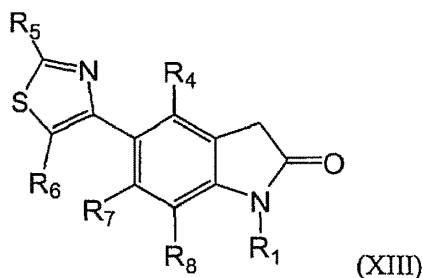


en donde R₁, R₄, R₇, y R₈ se definen como aquí anteriormente, y X es un grupo saliente seleccionado de Cl, Br, I, y -OSO₂R, en el que R es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido, con un compuesto de fórmula VIII,



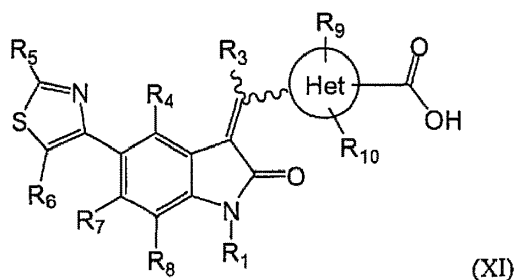
en donde R₅ se define como aquí anteriormente, para proporcionar el compuesto de fórmula VI.

5 Un compuesto de fórmula XIII,



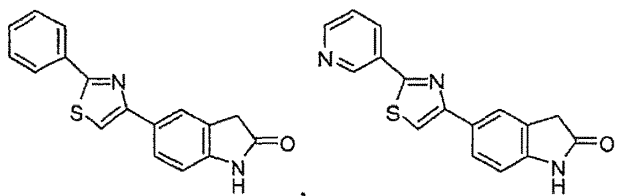
o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen el siguiente significado y, para cada aparición, se seleccionan independientemente: R₁ es hidrógeno; R₄, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno; R₅ es heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido; R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido.

Un compuesto de fórmula XI,



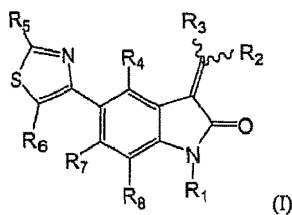
o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen el siguiente significado y, para cada aparición, se seleccionan independientemente: Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S; R₁ es hidrógeno; R₃ es hidrógeno; R₄, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno; R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido; R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido; R₉ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido; R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido.

Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,



(I)

o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

5 R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_c$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R_2 es heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_3 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

10 R_4 , R_7 , y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_bC(=O)NR_bR_c$, $NR_bS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$;

R_5 es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

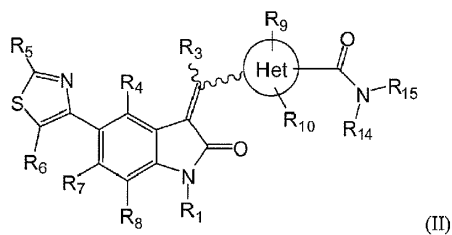
R_6 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a ;

20 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b , R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

25 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II,



(II)

30 o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

35 R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 y R_{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂R_e;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a;

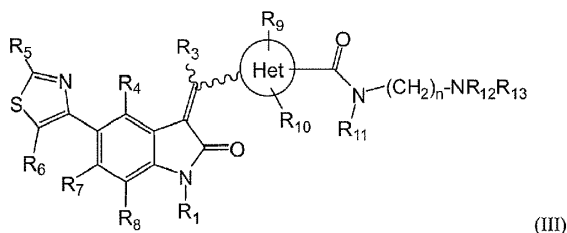
R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula III,



(III)

o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂R_e;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a;

R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

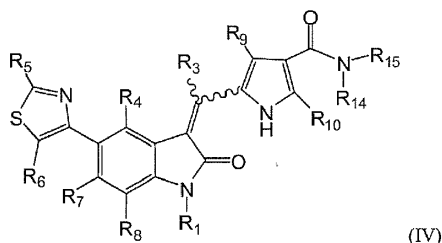
n es un entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

- 5 R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

10 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula IV,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

- 15 Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

- 20 R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

- 25 R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NRC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂R_e;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a;

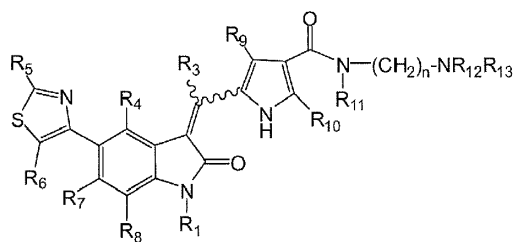
- 30 R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

- 35 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

- 40 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula V,



(V)

o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

5 R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 y R_{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

10 R_4 , R_7 , y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NF_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$;

15 R_5 es alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_6 y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a ;

R_{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

20 R_{12} y R_{13} son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_{12} y R_{13} junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

n es un entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6;

25 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b , R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

30 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

35 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe anteriormente y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica comprende además al menos otra terapia anticancerígena. En algunos casos, la al menos otra terapia anticancerígena incluye radioterapia (XRT), agentes citotóxicos, agentes direccionados o agentes adyuvantes. Ejemplos no limitantes incluyen gemcitabina, erlotinib, taxol/taxotere, platino (carboplatino y cisplatino), 5-FU, adriamicina, sorafenib, imatinib, avastin, erbitux o herceptin.

40 En un aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar cánceres en un mamífero, que comprende administrar a los mamíferos que lo necesitan una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describió aquí anteriormente.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para tratar cánceres en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente, para inhibir las CSCPK.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para inhibir/reducir/disminuir la supervivencia y/o proliferación de células madre cancerosas en un mamífero al inhibir o disminuir la actividad no deseada de las CSCPK en el mamífero.

- 5 En un aspecto adicional, la presente invención proporciona un método para inhibir/reducir/disminuir la supervivencia y/o proliferación de células madre cancerosas en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe aquí anteriormente.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para tratar un trastorno relacionado con la proteína quinasa en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describió aquí anteriormente.

- 10 En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para modular la actividad catalítica de una proteína quinasa, que comprende poner en contacto dicha proteína quinasa con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe aquí anteriormente.

En aún otro aspecto, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe aquí anteriormente y sus intermedios.

- 15 Breve descripción de las figuras

La figura 1 muestra que el compuesto 10-2 bloquea la activación de EGFR, c-Met y Her₂ en un ensayo celular.

La figura 2 muestra que el compuesto 10-2 inhibe la activación de EGFR, cMet y Her₂, pero no causa una reducción global en la actividad de la tirosina quinasa.

- 20 La figura 3 muestra los perfiles de kinoma del compuesto 10-2 y el control TKI.

La figura 4A muestra la identificación de la población lateral (SP) de Hoechst enriquecida con células madre de cáncer.

La figura 4B muestra que el compuesto 10-2 es más potente para la SP de Hoechst SP enriquecida con células madre cancerosas.

La figura 4C muestra que el compuesto 10-2 mata las células de la población lateral de Hoechst por apoptosis.

- 25 La figura 5 muestra que el compuesto 10-2 inhibe la esferogénesis de CSC in vitro.

La figura 6 muestra que el compuesto 10-2 inhibe la esferogénesis de CSC in vivo.

La figura 7 muestra que el compuesto 10-2 exhibe actividad antitumoral en un modelo de xenoinjerto PC3 de cáncer de próstata humano.

- 30 La figura 8 muestra que el compuesto 10-2 exhibe actividad antitumoral en un modelo de xenoinjerto HepG2 de cáncer de hígado humano.

La figura 9 muestra que el compuesto 10-2 exhibe actividad antitumoral en un modelo de xenoinjerto FaDu de cáncer de cabeza y cuello humano.

La figura 10 muestra que el compuesto 10-2 exhibe actividad antitumoral en un modelo de xenoinjerto MKN45 de cáncer gástrico humano.

- 35 Descripción detallada

A. Definiciones

Las siguientes son definiciones de términos utilizados en la presente especificación. La definición inicial proporcionada para un grupo o término en este documento se aplica a ese grupo o término a lo largo de la presente especificación individualmente o como parte de otro grupo, a menos que se indique otra cosa.

- 40 Los términos "alquilo" y "alk" se refieren a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 12 átomos de carbono, preferiblemente de 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos "alquilo" de ejemplo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, t-butilo, isobutil pentilo, hexilo, isohexilo, heptilo, 4,4-dimetilpentilo, octilo, 2,2,4-trimetilpentilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo. El término "alquilo C1-C4" se refiere a un radical alcano (hidrocarburo) de cadena lineal o ramificada que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, tales como metilo, etilo, propilo,
- 45 isopropilo, n-butilo, t-butilo e isobutilo. "Alquilo sustituido" se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente de 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes de ejemplo incluyen uno o más de los siguientes grupos: hidrógeno, halógeno (por ejemplo, un sustituyente halógeno individual o múltiples sustituyentes halo que forman, en este último caso, grupos tales como CF₃ o un grupo alquilo

que porta Cl_3), ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo, arilo, OR_a , SR_a , $\text{S(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{S(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{P(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{S(=O)}_2\text{OR}_e$, $\text{P(=O)}_2\text{OR}_e$, NR_bR_c , $\text{NR}_b\text{S(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$, $\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, C(=O)OR_d , C(=O)R_a , $\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$, OC(=O)R_a , $\text{OC(=O)NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C(=O)OR}_c$, $\text{NR}_d\text{C(=O)NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{S(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_d\text{P(=O)}_2\text{NR}_b\text{R}_c$, $\text{NR}_b\text{C(=O)R}_a$, o $\text{NR}_b\text{P(=O)}_2\text{R}_e$, en donde R_a es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo o arilo; R_b , R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, heterociclo, arilo, o dichos R_b y R_c junto con el N al que están unidos forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y R_e es alquilo, cicloalquilo, alqueno, cicloalqueno, alquino, heterociclo o arilo. En los sustituyentes de ejemplo mencionados anteriormente, grupos tales como alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, cicloalqueno, heterociclo y arilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

El término "alqueno" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un doble enlace carbono-carbono. Ejemplos de tales grupos incluyen etenilo o alilo. "Alqueno sustituido" se refiere a un grupo alqueno sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente de 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos mencionados anteriormente como sustituyentes alquilo de ejemplo. Los sustituyentes de ejemplo pueden ser ellos mismos opcionalmente sustituidos.

El término "alquino" se refiere a un radical hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 12 átomos de carbono y al menos un triple enlace carbono a carbono. Tales grupos de ejemplo incluyen etinilo. "Alquino sustituido" se refiere a un grupo alquino sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos mencionados anteriormente como sustituyentes alquilo de ejemplo. Los sustituyentes de ejemplo pueden ser ellos mismos opcionalmente sustituidos.

El término "cicloalquilo" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico completamente saturado que contiene de 1 a 4 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo. Tales grupos de ejemplo incluyen ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, etc. "Cicloalquilo sustituido" se refiere a un grupo cicloalquilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes de ejemplo incluyen nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos mencionados anteriormente como sustituyentes alquilo de ejemplo. Los sustituyentes de ejemplo pueden ser ellos mismos opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes de ejemplo también incluyen sustituyentes cíclicos unidos por espiro o fusionados, especialmente cicloalquilo unido por espiro, cicloalqueno unido por espiro, heterociclo unido por espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalqueno fusionado, heterociclo fusionado o arilo fusionado, donde el cicloalquilo mencionado anteriormente, los sustituyentes cicloalqueno, heterociclo y arilo pueden ser ellos mismos opcionalmente sustituidos.

El término "cicloalqueno" se refiere a un grupo hidrocarburo cíclico parcialmente insaturado que contiene de 1 a 4 anillos y de 3 a 8 carbonos por anillo. Tales grupos de ejemplo incluyen ciclobutenilo, ciclopentenilo, ciclohexenilo, etc. "Cicloalqueno sustituido" se refiere a un grupo cicloalqueno sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes de ejemplo incluyen nitro, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos mencionados anteriormente como sustituyentes alquilo de ejemplo. Los sustituyentes de ejemplo pueden ser ellos mismos opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes de ejemplo también incluyen sustituyentes cíclicos unidos por espiro o fusionados, especialmente cicloalquilo unido por espiro, cicloalqueno unido por espiro, heterociclo unido por espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalqueno fusionado, heterociclo fusionado o arilo fusionado, donde el cicloalquilo mencionado anteriormente, los sustituyentes cicloalqueno, heterociclo y arilo pueden ser ellos mismos opcionalmente sustituidos.

El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarburos aromáticos cíclicos que tienen de 1 a 5 anillos aromáticos, especialmente grupos monocíclicos o bicíclicos tales como fenilo, bifenilo o naftilo. Cuando contiene dos o más anillos aromáticos (bicíclicos, etc.), los anillos aromáticos del grupo arilo pueden unirse en un único punto (por ejemplo, bifenilo) o fusionarse (por ejemplo, naftilo, fenantrenilo). "Arilo sustituido" se refiere a un grupo arilo sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 3 sustituyentes, en cualquier punto de unión. Los sustituyentes de ejemplo incluyen, nitro, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos mencionados anteriormente como sustituyentes alquilo de ejemplo. Los sustituyentes de ejemplo pueden ser ellos mismos opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes de ejemplo también incluyen grupos cíclicos fusionados, especialmente cicloalquilo fusionado, cicloalqueno fusionado, heterociclo fusionado o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden ser ellos mismos opcionalmente sustituidos.

Los términos "heterociclo" y "heterocíclico" se refieren a grupos cíclicos totalmente saturados o parcial o totalmente insaturados, incluidos los aromáticos (es decir, "heteroarilo") (por ejemplo, sistemas de anillos monocíclicos de 4 a 7 miembros, bicíclicos de 7 a 11 miembros o de 8 a 16 miembros) que tienen al menos un heteroátomo en al menos un anillo que contiene átomos de carbono. Cada anillo del grupo heterocíclico que contiene un heteroátomo puede tener 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados de átomos de nitrógeno, átomos de oxígeno y/o átomos de azufre, donde los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden oxidarse opcionalmente y los heteroátomos de nitrógeno pueden opcionalmente ser cuaternizados (El término "heteroarilo" se refiere a un grupo heteroarilo que porta un átomo de nitrógeno cuaternario y, por lo tanto, una carga positiva). El grupo heterocíclico puede estar unido al resto de la molécula en cualquier heteroátomo o átomo de carbono del anillo o sistema de anillo. Los grupos heterocíclicos

monocíclicos de ejemplo incluyen azetidino, pirrolidino, pirrolo, pirazolo, oxetano, pirazolinilo, imidazolo, imidazolinilo, imidazolidino, oxazolo, oxazolidino, isoxazolinilo, isoxazolo, tiazolo, tiadiazolo, tiazolidino, isotiazolo, isotiazolidino, furilo, tetrahydrofurilo, tienilo, oxadiazolo, piperidino, piperazino, 2-oxopiperazino, 2-oxopiperidino, 2-oxopirrolidino, 2-oxoazepino, azepino, hexahidrodiazepino, 4-piperidono, piridilo, pirazino, pirimidino, piridazino, triazino, triazolo, tetrazolo, tetrahidropirano, morfolino, tiamorfolino, sulfóxido de tiamorfolino, tiamorfolino sulfona, 1,3-dioxolano y tetrahydro-1,1-dioxotieno. Grupos heterocíclicos bicíclicos de ejemplo incluyen indolilo, isoindolilo, benzotiazolo, benzoxazolo, benzoxadiazolo, benzotieno, benzo[d][1,3]dioxolil, 2,3-dihidrobenzo[b][1,4]dioxino, quinuclidino, quinolino, tetrahydroquinolinilo, isoquinolino, bencimidazolo, benzopirano, indolizino, benzofurilo, benzofurazano, cromono, cumarino, benzopirano, cinolinilo, quinoxalinilo, indazolo, pirrolopiridilo, furopiridinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-c]piruro de piridinilo, furo de piridinilo, como furo [2,3-c] piruro de piridinilo, como furo [2,3-c] piruro de piridinilo, como furo [2,3-b] piridinilo), dihidroisoindolilo, dihidroquinazolinilo (tal como furo[2,3-c]piridinilo, furo[3,2-b]piridinilo) o furo[2,3-b] piridinilo), triazinilazepino, tetrahydroquinolino. Los grupos heterocíclicos tricíclicos de ejemplo incluyen carbazolo, bencidolilo, fenantrolino, acridino, fenantridino, xantenilo.

"Heterociclo sustituido" y "heterocíclico sustituido" (tal como "heteroarilo sustituido") se refieren a grupos heterociclo o heterocíclicos sustituidos con uno o más sustituyentes, preferiblemente 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes de ejemplo incluyen cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, nitro, oxo (es decir, = O), ciano, alquilo o alquilo sustituido, así como aquellos grupos mencionados anteriormente como sustituyentes alquilo de ejemplo. Los sustituyentes de ejemplo pueden ser ellos mismos opcionalmente sustituidos. Los sustituyentes de ejemplo también incluyen sustituyentes cíclicos unidos a espiro o fusionados en cualquier punto o puntos de unión disponibles, especialmente cicloalquilo unido a espiro, cicloalqueno unido a espiro, heterociclo unido a espiro (excluyendo heteroarilo), cicloalquilo fusionado, cicloalqueno fusionado, heterociclo fusionado, o arilo fusionado, donde los sustituyentes cicloalquilo, cicloalqueno, heterociclo y arilo mencionados anteriormente pueden ser ellos mismos opcionalmente sustituidos.

Los términos "halógeno" o "halo" se refieren a cloro, bromo, flúor o yodo.

El término "carbocíclico" se refiere a grupos monocíclicos aromáticos o no aromáticos de 3 a 7 miembros y bicíclicos de 7 a 11 miembros, en los que todos los átomos del anillo o anillos son átomos de carbono. Carbocíclico sustituido se refiere a un grupo carbocíclico sustituido con uno o más sustituyentes, preferiblemente de 1 a 4 sustituyentes, en cualquier punto de unión disponible. Los sustituyentes de ejemplo incluyen nitro, ciano, OR_a, en donde R_a es como se definió anteriormente aquí, así como aquellos grupos mencionados anteriormente como sustituyentes cicloalquilo de ejemplo. Los sustituyentes de ejemplo pueden ser ellos mismos opcionalmente sustituidos.

El término "calentamiento" incluye calentamiento por conversión (por ejemplo, calentamiento eléctrico, calentamiento por vapor, calentamiento por gas, etc.) así como calentamiento por microondas.

El término "excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable", como se usa en el presente documento, significa un material, composición o vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un agente de relleno, diluyente, excipiente, disolvente o material encapsulante líquido o sólido, involucrado en el porte o el transporte del agente farmacéutico sujeto de un órgano, o porción del cuerpo, a otro órgano, o porción del cuerpo. Cada vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los otros ingredientes de la formulación y no ser perjudicial para el paciente. Algunos ejemplos de materiales que pueden servir como portadores farmacéuticamente aceptables incluyen: azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; excipientes, tales como manteca de cacao y ceras para supositorios; aceites, tales como aceite de maní, aceite de semilla de algodón, aceite de cártamo, aceite de sésamo, aceite de oliva, aceite de maíz y aceite de soja; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar agentes reguladores, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido alginico; agua libre de pirógenos; solución salina isotónica; solución de Ringer; alcohol etílico; soluciones reguladoras de fosfato; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. También pueden estar presentes en las composiciones agentes humectantes, emulsionantes y lubricantes, tales como lauril sulfato de sodio, estearato de magnesio y copolímero de óxido de polietileno-óxido de polipropileno, así como agentes colorantes, agentes de liberación, agentes de recubrimiento, agentes edulcorantes, saborizantes y perfumantes, conservantes y antioxidantes.

A menos que se indique otra cosa, se supone que cualquier heteroátomo con valencias insatisfechas tiene átomos de hidrógeno suficientes para satisfacer las valencias.

Los compuestos de la presente invención pueden formar sales que también están dentro del alcance de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de la presente invención en el presente documento incluye referencia a sales del mismo, a menos que se indique otra cosa. El término "sal(es)", como se emplea aquí, denota sales ácidas y/o básicas formadas con ácidos y bases inorgánicos y/u orgánicos. Además, cuando un compuesto de la presente invención contiene una unidad estructural básica, tal como una piridina o imidazol, y una unidad estructural ácida tal como un ácido carboxílico, se pueden formar zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)" como se usa en el presente documento. Se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables (es decir, no

tóxicas, fisiológicamente aceptables), aunque otras sales también son útiles, por ejemplo, en etapas de aislamiento o purificación que pueden emplearse durante la preparación. Las sales de los compuestos de la presente invención pueden formarse, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto I, II o III con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el que precipita la sal o en un medio acuoso seguido de liofilización.

Los compuestos de la presente invención que contienen una unidad estructural básica, tal como una amina o un anillo de piridina o imidazol, pueden formar sales con una variedad de ácidos orgánicos e inorgánicos. Las sales de adición de ácido de ejemplo incluyen acetatos (tales como los formados con ácido acético o ácido trihaloacético, por ejemplo, ácido trifluoroacético), adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentapropionatos, digluconatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, hidroccloruros, hidrobromuros, hidroyoduros, hidroxietanosulfonatos (por ejemplo, 2-hidroxietanosulfatos), lactatos, maleatos, metanosulfonatos, naftalenosulfonatos, fenilpropionatos (por ejemplo, 3-fenilpropionatos), fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos (tales como los formados con ácido sulfúrico), sulfonatos, tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos tales como tosilatos, undecanoatos.

Los compuestos de la presente invención que contienen una unidad estructural ácida, tal como un ácido carboxílico, pueden formar sales con una variedad de bases orgánicas e inorgánicas. Las sales básicas de ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dicitclohexilaminas, hidrabaminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil) etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butilaminas y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina

Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden cuaternizarse con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo, bromuros y yoduros), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo) y otros.

Los solvatos de los compuestos de la invención también se contemplan aquí. Los solvatos de los compuestos de la presente invención incluyen, por ejemplo, hidratos.

Los compuestos de la presente invención, y sales de los mismos, pueden existir en su forma tautomérica (por ejemplo, como una amida o iminoéter). Todas de tales formas tautoméricas se contemplan aquí como parte de la presente invención.

Todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención (por ejemplo, aquellos que pueden existir debido a los carbonos asimétricos en diversos sustituyentes), incluyendo las formas enantioméricas y las formas diastereoméricas, se contemplan dentro del alcance de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, sustancialmente libres de otros isómeros (por ejemplo, como un isómero óptico puro o sustancialmente puro que tiene una actividad específica), o pueden mezclarse, por ejemplo, como racematos o con todos los demás u otros estereoisómeros seleccionados. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración S o R como se define en las Recomendaciones IUPAC 1974. Las formas racémicas se pueden resolver por métodos físicos, tales como, por ejemplo, cristalización fraccionada, separación o cristalización de derivados diastereoméricos o separación por cromatografía de columna quiral. Los isómeros ópticos individuales se pueden obtener de los racematos por cualquier método adecuado, incluidos los métodos convencionales, tales como, por ejemplo, la formación de sal con un ácido ópticamente activo seguido de cristalización.

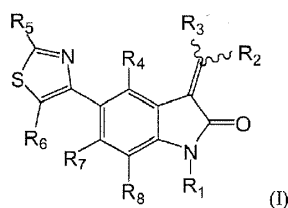
Los compuestos de la presente invención son, subsecuentes a su preparación, preferiblemente aislados y purificados para obtener una composición que contiene una cantidad en peso igual o superior al 95% (compuesto "sustancialmente puro" I), que luego se usa o formula como se describe en este documento. En ciertas realizaciones, los compuestos de la presente invención son más del 99% puros.

Se contemplan todos los isómeros configuracionales de los compuestos de la presente invención, ya sea en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. La definición de compuestos de la presente invención abarca los isómeros alqueno cis (Z) y trans (E), así como los isómeros cis y trans de hidrocarburo cíclico o anillos heterocíclicos.

A lo largo de las especificaciones, se pueden elegir grupos y sustituyentes de los mismos para proporcionar unidades estructurales y compuestos estables.

B. Compuestos

En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula I,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

5 R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R_2 es heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_3 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

10 R_4 , R_7 , y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_bC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$;

R_5 es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_6 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a ;

20 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b , R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

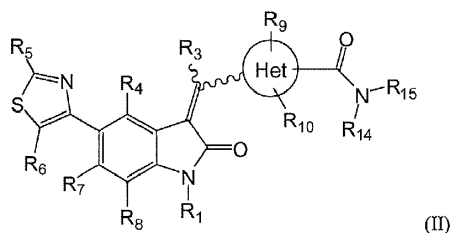
25 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

30 En ciertas realizaciones, R_1 es hidrógeno. En ciertas otras realizaciones, R_3 es hidrógeno. En aún otras realizaciones, R_1 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido. En aún otras realizaciones, R_6 es hidrógeno. En aún otras realizaciones, R_1 , R_3 y R_6 son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R_4 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.

35 En ciertas realizaciones, R_5 es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos. En ciertas otras realizaciones, R_5 es arilo o arilo sustituido. En aún otras realizaciones, R_5 es fenilo o fenilo sustituido. En aún otras realizaciones, R_5 es heterociclo o heterociclo sustituido. En aún otras realizaciones, R_5 es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En aún otras realizaciones, R_5 es piridina o piridina sustituida.

En ciertas realizaciones, R_2 es arilo o arilo sustituido. En ciertas otras realizaciones, R_2 es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En aún otras realizaciones, R_2 es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S.

40 En un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula II,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

- 5 R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 y R_{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

- 10 R_4 , R_7 , y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$;

R_5 es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_6 y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a ;

- 20 R_{14} y R_{15} son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_{14} y R_{15} junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

n es un entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6;

- 25 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b , R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

- 30 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

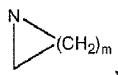
- 35 En ciertas realizaciones, R_1 es hidrógeno. En ciertas otras realizaciones, R_3 es hidrógeno. En aún otras realizaciones, R_1 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido. En aún otras realizaciones, R_6 es hidrógeno. En aún otras realizaciones, R_1 , R_3 y R_6 son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R_4 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.

- 40 En ciertas realizaciones, R_5 es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos. En ciertas otras realizaciones, R_5 es arilo o arilo sustituido. En aún otras realizaciones, R_5 es fenilo o fenilo sustituido. En aún otras realizaciones, R_5 es heterociclo o heterociclo sustituido. En aún otras realizaciones, R_5 es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En aún otras realizaciones, R_5 es piridina o piridina sustituida.

En ciertas realizaciones, R_9 y R_{10} son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido. En ciertas otras realizaciones, R_9 y R_{10} son cada uno independientemente metilo.

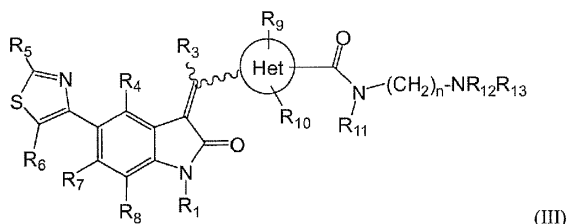
- 45 En ciertas realizaciones, R_{14} y R_{15} son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dicho R_{14} y R_{15} junto con el N al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En ciertas otras realizaciones, R_{14} y R_{15} son

independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido, o dicho R₁₄ y R₁₅ junto con la N a la que están unidos forman un sustituido o no sustituido



en donde m es un entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5. En aún otras realizaciones, R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 o 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S. En aún otras realizaciones, R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula III,



(III)

o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_e, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂R_e;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a;

R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

n es un entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

En ciertas realizaciones, R₁ es hidrógeno. En ciertas otras realizaciones, R₃ es hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₁ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o

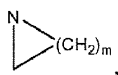
alquilo C₁₋₄ sustituido. En aún otras realizaciones, R₆ es hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₁, R₃ y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₄, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

En ciertas realizaciones, R₅ es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos. En ciertas otras realizaciones, R₅ es arilo o arilo sustituido. En aún otras realizaciones, R₅ es fenilo o fenilo sustituido. En aún otras realizaciones, R₅ es heterociclo o heterociclo sustituido. En aún otras realizaciones, R₅ es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En aún otras realizaciones, R₅ es piridina o piridina sustituida.

En ciertas realizaciones, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido. En ciertas otras realizaciones, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente metilo.

En ciertas realizaciones, R₁₁ es hidrógeno. En ciertas otras realizaciones, n es 2 o 3.

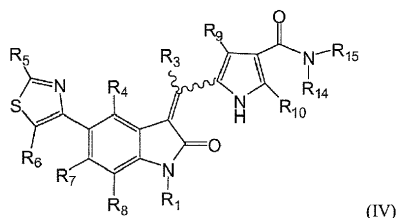
En ciertas realizaciones, R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dicho R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En ciertas otras realizaciones, R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido, o dicho R₁₂ y R₁₃ junto con la N a la que están unidos forman un sustituido o no sustituido



en donde m es un entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5.

En aún otras realizaciones, R₁₂ y R₁₃ son cada uno independientemente etilo. En aún otras realizaciones, R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 o 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S. En aún otras realizaciones, R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula IV,



(IV)

o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂Re, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂Re, P(=O)₂OR_e, P(=O)NR_bR_c, NR_bS(=O)₂Re, NR_bP(=O)₂Re, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂Re;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a;

R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

5 R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

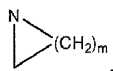
R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

10 En ciertas realizaciones, R₁ es hidrógeno. En ciertas otras realizaciones, R₃ es hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₁ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido. En aún otras realizaciones, R₆ es hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₁, R₃ y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₄, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

15 En ciertas realizaciones, R₅ es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos. En ciertas otras realizaciones, R₅ es arilo o arilo sustituido. En aún otras realizaciones, R₅ es fenilo o fenilo sustituido. En aún otras realizaciones, R₅ es heterociclo o heterociclo sustituido. En aún otras realizaciones, R₅ es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En aún otras realizaciones, R₅ es piridina o piridina sustituida.

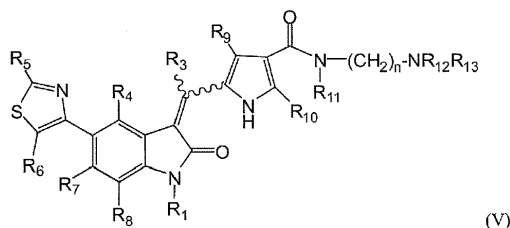
20 En ciertas realizaciones, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido. En ciertas otras realizaciones, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente metilo.

25 En ciertas realizaciones, R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dicho R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En ciertas otras realizaciones, R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido, o dicho R₁₄ y R₁₅ junto con la N a la que están unidos forman un sustituido o no sustituido



30 en donde m es un entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5. En aún otras realizaciones, R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 o 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S. En aún otras realizaciones, R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un compuesto de fórmula V,



(V)

35 o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

40 R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

45 R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂R_e;

R₅ es alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a;

R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

- 5 R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

n es un entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6;

- 10 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

- 15 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

- 20 En ciertas realizaciones, R₁ es hidrógeno. En ciertas otras realizaciones, R₃ es hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₁ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido. En aún otras realizaciones, R₆ es hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₁, R₃ y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₄, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno. En aún otras realizaciones, R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

- 25 En ciertas realizaciones, R₅ es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos. En ciertas otras realizaciones, R₅ es arilo o arilo sustituido. En aún otras realizaciones, R₅ es fenilo o fenilo sustituido. En aún otras realizaciones, R₅ es heterociclo o heterociclo sustituido. En aún otras realizaciones, R₅ es heteroarilo o heteroarilo sustituido. En aún otras realizaciones, R₅ es piridina o piridina sustituida.

En ciertas realizaciones, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido. En ciertas otras realizaciones, R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente metilo.

En ciertas realizaciones, R₁₁ es hidrógeno. En ciertas otras realizaciones, n es 2 o 3.

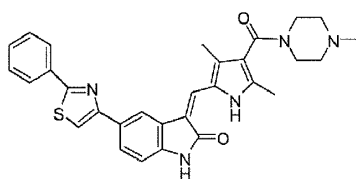
- 30 En ciertas realizaciones, R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dicho R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros. En ciertas otras realizaciones, R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido, o dicho R₁₂ y R₁₃ junto con la N a la que están unidos forman un sustituido o no sustituido

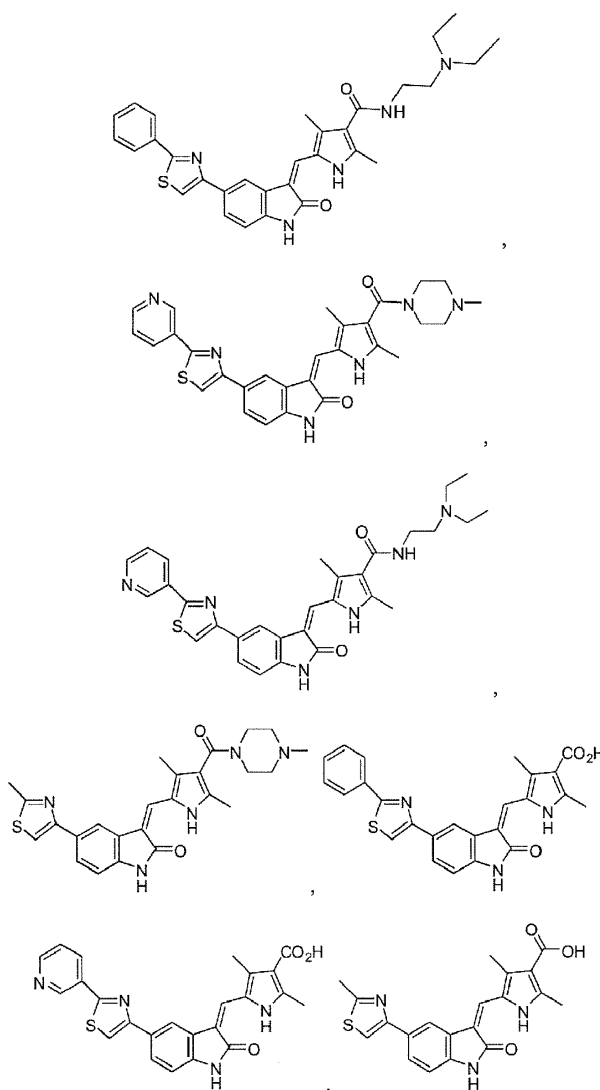


en donde m es un entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5.

- 40 En aún otras realizaciones, R₁₂ y R₁₃ son cada uno independientemente etilo. En aún otras realizaciones, R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 o 7 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N, O y S. En aún otras realizaciones, R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 6 miembros, que contiene opcionalmente un heteroátomo adicional seleccionado de N.

En aún otro aspecto, la invención proporciona un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:





5

y un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

C. Usos, formulación y administración.

La presente invención también proporciona, en parte, un método para tratar, prevenir o mejorar un trastorno relacionado con la proteína quinasa en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención como se describió aquí anteriormente. El mamífero puede estar en necesidad del tratamiento o el tratamiento puede administrarse profilácticamente para la prevención o para la mejora del trastorno relacionado con la proteína quinasa.

Un "trastorno relacionado con la proteína quinasa" es cualquier enfermedad o condición perjudicial en la que una proteína quinasa desempeña un papel. Ejemplos incluyen un trastorno relacionado con serina-treonina quinasa, un trastorno relacionado con receptor de tirosina quinasa, un trastorno relacionado con receptor de tirosina quinasa, un trastorno relacionado con EGFR, un trastorno relacionado con IGFR, un trastorno relacionado con PDGFR y un trastorno relacionado con flk. Los compuestos de la presente invención pueden usarse para cualquiera de estos trastornos relacionados con la proteína quinasa.

En ciertas realizaciones, el trastorno relacionado con la proteína quinasa es un cáncer tal como cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer genitourinario, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, hepatoma, tumor del estroma gastrointestinal, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, trastornos mieloproliferativos y glioblastoma.

De acuerdo con una o más realizaciones de la presente invención, "célula madre cancerosa" ("CSC") o "células madre cancerosas" ("CSCs") se refieren a una población diminuta de células cancerosas que tienen capacidad de autorrenovación y son tumorigénicas. También se denominan "Células iniciadoras de cáncer", "Células iniciadoras de tumores", "células tipo madre cancerosas", "células cancerosas tipo madre", "células cancerosas agresivas" y "células cancerosas súper malignas", etc. Los métodos de aislar estas células incluyen enriquecimiento por su capacidad de eflujo Hoechst 33342, enriquecimiento de marcadores de superficie tales como CD133, CD44 y otros, y enriquecimiento por su propiedad tumorigénica.

El término "CSCPK" o "CSCPKs" se refiere a las proteínas quinasas que son esenciales para la supervivencia o la autorenovación de las células madre del cáncer.

En ciertas realizaciones, la proteína quinasa es CSCPK. Los compuestos de la presente invención son particularmente útiles para el tratamiento, prevención o mejora del cáncer, tales como cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer genitourinario, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, hepatoma, tumor del estroma gastrointestinal, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, astrocitoma, Sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, trastornos mieloproliferativos y glioblastoma, al inhibir las CSCPK.

En aún otras realizaciones, la proteína quinasa incluye serina-treonina quinasas, tirosina quinasas receptoras y tirosina quinasas no receptoras.

En aún otras realizaciones, el trastorno relacionado con la proteína quinasa incluye diabetes, un trastorno autoinmune, un trastorno de hiperproliferación, angiogénesis, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunológico, un trastorno cardiovascular, restenosis, fibrosis, psoriasis, enfermedad de von Heppel-Lindau, osteoartritis, neurodegeneración, infección y artritis reumatoide.

La presente invención proporciona, en parte, un método para inhibir/reducir/disminuir la supervivencia y/o proliferación de células madre cancerosas, la autorrenovación en un mamífero mediante la inhibición o disminución de la actividad no deseada de las CSCPK.

La presente invención también proporciona, en parte, un método para inhibir el nicho de células madre cancerosas, o la señalización de células estromales dirigidas a las CSCPK.

La presente invención también proporciona, en parte, un método para modular la actividad catalítica de una proteína quinasa. El método comprende poner en contacto dicha proteína quinasa con un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En ciertas realizaciones, la proteína quinasa incluye una serina-treonina quinasa, una tirosina quinasa receptora y una tirosina quinasa no receptora.

La presente invención también proporciona, en parte, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención como se describe aquí anteriormente, o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Las formulaciones de la presente invención incluyen aquellas adecuadas para administración oral, nasal, tópica (incluyendo bucal y sublingual), rectal, vaginal y/o parenteral. Las formulaciones pueden presentarse convenientemente en forma de dosificación unitaria y pueden prepararse mediante cualquier método bien conocido en la técnica de la farmacia. La cantidad de ingrediente activo que se puede combinar con un material portador para producir una sola forma de dosificación variará dependiendo del mamífero que se esté tratando y el modo particular de administración. La cantidad de ingrediente activo, que se puede combinar con un material portador para producir una sola forma de dosificación, generalmente será la cantidad del compuesto que produce un efecto terapéutico. Generalmente, del 100%, esta cantidad variará, por ejemplo, de aproximadamente el 0.1% a aproximadamente el 25% del ingrediente activo.

Las composiciones o formulaciones terapéuticas de la invención adecuadas para la administración oral pueden estar en forma de cápsulas, sellos, píldoras, tabletas, pastillas (usando una base saborizada, usualmente sacarosa y acacia o tragacanto), polvos, gránulos, o como una solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, o como una emulsión líquida de aceite en agua o agua en aceite, o como un elixir o jarabe, o como pastillas (usando una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y acacia) y/o como enjuagues bucales, cada uno de los cuales contiene una cantidad predeterminada de un compuesto de la presente invención como ingrediente activo. Un compuesto de la presente invención también puede administrarse como un bolo, electuario o pasta.

En las formas de dosificación sólidas de la invención para administración oral (cápsulas, tabletas, píldoras, grageas, gránulos en polvo), el alcohol o inhibidor de acuerdo con la invención se mezcla con uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, tales como citrato de sodio o fosfato dicálcico, y/o cualquiera de los siguientes: agentes de relleno o extendedores, tales como almidones, lactosa, sacarosa, glucosa, manitol y/o ácido silícico; aglutinantes, tales como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, alginatos, gelatina, polivinilpirrolidona, sacarosa y/o acacia; humectantes, tales como glicerol; agentes desintegrantes, tales como agar-agar, carbonato de calcio, patata o almidón

- de tapioca, ácido alginico, ciertos silicatos, carbonato de sodio y almidón glicolato de sodio; agentes retardadores de la solución, tales como parafina; aceleradores de absorción, tales como compuestos de amonio cuaternario; agentes humectantes, tales como, por ejemplo, alcohol cetílico, monoestearato de glicerol y copolímero de óxido de polietileno-óxido de polipropileno; absorbentes, tales como caolín y arcilla de bentonita; lubricantes, tales como talco, estearato de calcio, estearato de magnesio, polietilenglicoles sólidos, laurilsulfato de sodio y mezclas de los mismos; y agentes colorantes. En el caso de cápsulas, tabletas y píldoras, las composiciones farmacéuticas también pueden comprender agentes reguladores. Las composiciones sólidas de un tipo similar también pueden emplearse como agentes de relleno en cápsulas de gelatina blandas y duras usando excipientes tales como lactosa o azúcares de leche, así como polietilenglicoles de alto peso molecular.
- Las formas de dosificación líquidas para la administración oral de los compuestos de la invención incluyen emulsiones, microemulsiones, soluciones, suspensiones, jarabes y elixires farmacéuticamente aceptables. Además del ingrediente activo, las formas de dosificación líquidas pueden contener diluyentes inertes comúnmente usados en la técnica, tales como, por ejemplo, agua u otros solventes, agentes solubilizantes y emulsionantes, tales como alcohol etílico, alcohol isopropílico, carbonato de etilo, acetato de etilo, alcohol bencílico, benzoato de bencilo, propilenglicol, 1,3-butilenglicol, aceites (en particular, aceite de semillas de algodón, de cacahuete, maíz, germen, oliva, ricino y sésamo), glicerol, alcohol tetrahidrofurfílico, polietilenglicoles y ésteres de ácidos grasos de sorbitán y sus mezclas. Además, las ciclodextrinas, por ejemplo, hidroxipropil- β -ciclodextrina, pueden usarse para solubilizar compuestos.
- Además de los diluyentes inertes, las composiciones orales también pueden incluir adyuvantes tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes edulcorantes, saborizantes, colorantes, perfumantes y conservantes. Las suspensiones, además de los alcoholes o inhibidores de acuerdo con la invención, pueden contener agentes de suspensión como, por ejemplo, alcoholes de isoestearilo etoxilado, ésteres de polioxietilén sorbitol y sorbitán, celulosa microcristalina, metahidróxido de aluminio, bentonita, agar - agar y tragacanto, y mezclas del mismo.
- Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas de la invención para administración rectal o vaginal pueden presentarse como un supositorio, que puede prepararse mezclando uno o más alcoholes o inhibidores de acuerdo con la invención, con uno o más excipientes o vehículos no irritantes adecuados que comprenden, por ejemplo, manteca de cacao, polietilenglicol, una cera para supositorios o un salicilato, y que es sólido a temperatura ambiente, pero líquido a temperatura corporal y, por lo tanto, se derretirá en el recto o la cavidad vaginal y liberará los agentes farmacéuticos activos de la invención. Las formulaciones de la presente invención que son adecuadas para administración vaginal también incluyen pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en aerosol que contienen tales portadores que se conocen en la técnica como apropiados.
- Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un alcohol u otro inhibidor de acuerdo con la invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhalantes. El compuesto activo se puede mezclar bajo condiciones estériles con un vehículo farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, regulador o propelente que se requiera.
- Los ungüentos, pastas, cremas y geles pueden contener, además de un alcohol u otro inhibidor de acuerdo con la invención, excipientes, tales como grasas animales y vegetales, aceites, ceras, parafinas, almidón, tragacanto, derivados de celulosa, polietilenglicoles, siliconas, bentonitas, ácido silícico, talco y óxido de zinc, o mezclas de los mismos.
- Los polvos y aerosoles pueden contener, además de un compuesto de esta invención, excipientes tales como lactosa, talco, ácido silícico, hidróxido de aluminio, silicatos de calcio y poliamida en polvo, o mezclas de estas sustancias. Los aerosoles pueden contener adicionalmente propelentes habituales, tales como clorofluorohidrocarburos e hidrocarburos volátiles no sustituidos, tales como butano y propano.
- Las formulaciones oftálmicas, pomadas para ojos, polvos, soluciones, también se contemplan dentro del alcance de esta invención.
- Las composiciones farmacéuticas de esta invención adecuadas para administración parenteral comprenden uno o más alcoholes o inhibidores de acuerdo con la invención en combinación con una o más soluciones, dispersiones, suspensiones o emulsiones acuosas o no acuosas isotónicas estériles farmacéuticamente aceptables, o polvos estériles que pueden reconstituirse en soluciones o dispersiones inyectables estériles justo antes del uso, que pueden contener antioxidantes, reguladores, bacteriostatos, solutos que hacen que la formulación sea isotónica con la sangre del receptor o agentes de suspensión o espesantes previstos.
- En algunos casos, para prolongar el efecto del alcohol o inhibidor de acuerdo con la invención, es deseable retrasar la absorción del alcohol o inhibidor de la inyección subcutánea o intramuscular. Esto se puede lograr mediante el uso de una suspensión líquida de material cristalino o amorfo que tiene poca solubilidad en agua. La tasa de absorción del fármaco depende de su tasa de disolución, que, a su vez, puede depender del tamaño del cristal y la forma cristalina. Alternativamente, la absorción retardada de una composición administrada parenteralmente se logra disolviendo o suspendiendo el alcohol o inhibidor en un vehículo oleoso. Una estrategia para las inyecciones de depósito incluye el

uso de copolímeros de óxido de polietileno-óxido de polipropileno en los que el vehículo es fluido a temperatura ambiente y se solidifica a temperatura corporal.

Los compuestos farmacéuticos de esta invención pueden administrarse solos, o simultáneamente, subsecuentemente o secuencialmente con uno o más agentes activos, otros agentes farmacéuticos, o con otro agente anticancerígeno o citotóxico como se describe aquí anteriormente, así como en combinación con un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable como se describió anteriormente.

La cantidad de agente farmacológico en la forma de dosificación unitaria oral, con una dosis única o múltiple, es una cantidad que es efectiva para tratar un trastorno neurológico. Como reconocerá un experto en la técnica, la dosis precisa que se empleará dependerá de una variedad de factores, cuyos ejemplos incluyen la condición en sí, la gravedad de la condición que se está tratando, la composición particular utilizada, así como diversos factores físicos. factores relacionados con el individuo que está siendo tratado. Los ensayos in vitro o in vivo pueden emplearse opcionalmente para ayudar a identificar rangos de dosificación óptimos.

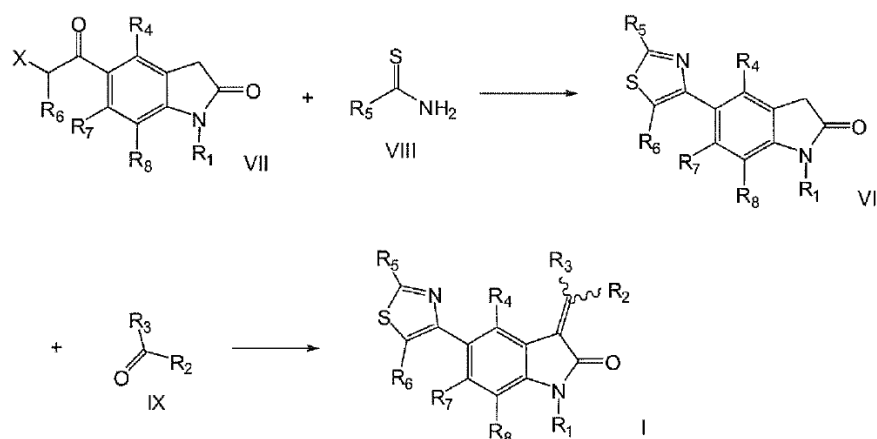
Los compuestos de la invención normalmente se administrarán en un régimen de dosificación diaria (para un paciente adulto) de, por ejemplo, una dosis oral de entre 1 mg y 2000 mg, preferiblemente entre 30 mg y 1000 mg, por ejemplo entre 10 y 250 mg o una dosis intravenosa, subcutánea o intramuscular de entre 0.1 mg y 100 mg, preferiblemente entre 0.1 mg y 50 mg, por ejemplo entre 1 y 25 mg de los compuestos de la invención o una sal fisiológicamente aceptable de los mismos calculada como la base libre, el compuesto se administra de 1 a 4 veces por día. De manera adecuada, los compuestos se administrarán durante un período de terapia continua, por ejemplo durante una semana o más.

D. Síntesis química

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse usando los métodos descritos a continuación, junto con métodos sintéticos conocidos por un experto en la técnica de síntesis orgánica, o variaciones sobre los mismos. Las reacciones se realizan en disolventes apropiados para los reactivos y materiales empleados y son adecuados para las transformaciones que se efectúan. Los materiales de partida para los ejemplos contenidos en este documento están disponibles comercialmente o se preparan fácilmente mediante métodos estándar a partir de materiales conocidos. Por ejemplo, las siguientes reacciones son ilustraciones pero no limitaciones de la preparación de algunos de los materiales de partida y ejemplos usados aquí. Los diversos sustituyentes en compuestos de fórmulas como se muestra en los Esquemas 1 y 2 son como se definieron aquí anteriormente.

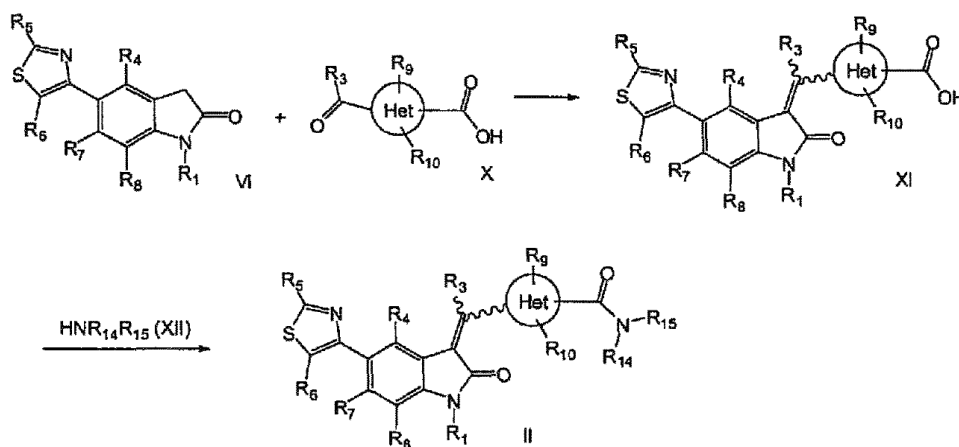
Como se muestra en el Esquema 1, un compuesto de fórmula VII puede reaccionar con un compuesto de fórmula VIII bajo condiciones efectivas (por ejemplo, calentamiento) para proporcionar un compuesto de fórmula VI sustituido con tiazol. El compuesto de fórmula VI puede reaccionar además con un compuesto de fórmula IX en presencia de una base (por ejemplo, piperidina) para dar un compuesto de fórmula I.

Esquema 1



Se puede preparar un compuesto de fórmula II de acuerdo con el Esquema 2. El compuesto de fórmula VI puede reaccionar con un compuesto de fórmula X en presencia de una base (por ejemplo, piperidina) para dar un compuesto de fórmula XI. El compuesto de fórmula XI puede reaccionar adicionalmente con una fórmula de amina de XII, en presencia de un agente de acoplamiento de péptidos y una base, para proporcionar el compuesto de fórmula II.

Esquema 2



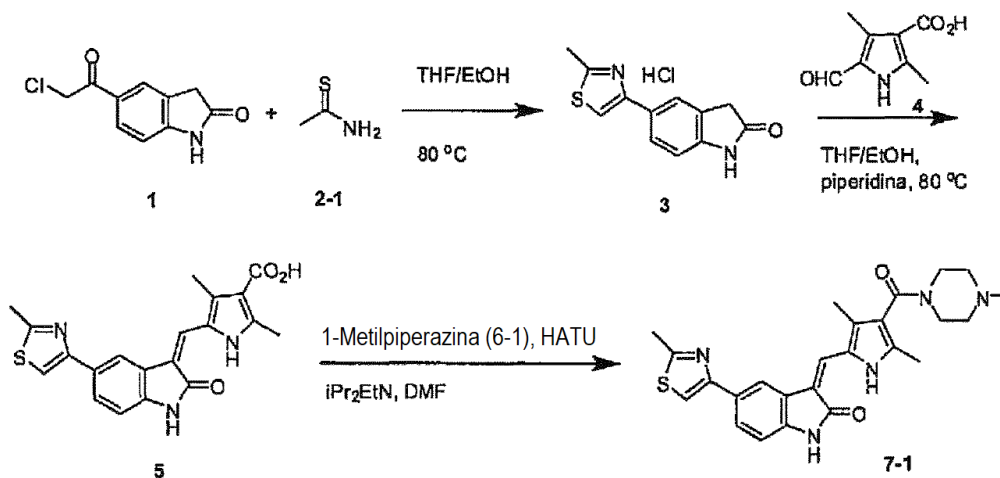
Los siguientes ejemplos ilustran adicionalmente la preparación para los compuestos de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1

5 Preparación del compuesto 7-1

Esquema A



A una suspensión de 5-cloroacetiloxindol 1 (42 mg, 0.2 mmol) en EtOH/THF (2 ml/1 ml) se añadió tioacetamida 2-1 (15 mg, 0.2 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarse. La solución se concentró al vacío para obtener un sólido de color naranja 3. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.50 (br. s, 1H), 7.72 - 7.80 (m, 2H), 7.33 (s, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 8.63 Hz), 3.42 - 4.54 (m, 2H); MS m/z 231.10 (M+H).

A una solución de 3 (53 mg, 0.2 mmol) en EtOH/THF (2 ml/1 ml) (o usar la mezcla de reacción anterior en solución de EtOH/THF (2 ml/1 ml)) se añadió el ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico 4 (33.4 mg, 0.2 mmol) y piperidina (21.8 µL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar hasta temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH (1 ml) para obtener el sólido de color rojizo 5. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (s, 1H), 12.10 (br.s, 1H), 11.08 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.78 - 7.81 (m, 2H), 6.94 (d, 1H, J = 8.11Hz), 2.74 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.52 (s, 3H); EM m/z 380.21 (M+H).

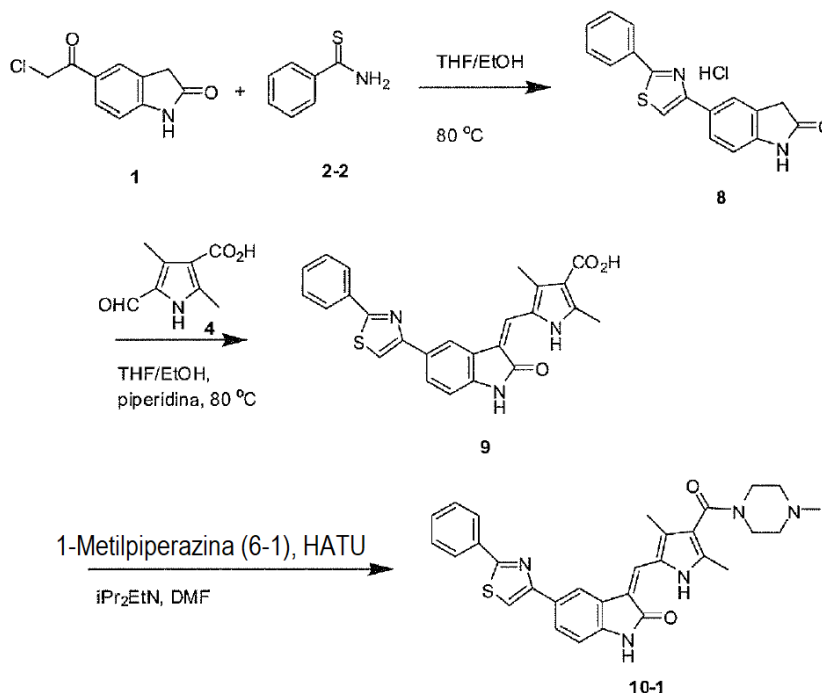
A una solución de 5 (20 mg, 0.052 mmol) en DMF (1.5 mL) se le añadió HATU (24 mg, 0.063 mmol), diisopropiletilamina (30 µL, 0.168 mmol) y 1-metilpiperazina 6-1 (10 µL, 0.090 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró al vacío. Al residuo se añadió CH₂Cl₂ (2 ml) y se extrajo con H₂O (3 x 1.5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna

(CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N) para obtener un sólido de color amarillo 7-1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 11.00 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.65 - 7.78 (m, 2H), 6.94 (d, 1H, J = 8.18 Hz), 3.02 - 3.20 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.5 - 2.58 (m, 4H), 2.5 (s, 6H), 2.3 (s, 3H); MS m/z 462.20 (M+H).

Ejemplo 2

5 Preparación del compuesto 10-1

Esquema B



A una suspensión de 5-cloroacetiloxindol 1 (820 mg, 4 mmol) en EtOH/THF (20 ml/20 ml) se añadió tiobenzamida 2-2 (550 mg, 4 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarse. La solución se concentró al vacío para obtener un sólido de color naranja 8. MS m/z 293.20 (M+H).

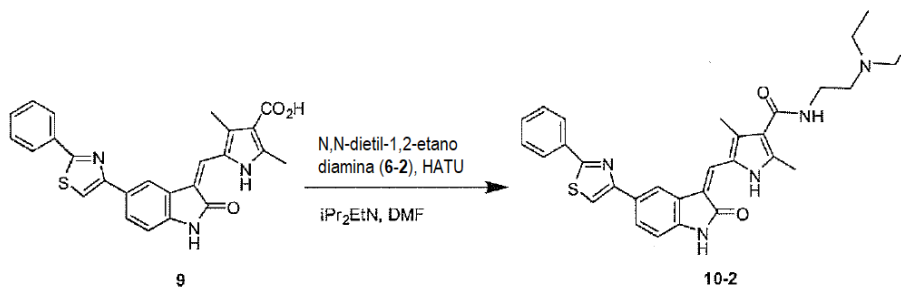
- 10 A este sólido 8 se le añadió EtOH/THF (20 ml/20 ml) (o se usa la mezcla de reacción anterior), ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico 4 (668 mg, 4 mmol) y piperidina (400 µL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 5 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se filtró y se lavó con EtOH (1 ml) para obtener el sólido de color naranja 9. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.80 (s, 1H), 12.40 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.07 - 8.12 (m, 3H), 7.94 (d, 1H, J = 8.00Hz), 7.86 (s, 1H), 7.55 - 7.6 (m, 3H), 7.01 (d, 1H, J = 8.10Hz). 2.59 (s, 3H), 2.57 (s, 3H); MS m/z 442.20 (M+H).

- 15 A una solución de 9 (34 mg, 0.077 mmol) en DMF (1.5 mL) se le añadió HATU (35 mg, 0.092 mmol), diisopropiletilamina (30 µL, 0.168 mmol) y 1-metilpiperazina 6-1 (15 µL, 0.13 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró al vacío. Al residuo se añadió CH₂Cl₂ (2 ml) y se extrajo con H₂O (3 x 1.5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N) para obtener un sólido de color amarillo 10-1. ¹H RMN (300 MHz, DMSO-d₆) δ 13.68 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07 - 8.10 (m, 3H), 7.91 (d, 1H, J = 8.00Hz), 7.80 (s, 1H), 7.68 - 7.76 (m, 2H), 7.52 - 7.58 (m, 1H), 7.01 (d, 1H, J = 8.10Hz), 3.02 - 3.15 (m, 4H), 2.52 - 2.58 (m, 4H), 2.5 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.33 (s, 3H); MS m/z 524.20 (M+H).

Ejemplo 3

25 Preparación del compuesto 10-2

Esquema C

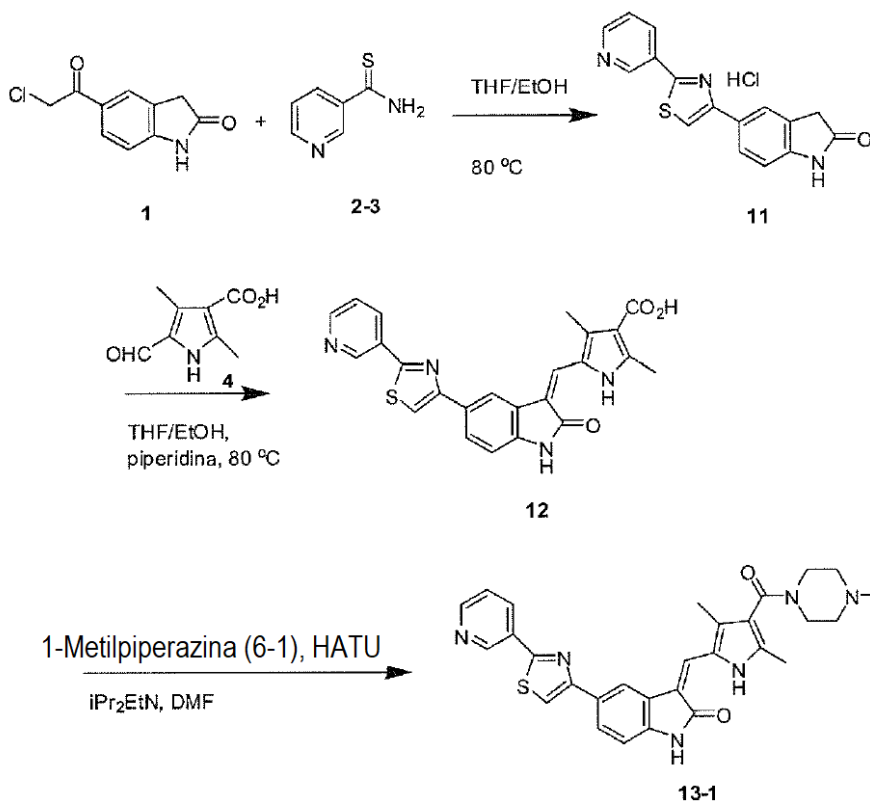


A una solución de 9 (1.55 g. 3,5 mmol) en DMF (130 ml) se le añadió HATU (1.6 g. 4.2 mmol), diisopropiletilamina (1.6 ml. 9,2 mmol) y N,N-dietil-1,2-etanodiamina 6-2 (0.6 ml. 4,2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró al vacío. Al residuo se añadió CH_2Cl_2 (800 ml) y se extrajo con H_2O (200 ml), $NaHCO_3$ saturado (200 ml), H_2O (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró al vacío. Al residuo se le añadió una pequeña cantidad de MeOH y se filtró para obtener un sólido de color amarillo 10-2. 1H RMN (300 MHz, DMSO- d_6) δ 13.70 (s, 1H), 11.10 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.07 - 8.10 (m, 3H), 7.92 (d, 1H, J = 8.10 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.3 - 7.6 (m, 3H), 7.00 (d, 1H, J = 8.10Hz), 3.2 - 3.3 (m, 2H), 2.5 - 2.6 (m, 6H), 2.51 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.00 (t, 6H, J = 6.90 Hz); MS m/z 540.20 (M+H).

Ejemplo 4

Preparación del compuesto 13-1

Esquema D



A una suspensión de 5-cloroacetiloxindol 1 (42 mg, 0.2 mmol) en EtOH/THF (1 ml/1 ml) se añadió tionicotinamida 2-3 (27.8 mg, 0.2 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 16 h antes de enfriarse. La solución se concentró al vacío para obtener un sólido de color naranja 11. EM m/z 294.20 (M+H).

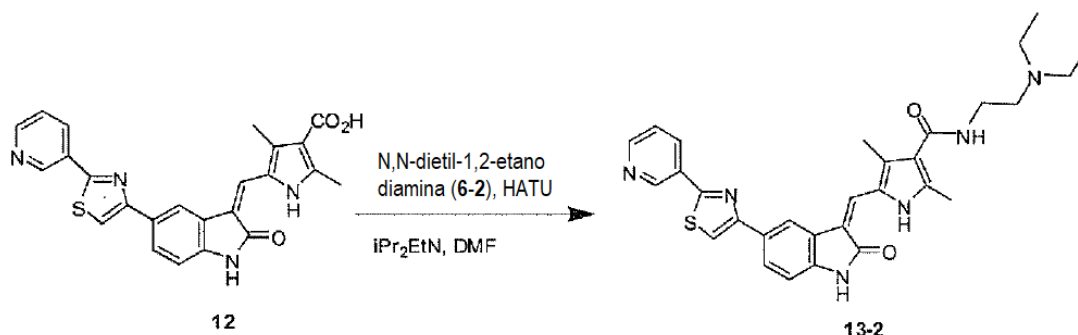
5 A este sólido 11 se le añadió EtOH/THF (1 ml/1 ml), ácido 5-formil-2,4-dimetil-1H-pirrol-3-carboxílico (33.4 mg, 0.2 mmol) y piperidina (21.8 µL). La mezcla se calentó a 80 °C durante 2 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se concentró y se filtró para obtener el sólido de color naranja 12. EM m/z 443.20 (M+H).

10 A una solución del sólido 12 (44 mg, 0.10 mmol) en DMF (1.5 ml) se le añadió HATU (35 mg, 0.12 mmol), diisopropiletilamina (50 µL, 0.33 mmol) y 1-metilpiperazina 6-1 (30 µL, 0.26 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró al vacío. Al residuo se le añadió CH₂Cl₂ (2 ml) y se extrajo con H₂O (1.5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N) para obtener un sólido de color amarillo 13-1. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.55 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.20 (d, 1H, J = 1.60 Hz), 8.64 (dd, 1H, J = 4.70, 1.60 Hz), 8.35 - 8.37 (m, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (dd, 1H, J = 8.00, 1.60 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.52 (ddd, J = 8.00, 4.70, 0.70 Hz, 1H), 6.92 (d, 1H, J = 8.00 Hz), 3.07 - 3.2 (m, 4H), 2.26 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.24 - 2.3 (m, 4H), 2.13 (s, 3H); MS m/z 525.20 (M+H).

Ejemplo 5

Preparación del compuesto 13-2

Esquema E



20 A una solución del sólido 12 (44 mg, 0.10 mmol) en DMF (1.5 ml) se le añadió HATU (35 mg, 0.12 mmol), diisopropiletilamina (50 µL, 0.33 mmol) y N,N-diethyl-1,2-ethanodiamina 6-2 (23 µL, 0.2 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas y luego se concentró al vacío. Al residuo se le añadió CH₂Cl₂ (2 ml) y se extrajo con H₂O (1.5 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄ y se concentró al vacío. El residuo se purificó por cromatografía de columna (CH₂Cl₂/MeOH/Et₃N) para obtener un sólido de color amarillo 13-2. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.60 (s, 1H), 11.00 (s, 1H), 9.18 (d, 1H, J = 1.60 Hz), 8.64 (dd, 1H, J = 4.80, 1.60 Hz), 8.33 - 8.37 (m, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.83 (dd, 1H, J = 8.00, 1.60 Hz), 7.71 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.00, 4.80 Hz, 1H), 7.36 - 7.39 (m, 1H), 6.91 (d, 1H, J = 8.00 Hz), 3.20 (q, J = 7.10 Hz, 4H), 2.4 - 2.6 (m, 4H), 0.90 (t, J = 7.10 Hz, 6H); MS m/z 525.20 (M+H).

25 MS m/z 541.20 (M+H).

El compuesto 13-2 puede prepararse a partir del compuesto 12 y N,N-diethyl-1,2-ethanodiamina 6-2 usando un método análogo al utilizado para la preparación del compuesto 13-1.

30 Ejemplo 6

Formulación de los compuestos en esta invención.

Los compuestos en esta invención pueden formularse en los vehículos orales aceptables como mezcla de solución o como mezcla de suspensión. Por ejemplo, la formulación de solución de 10 mg/ml se preparó como sigue. Se disolvieron 100 mg del Compuesto 10-2 [como se muestra en el Ejemplo 3] en 1.25 ml de DMA (dimetilacetamida) mediante agitación vigorosa y sonicación. Luego, a la solución resultante, se le añadieron 8.75 ml del disolvente de la mezcla que consiste en PEG400 y 20% de vitamina E acuosa TPGS (60:40) y 75 µl de HCl 2.4 N. La mezcla resultante se calentó y se sometió a ultrasonidos en baño de agua 45 °C hasta que la solución se volvió transparente. La formulación en suspensión de 10 mg/ml se preparó como sigue. Se suspendieron 100 mg del compuesto 10-2 en 10 ml de ácido cítrico al 0.7%. y se convirtió en suspensión uniforme mediante agitación vigorosa y sonicación.

35

Ejemplo 7

Ensayos biológicos

Los compuestos de la presente invención pueden probarse de acuerdo con el protocolo descrito.

5 Cultivo celular: las células HeLa, DIdI, SW480, MDA-MB-231, A549, HT29, A431, PC3, FaDu, HepG2 y H1299 (ATCC, Manassas, VA) se mantuvieron en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM) (Invitrogen, Carlsbad, CA) suplementado con 10% de suero fetal bovino (FBS) (Gemini Bio-Products, West Sacramento, CA) y 5% de penicilina/estreptomicina/anfoterina B (Invitrogen).

10 Determinación de viabilidad celular: para el ensayo de formación de colonias, las células se sembraron en placas de 6 pocillos a 2000 células por pocillo. Veinticuatro horas después del sembrado en placas, las células se trataron con compuesto. Se permitió que las colonias se desarrollaran durante 7-10 días, en los cuales se tiñeron con tinción de Giemsa modificada (Sigma). Las colonias teñidas se contaron para determinar la IC₅₀.

15 Análisis de transferencia Western: las células fueron recolectadas y sometidas a lisis en regulador de extracto de células enteras (Tris-HcL 50 mM pH 7.5. NaCl 150 mM, NP-40 al 1.0%. EDTA 1 mM, ortovanadato de sodio 0.1 mM. cóctel inhibidor de proteasa 1X (Roche)) por incubación durante 30 minutos en hielo. Las proteínas solubles se separaron por centrifugación a 13,000 x g en una microcentrífuga, y los sobrenadantes se almacenaron a -70 °C. Las proteínas se separaron por análisis de electroforesis en gel de dodecilsulfato de sodio-poliacrilamida y se transfirieron a una membrana de difluoruro de polivinilideno (Biorad, Hercules, CA) mediante electrotransferencia.

20 Población lateral de Hoechst: las células SW480 se eliminaron de la placa de cultivo con tripsina y ácido etilendiaminotetraacético ("EDTA"), se granularon por centrifugación, se lavaron con solución salina regulada con fosfato (PBS) y se resuspendieron a 37°C en medio Eagle modificado de Dulbecco (DMEM).) que contiene FBS al 2% y ácido 4- (2-hidroxietil)-1-piperazina-metanosulfónico (HEPES) 1 mM. Las células fueron marcadas con Hoechst 33342 (Invitrogen) a una concentración de 5 µg/ml. Las células marcadas se incubaron durante 120 minutos a 37 °C, solas o con Verapamil 50 µM (Sigma-Aldrich, St. Louis). Después de la tinción, las células se suspendieron en solución salina equilibrada de Hanks (HBSS; Invitrogen) que contenía FBS al 2% y HEPES 1 mM, se pasó un filtro de malla de 25 40 µm y se mantuvo a 4 °C hasta el análisis de citometría de flujo. El colorante Hoechst se excitó a 350 nm, y su fluorescencia se midió a dos longitudes de onda usando un filtro óptico 450 DF10 (filtro de paso de banda de 450/20 nm) y un filtro óptico 675LP (filtro de borde de paso largo de 675 nm). La compuerta en la dispersión frontal y lateral no fue estricta, y solo se excluyeron los desechos (Goodell et al., 1996 J Exp Med 183, 1797-806).

30 Aislamiento de CSC con marcadores de superficie: la clasificación de las células tumorales basadas principalmente en la expresión diferencial de los marcadores de superficie, tales como CD44 o CD133, ha representado la mayoría de las CSC altamente tumorigénicas descritas hasta la fecha. Las células CD44^{high} fueron aisladas por FACS de acuerdo con los métodos descritos en Ponti et al, con una ligera modificación [24]. En resumen, después de la tripsinización y recuperación de células durante 30 minutos a 37 °C en medio de crecimiento, las células se granularon a 400 x g y se resuspendieron en PBS con FBS al 2% y EDTA 1mM a 1 x 10⁶ células/ml. Las células se incubaron 35 luego en hielo con una dilución 1: 100 de CD44-FITC (BD Biosciences, San Diego, CA) durante 15 minutos. Alternativamente, se utilizó CD24-PE (BD Biosciences, San Diego, CA) (1: 100) para la selección negativa. Después de lavar tres veces, las células se resuspendieron a 2 x 10⁶/ml y se pasaron a través de una malla de 40 µm antes de la clasificación.

40 Inmunofluorescencia: las células tratadas con el compuesto indicado durante un tiempo indicado se fijaron bien sea en formaldehído al 4% o metanol frío para la detección de Annexin V. Los cubreobjetos se secaron al aire y se rehidrataron en PBS a temperatura ambiente durante 10 minutos. Las muestras fueron incubadas en regulador de bloqueo (PBS, 5% de FBS) durante aproximadamente 10 min. a temperatura ambiente en una cámara húmeda. Las células se incubaron durante la noche a 4 °C con anticuerpos primarios. Después del lavado, las células se incubaron durante 1 hora a temperatura ambiente con una dilución 1:500 de anticuerpo anti-conejo conjugado con FITC. Las 45 imágenes fueron capturadas con un microscopio Nikon TE200 equipado con epifluorescencia y una cámara CCD SPOT Mosaic. La Annexin-V-FITC policlonal se obtuvo de Roche, Penzberg, Alemania.

Ensayo de esfera: un método confiable para medir la capacidad de autorrenovación de la población celular si se puede cultivar como esferas en ausencia de suero o fijación. Las células madre de cáncer CD44^{high} FaDu o población lateral de Hoechst se cultivaron en placas de fijación ultrabaja en medios de células madre cancerosas (DMEM/F12, 50 suplemento de neurobasal B27, 20 ng/ml de EGF, 10 ng/ml de FGF, 4 µg/ml de insulina y 0.4 % BSA) para permitir la formación de esferas. Típicamente, la formación de la esfera se evaluó por microscopía después de 10-14 días en cultivo y se calificaron las esferas con > 50 células.

Modelo de xenoinjerto murino: células PC3 de xenoinjerto de cáncer de próstata humano se pasaron internamente y se inocularon en ratones lampiños atímicos machos s.c. a un nivel de 8.0 x 10⁶ células/ratón. En la estadificación, los 55 tumores tenían aproximadamente 350 mm³. Las dimensiones del tumor se determinaron usando un calibre digital y los volúmenes del tumor se calcularon como [longitud x (ancho)²/2]. De manera similar, se inocularon células HepG2 de xenoinjerto de cáncer de hígado humano en ratones hembra lampiños a un nivel de 8,0 x 10⁶ células/ratón y el tratamiento comenzó cuando los tumores tenían aproximadamente 700 mm³. Se inocularon células FaDu de

xenoinjerto de cáncer de cabeza y cuello humano en ratones hembra lampiños a un nivel de $6,0 \times 10^6$ células/ratón y el tratamiento comenzó cuando los tumores tenían aproximadamente 150 mm³.

Artículos de prueba: El compuesto 10-2 [como se muestra en el ejemplo 3] como una sal de hidrocloreto se formuló a 10 mg/ml en DMA/PEG400/H₂O (10%: 50%: 40%) para administración intraperitoneal y se formuló a 10 mg./ml en DMA/PEG400/20% de vitamina E (12.5%/52.5%/35%) para la administración por osl.

Administración del artículo de prueba: La dosificación se realizó como se indica.

Tabla 1: Resumen de grupos de estudio y regímenes de tratamiento

Grupo	ID de grupo	N	Régimen de tratamiento		
			Artículo de prueba	Vehículo	Dosis (mg/kg)
1	Control de vehículo	5-8	Ninguno	DMA/PEG400/H ₂ O (o Vit. E)	0
2	10-2	5-8	10-2	DMA/PEG400/H ₂ O (o Vit. E)	Según se indicó

Evaluaciones en vida: También se realizaron exámenes diarios del estado de salud de cada animal. Se verificaron los pesos corporales cada tres días. Se suministraron alimentos y agua diariamente de acuerdo con los procedimientos de cría de animales de la instalación. El tratamiento que produjo > 20% de letalidad y > 20% de pérdida neta de peso corporal se consideró tóxico. Los resultados son expresados como volumen tumoral medio (mm³) $\pm$ SE. Los valores de P < 0.05 se consideran estadísticamente relevantes.

Cría de animales: ratones lampiños atímicos machos o hembras de 4 a 5 semanas (Charles River Laboratories, Wilmington, MA) se aclimataron a la instalación de alojamiento de animales durante al menos 1 semana antes del inicio del estudio. Todos los procedimientos experimentales utilizados fueron consistentes con las pautas esbozadas por la American Physiology Society and the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals y también fueron aprobadas por el Institutional Animal Care and Use Committee of Boston Biomedical Inc. Los animales fueron alojados en grupos de cuatro en jaulas con camas de astillas de madera en una habitación con temperatura controlada (68 °F-72 °F), luz (ciclo de luz-oscuridad de 12 h) y humedad (45-55%). Se permitió a los animales el libre acceso al agua y la comida durante el experimento.

Ejemplo 8

Identificación de compuestos que inhiben las quinasas.

La capacidad del Compuesto 10-2 [como se muestra en el Ejemplo 3] se evaluó por su capacidad para inhibir ciertas quinasas oncogénicas. Las células se trataron con el compuesto 10-2 durante 6 horas antes de la adición de EGF al medio de crecimiento durante 15 minutos. El análisis de transferencia Western se realizó para determinar los niveles de las formas fosforiladas de tirosina quinasas receptoras EGFR, c-Met y Her2. Se descubrió que la incubación de células con compuestos de la presente invención bloqueaba la activación de EGFR, c-Met y Her2 (véase Figura 1).

El compuesto 10-2 [como se muestra en el Ejemplo 3] se probó para determinar si causa una inhibición global de la actividad de tirosina quinasa. El compuesto 10-2 se trató en células durante 6 horas para examinar su efecto sobre los niveles de proteínas fosforiladas en tirosina. Se observó una ligera disminución en la fosforilación total de tirosina en células tratadas con más de 1 μ M de 10-2. Sin embargo, no se observó disminución en los niveles de fosfotirosina en las células tratadas con menos de 1 μ M 10-2 (véase Figura 2). Estos datos sugieren que el Compuesto 10-2 inhibe específicamente la activación de EGFR, cMet, Her2 y posiblemente quinasas adicionales, pero no causa una reducción global en la actividad de tirosina quinasa.

Se realizó un experimento de perfil de quinasa para determinar la IC₅₀ del compuesto 10-2 para un panel de aproximadamente 200 quinasas. Se encontró que el compuesto 10-2 [como se muestra en el Ejemplo 3] inhibe selectivamente PDGFR α con una IC₅₀ que varía de 4-30 nM, que es aproximadamente 1000 veces selectiva sobre PDGFR beta. El perfil de kinoma del compuesto 10-2 se compara con el del compuesto de referencia que se sirve aquí como un inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) de control. Como se puede ver en la Figura 3, el compuesto 10-2 tiene un perfil de kinoma mucho más limpio, lo que sugiere que el compuesto 10-2 tendrá un perfil de toxicidad mejorado que el compuesto de referencia.

Ejemplo 9

Inducción de muerte celular in vitro

- 5 Se probó el Compuestos 5 [como se muestra en el Ejemplo 1], 3 [como se muestra en el Ejemplo 1], 7-1 [como se muestra en el Ejemplo 1], 10-2 [como se muestra en el Ejemplo 3], 10-1 [como se muestra en el Ejemplo 2], y 13-1 [como se muestra en el Ejemplo 4] por su capacidad para inhibir el crecimiento celular y promover la muerte celular usando el ensayo de formación de colonias (CFA). Las células se trataron bien sea durante 6 o veinticuatro horas con los compuestos indicados, y luego se dejaron crecer durante 7-10 días adicionales. Luego se tiñeron las células y se contaron las colonias para determinar los valores de IC₅₀. Con el fin de ilustrar solamente, los resultados biológicos de los Compuestos 5, 3, 7-1, 10-2, 10-1 y 13-1 se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Compuestos	HT29 (IC ₅₀)	MDA-MB-231 (IC ₅₀)	FaDu (IC ₅₀)
5	10 - 25 μ M	6 - 10 μ M	
3	50 - 300 μ M	50 - 300 μ M	
7-1	6 - 10 μ M	6 - 10 μ M	
10-2	100 - 250 nM	100 - 250 nM	
10-1	15 - 3 μ M	0.8 - 1.5	
13-1	400 - 800 nM	100 -250 nM	
13-2			300-400 nM

- 10 De manera similar, el Compuesto 10-2 [como se muestra en el Ejemplo 3] se probó frente a un amplio rango de líneas celulares de cáncer. Los resultados muestran que el Compuesto 10-2 tiene actividades potentes contra estas células (Tabla 3).

Tabla 3

Línea celular	Tipo de tejido	Compuesto 10-2 (μ M)	
		6 horas	24 horas
Dld1	Cáncer de colon	0.507	0.497
SW480		0.419	0.400
HT29		0.193	0.238
H1299	Cáncer de pulmón	1.048	0.450
A549		0.509	0.502
A431	Cáncer de piel	0.537	0.424
HepG2	Cáncer de hígado	0.907	0.386
ACHN	Cáncer de riñón	0.53	0.40
FaDu	Cáncer de cabeza y cuello	0.62	0.50

Identificación del compuesto 10-2 que se direcciona a las células madre del cáncer.

Las células SW480 se tiñeron con Hoechst. La población lateral (que se muestra en la Figura 4A, área cerrada del panel superior izquierdo) se clasificó para enriquecer las células madre del cáncer. Un conjunto de control de células SW480 se trató primero con Verapamil, un inhibidor de los transportadores ABC, antes de teñirse con Hoechst. Como se muestra en el panel inferior izquierdo de la Figura 4A, el tratamiento con Verapamil da como resultado la pérdida de la población lateral. La SP representó el 1.3% de la población parental, y al cultivarse durante siete días, las células SP clasificadas disminuyeron del 98.5% al 10.1% (Figura 4A, panel superior derecho). Estos datos demuestran una característica definitoria de las CSC, la capacidad de dividirse asimétricamente y de autorrenovarse.

Se accedió a la IC₅₀ del compuesto 10-2 contra la población lateral de Hoechst en ensayos de formación de colonias y se comparó con la IC₅₀ contra la población no lateral. Como se muestra en la Fig. 4B, la población lateral es 2 veces más sensible que la población no lateral al compuesto 10-2. Además, la población lateral es más resistente que la población no lateral a la doxorrubicina. Estos datos sugieren que el compuesto 10-2 mata las células madre del cáncer.

Las células de la población lateral de Hoechst se trataron con el compuesto 10-2 y se accedió al modo de muerte celular mediante tinción con Annexin V (un marcador temprano para apoptosis). Como se muestra en la Fig. 4C, las células que mueren son positivas para Annexin V, lo que demuestra que el compuesto 10-2 es apoptótico para las células madre cancerosas.

Una de las características de las células madre cancerosas es su capacidad de autorrenovarse. Un método confiable para medir la capacidad de autorrenovación de las poblaciones celulares es la capacidad de cultivarse como esferas en ausencia de suero o fijación. Para determinar el efecto del compuesto 10-2 sobre la autorrenovación de CSC, se aislaron CSC de células de cáncer de cabeza y cuello humano FaDu mediante FACS usando el marcador de superficie de CSC CD44. Las células se cultivaron en ausencia de fijación y suero durante 5 días para formar esferas primarias. Las esferas primarias se disociaron en Accumax a células individuales, y se cultivaron como anteriormente durante 72 horas antes de la adición del compuesto 10-2 o el inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) de control. Después de cinco días de tratamiento, se capturaron imágenes de esferas representativas antes y después de la adición de azul de tripano para identificar células muertas (Figura 5A). El crecimiento de la esfera se calificó contando el número de esferas que poseían > 50 células. El % de esferogénia se calculó estableciendo la esferogénia de las células tratadas con DMSO como 100% (Figura 5B). Los resultados mostraron que el compuesto 10-2, pero no el TKI de control, inhibe la autorrenovación de CSC.

Además, también se probó si el compuesto 10-2 se puede direccionar a las células madre del cáncer in vivo. Se obtuvieron ratones nu/nu atímicos hembra de seis semanas de edad de Charles River Labs (Wilmington, MA). Los ratones fueron inyectados por vía subcutánea en el flanco con 6x10⁶ células de cáncer FaDu en 0.2 ml de DMEM libre de suero. Después de que los xenoinjertos alcanzaron un tamaño de ~ 200 mm³, los animales que portaban tumores de xenoinjerto FaDu se administraron diariamente con vehículo, carboplatino (30 mg/kg) o compuesto 10-2 (100 mg/kg) por vía oral durante cuatro días antes del sacrificio. Luego se recolectaron los tumores para las células FaDu. Se obtuvieron suspensiones de células individuales después del sacrificio de animales y la eliminación estéril de tumores. En resumen, los tumores se picaron con escalpelos estériles en piezas de 0.1 mm³ antes de ser digeridos en colagenasa/HBSS de 1 mg/ml durante 15-30 minutos con agitación constante. Después del paso a través de un filtro de malla de 40 µm, se eliminaron los glóbulos rojos, las células muertas y los restos celulares colocando la suspensión celular en 1 ml de Histopaque y recolectando la capa de interfaz después de la centrifugación a 1440 x g durante 30 minutos. Las células vivas se contaron y se usaron para medir su capacidad de formar esferas. Las células se distribuyeron a placas de 96 pocillos de fijación ultrabaja a una densidad de 100 células por pocillo en medio de células madre cancerosas (DMEM/F12, suplemento de Neurobasal B27, 20 ng/ml de EGF, 10 ng/ml de FGF, 4 µg/ml de insulina, y BSA al 0.4%). Se agregaron medios frescos cada tres días, y se determinó la formación de esferas después de 10-14 días en cultivo. Se calificaron las esferas con > 50 células. Al finalizar el experimento, se añadió azul de tripano para identificar las células muertas. Como se muestra en la Figura 6, el carboplatino de quimioterapias estándar no se direcciona a las células madre cancerosas evidenciadas por la esferogénia sin cambios. En contraste, incluso con solo un tratamiento de cuatro días, el compuesto 10-2 disminuyó significativamente las células madre cancerosas evidenciadas por la disminución de la esferogénia.

Dado que el compuesto 10-2 es un inhibidor de la quinasa, la capacidad del compuesto 10-2 para inducir la apoptosis e inhibir la autorrenovación en las células madre cancerosas sugiere que las quinasas inhibidas por el compuesto 10-2 son importantes para la CSC (CSPKs).

Ejemplo 11

Eficacia antitumoral in vivo

La actividad antitumoral del compuesto 10-2 [como se muestra en el Ejemplo 3] se probó en un modelo de ratón de xenoinjerto. A los ratones machos inmunosuprimidos con tumores de cáncer de próstata humanos PC3 subcutáneos establecidos se les administró el compuesto 10-2 (80 mg/kg), o el control del vehículo intraperitoneal (ip.). Los ratones recibieron un total de tres tratamientos (como se indica en las flechas en la Figura 7), y se analizó el volumen tumoral medio (MTV). Los tumores de control del vehículo crecieron comparativamente a los de estudios previos realizados

con el modelo PC3. Como se muestra en la Figura 7, el tratamiento con el compuesto 10-2 provocó una supresión significativa del crecimiento tumoral con una inhibición del crecimiento tumoral (TGI) del 62.5% ($p = 0.02 < 0.05$).

De forma similar, se probó la actividad antitumoral del compuesto 10-2 [como se muestra en el Ejemplo 3] en el modelo de xenoinjerto HepG2 de cáncer de hígado humano (Figura 8), modelo de xenoinjerto FaDu de cáncer de cabeza y cuello humano (Figura 9) y el modelo de xenoinjerto de cáncer gástrico humano MKN45 (Figura 10). El compuesto 10-2 se administró por vía oral diariamente a 100 mg/kg en estos tres modelos durante un período de tiempo como se indica en las figuras. Nuestros datos muestran que el compuesto 10-2 también inhibe potentemente el crecimiento tumoral en estos dos modelos de xenoinjerto.

Referencias

- 10 1. Pyle, A.D., L.F. Lock, and P.J. Donovan, Neurotrophins mediate human embryonic stem cell survival. *Nat Biotechnol*, 2006. 24(3): p. 344-50.
2. Betsholtz, C., Role of platelet-derived growth factors in mouse development. *Int J Dev Biol*, 1995. 39(5): p. 817-25.
3. Chott, A., et al., Tyrosine kinases expressed in vivo by human prostate cancer bone marrow metastases and loss of the type 1 insulin-like growth factor receptor. *Am J Pathol*, 1999. 155(4): p. 1271-9.
- 15 4. Dabrow, M.B., et al., The effects of platelet-derived growth factor and receptor on normal and neoplastic human ovarian surface epithelium. *Gynecol Oncol*, 1998. 71(1): p. 29-37.
5. Cools, J., et al., A tyrosine kinase created by fusion of the PDGFRA and FIP1L1 genes as a therapeutic target of imatinib in idiopathic hypereosinophilic syndrome. *N Engl J Med*, 2003. 348(13): p. 1201-14.
- 20 6. Heinrich, M.C., et al., PDGFRA activating mutations in gastrointestinal stromal tumors. *Science*, 2003. 299(5607): p. 708-10.
7. Holtkamp, N., et al., Mutation and expression of PDGFRA and KIT in malignant peripheral nerve sheath tumors, and its implications for imatinib sensitivity. *Carcinogenesis*, 2006. 27(3): p. 664-71.
8. Jackson, E.L., et al., PDGFR alpha-positive B cells are neural stem cells in the adult SVZ that form glioma-like growths in response to increased PDGF signaling. *Neuron*, 2006. 51(2): p. 187-99.
- 25 9. Jechlinger, M., et al., Autocrine PDGFR signaling promotes mammary cancer metastasis. *J Clin Invest*, 2006. 116(6): p. 1561-70.
10. Ongkeko, W.M., et al., Expression of protein tyrosine kinases in head and neck squamous cell carcinomas. *Am J Clin Pathol*, 2005. 124(1): p. 71-6.
11. Stock, P., et al., Platelet-derived growth factor receptor-alpha: a novel therapeutic target in human hepatocellular cancer. *Mol Cancer Ther*, 2007. 6(7): p. 1932-41.
- 30 12. Sulzbacher, I., et al., Expression of platelet-derived growth factor-AA is associated with tumor progression in osteosarcoma. *Mod Pathol*, 2003. 16(1): p. 66-71.
13. Wilczynski, S.P., et al., Expression and mutational analysis of tyrosine kinase receptors c-kit, PDGFRalpha, and PDGFRbeta in ovarian cancers. *Hum Pathol*, 2005. 36(3): p. 242-9.
- 35 14. Zhang, T., et al., Overexpression of platelet-derived growth factor receptor alpha in endothelial cells of hepatocellular carcinoma associated with high metastatic potential. *Clin Cancer Res*, 2005. 11(24 Pt 1): p. 8557-63.
15. Westermarck, B. and C.H. Heldin, Platelet-derived growth factor. Structure, function and implications in normal and malignant cell growth. *Acta Oncol*, 1993. 32(2): p. 101-5.
16. Dolloff, N.G., et al., Bone-metastatic potential of human prostate cancer cells correlates with Akt/PKB activation by alpha platelet-derived growth factor receptor. *Oncogene*, 2005. 24(45): p. 6848-54.
- 40 17. Dolloff, N.G., et al., Human bone marrow activates the Akt pathway in metastatic prostate cells through transactivation of the alpha-platelet-derived growth factor receptor. *Cancer Res*, 2007. 67(2): p. 555-62.
18. Tsutsumi, N., et al., Essential role of PDGFRalpha-p70S6K signaling in mesenchymal cells during therapeutic and tumor angiogenesis in vivo: role of PDGFRalpha during angiogenesis. *Circ Res*, 2004. 94(9): p. 1186-94.
- 45 19. Joosten, P.H., et al., Promoter haplotype combinations of the platelet-derived growth factor alpha-receptor gene predispose to human neural tube defects. *Nat Genet*, 2001. 27(2): p. 215-7.
20. Lasky, J.A., et al., Upregulation of the PDGF-alpha receptor precedes asbestos-induced lung fibrosis in rats. *Am J Respir Crit Care Med*, 1998. 157(5 Pt 1): p. 1652-7.

21. Ferns, G.A., et al., Inhibition of neointimal smooth muscle accumulation after angioplasty by an antibody to PDGF. Science, 1991. 253(5024): p. 1129-32.

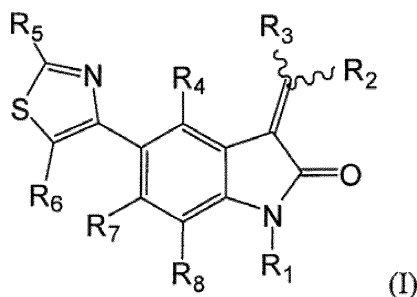
22. Johnson, R.J., et al., Inhibition of mesangial cell proliferation and matrix expansion in glomerulonephritis in the rat by antibody to platelet-derived growth factor. J Exp Med, 1992. 175(5): p. 1413-6.

5 23. Raines, E.W., S.K. Dower, and R. Ross, Interleukin-1 mitogenic activity for fibroblasts and smooth muscle cells is due to PDGF-AA. Science, 1989. 243(4889): p. 393-6.

24. Ponti, D., et al., Isolation and in vitro propagation of tumorigenic breast cancer cells with stem/progenitor cell properties. Cancer Res, 2005. 65(13): p. 5506-11.

Los siguientes párrafos numerados definen realizaciones particulares de la presente invención:

10 1. Un compuesto de fórmula (I),



o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

15 R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R_2 es heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_3 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

20 R_4 , R_7 , y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$;

R_5 es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_6 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a ;

30 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b , R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

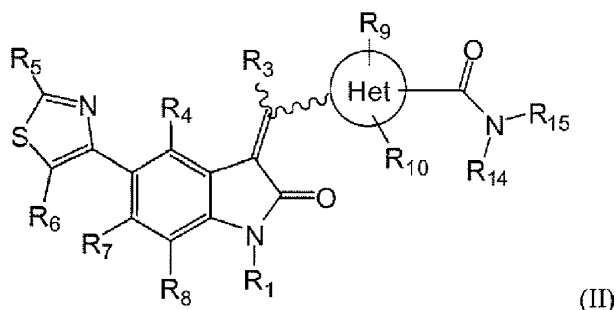
35 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

2. El compuesto del párrafo 1, en donde R_1 es hidrógeno.

3. El compuesto del párrafo 1, en donde R_3 es hidrógeno.

40 4. El compuesto del párrafo 1, en donde R_1 y R_3 son cada uno independientemente hidrógeno.

5. El compuesto del párrafo 1, en donde R_6 es hidrógeno o alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido.
6. El compuesto del párrafo 1, en donde R_6 es hidrógeno.
7. El compuesto del párrafo 1, en donde R_1 , R_3 y R_6 son cada uno independientemente hidrógeno.
8. El compuesto del párrafo 1, en donde R_4 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.
- 5 9. El compuesto del párrafo 1, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.
10. El compuesto del párrafo 1, en donde R_5 es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos.
11. El compuesto del párrafo 10, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.
12. El compuesto del párrafo 1, en donde R_5 es arilo o arilo sustituido.
- 10 13. El compuesto del párrafo 12, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.
14. El compuesto del párrafo 1, en donde R_5 es fenilo o fenilo sustituido.
15. El compuesto del párrafo 14, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.
16. El compuesto del párrafo 1, en donde R_5 es heterociclo o heterociclo sustituido.
17. El compuesto del párrafo 16, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.
- 15 18. El compuesto del párrafo 1, en donde R_5 es heteroarilo o heteroarilo sustituido.
19. El compuesto del párrafo 18, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.
20. El compuesto del párrafo 1, en donde R_5 es piridina o piridina sustituida.
21. El compuesto del párrafo 20, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.
22. El compuesto del párrafo 1, en donde R_2 es arilo o arilo sustituido.
- 20 23. El compuesto del párrafo 22, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.
24. El compuesto del párrafo 1, en donde R_2 es heteroarilo o heteroarilo sustituido.
25. El compuesto del párrafo 24, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.
26. El compuesto del párrafo 1, en donde R_2 es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S.
- 25 27. El compuesto del párrafo 26, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.
28. Un compuesto de fórmula II,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

- 30 Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2Re$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

5 R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂R_e;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

10 R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a;

R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido

15 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

20 R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

29. El compuesto del párrafo 28, en donde R₁ es hidrógeno.

25 30. El compuesto del párrafo 28, en donde R₃ es hidrógeno y R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido.

31. El compuesto del párrafo 28, en donde R₁ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno.

32. El compuesto del párrafo 28, en donde R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido.

33. El compuesto del párrafo 28, en donde R₆ es hidrógeno.

30 34. El compuesto del párrafo 28, en donde R₁, R₃ y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno.

35. El compuesto del párrafo 28, en donde R₄, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

36. El compuesto del párrafo 28, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

37. El compuesto del párrafo 28, en donde R₅ es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

35 38. El compuesto del párrafo 37, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

39. El compuesto del párrafo 28, en donde R₅ es arilo o arilo sustituido.

40. El compuesto del párrafo 39, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

41. El compuesto del párrafo 28, en donde R₅ es fenilo o fenilo sustituido.

42. El compuesto del párrafo 41, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

40 43. El compuesto del párrafo 28, en donde R₅ es heterociclo o heterociclo sustituido.

44. El compuesto del párrafo 43, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

45. El compuesto del párrafo 28, en donde R₅ es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

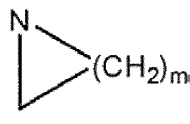
46. El compuesto del párrafo 45, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

47. El compuesto del párrafo 28, en donde R₅ es piridina o piridina sustituida.

48. El compuesto del párrafo 47, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

49. El compuesto del párrafo 28, en donde R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dicho R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros.

50. El compuesto del párrafo 28, en donde R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido, o dicho R₁₄ y R₁₅ junto con la N a la que están unidos forman un sustituido o no sustituido



en donde m es un entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5.

51. El compuesto del párrafo 50, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

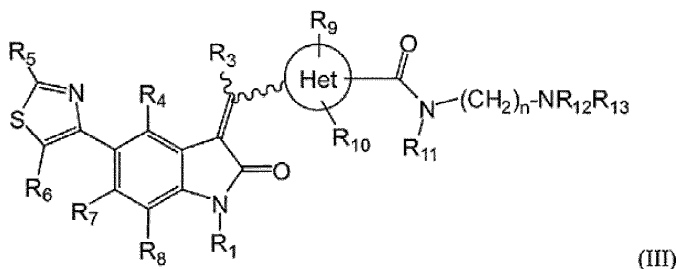
52. El compuesto del párrafo 51, en donde R₅ es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

53. El compuesto del párrafo 51, en donde R₅ es arilo o arilo sustituido.

54. El compuesto del párrafo 51, en donde R₅ es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

55. El compuesto del párrafo 51, en donde R₅ es fenilo o fenilo sustituido.

56. Un compuesto de fórmula III,



o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

- R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

- R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂R_e;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a;

R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

- R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

n es un entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6; y

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

5 R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

10 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

57. El compuesto del párrafo 56, en donde R₁ es hidrógeno.

58. El compuesto del párrafo 56, en donde R₃ es hidrógeno.

59. El compuesto del párrafo 56, en donde R₁ y R₃ son cada uno independientemente hidrógeno.

60. El compuesto del párrafo 56, en donde R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido.

15 61. El compuesto del párrafo 56, en donde R₆ es hidrógeno.

62. El compuesto del párrafo 56, en donde R₁, R₃ y R₆ son cada uno independientemente hidrógeno.

63. El compuesto del párrafo 56, en donde R₄, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

64. El compuesto del párrafo 56, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno.

20 65. El compuesto del párrafo 56, en donde R₅ es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

66. El compuesto del párrafo 65, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno.

67. El compuesto del párrafo 56, en donde R₅ es arilo o arilo sustituido.

68. El compuesto del párrafo 67, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno.

69. El compuesto del párrafo 56, en donde R₅ es fenilo o fenilo sustituido.

25 70. El compuesto del párrafo 69, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno.

71. El compuesto del párrafo 56, en donde R₅ es heterociclo o heterociclo sustituido.

72. El compuesto del párrafo 71, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno.

73. El compuesto del párrafo 56, en donde R₅ es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

74. El compuesto del párrafo 73, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno.

30 75. El compuesto del párrafo 56, en donde R₅ es piridina o piridina sustituida.

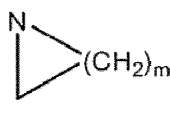
76. El compuesto del párrafo 75, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno.

77. El compuesto del párrafo 56, en donde R₁₁ es hidrógeno.

78. El compuesto del párrafo 56, en donde n es 2 o 3.

35 79. El compuesto del párrafo 56, en donde R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dicho R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros.

80. El compuesto del párrafo 56, en donde R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido, o dicho R₁₂ y R₁₃ junto con la N a la que están unidos forman un sustituido o no sustituido



en donde m es un entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5.

81. El compuesto del párrafo 80, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, R₈ y R₁₁ son cada uno independientemente hidrógeno.

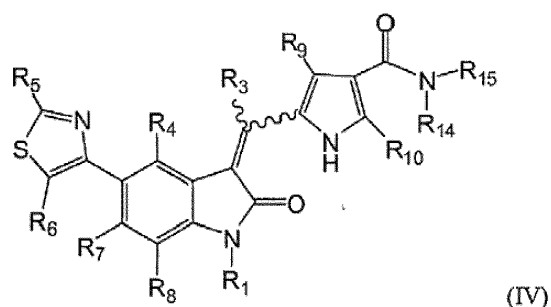
82. El compuesto del párrafo 81, en donde R₅ es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

5 83. El compuesto del párrafo 81, en donde R₅ es arilo o arilo sustituido.

84. El compuesto del párrafo 81, en donde R₅ es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

85. El compuesto del párrafo 81, en donde R₅ es fenilo o fenilo sustituido.

86. Un compuesto de fórmula IV,



10 o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

15 R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

R₃ y R₁₀ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

20 R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂R_e;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

25 R₆ y R₉ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a;

R₁₄ y R₁₅ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

30 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

35 R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

87. El compuesto del párrafo 86, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇ y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

40 88. El compuesto del párrafo 87, en donde R₉ y R₁₀ son cada uno independientemente metilo.

89. El compuesto del párrafo 87, en donde R_{14} y R_{15} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido, o dicho R_{14} y R_{15} junto con el N al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros.

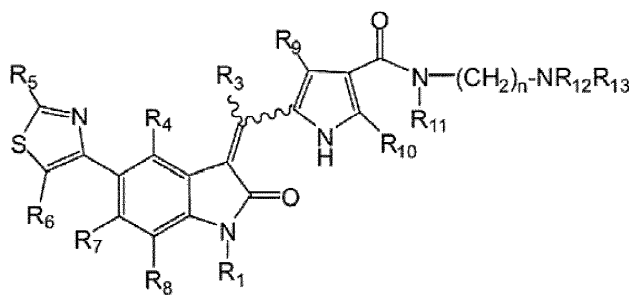
5 90. El compuesto del párrafo 89, en donde R_5 es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

91. El compuesto del párrafo 89, en donde R_5 es arilo o arilo sustituido.

92. El compuesto del párrafo 89, en donde R_5 es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

93. El compuesto del párrafo 89, en donde R_5 es fenilo o fenilo sustituido.

94. Un compuesto de fórmula V,



(V)

o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

15 R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 y R_{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

20 R_4 , R_7 , y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$;

R_5 es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

25 R_6 y R_9 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a ;

R_{11} es hidrógeno o alquilo C_{1-4} ;

30 R_{12} y R_{13} son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_{12} y R_{13} junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

n es un entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6; y

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

35 R_b , R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

40 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

95. El compuesto del párrafo 94, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 , R_8 y R_{11} son cada uno independientemente hidrógeno.

96. El compuesto del párrafo 95, en donde R_9 y R_{10} son cada uno independientemente metilo, y n es 2.

97. El compuesto del párrafo 96, en donde R_{12} y R_{13} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido, o dicho R_{12} y R_{13} junto con el N al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros.

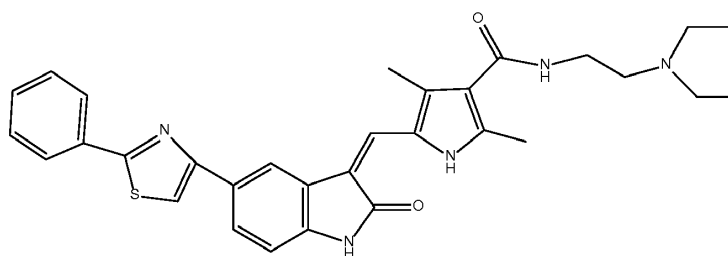
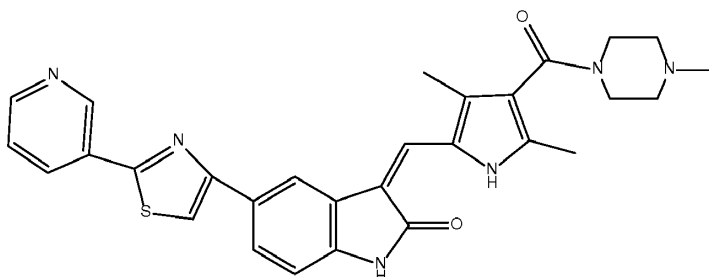
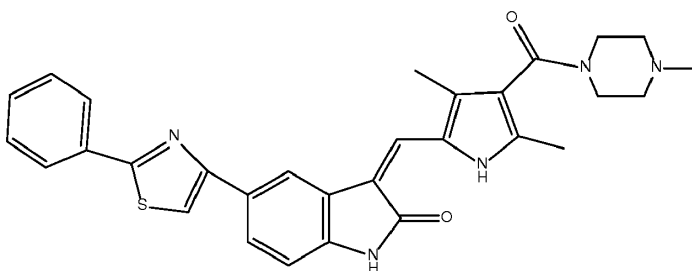
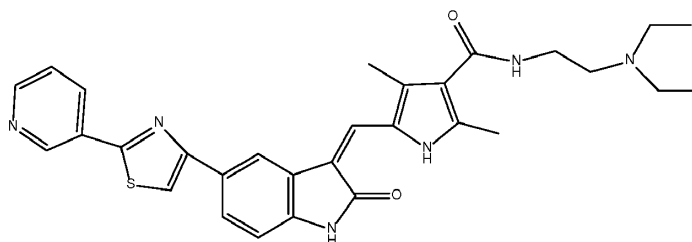
5 98. El compuesto del párrafo 97, en donde R_5 es alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos.

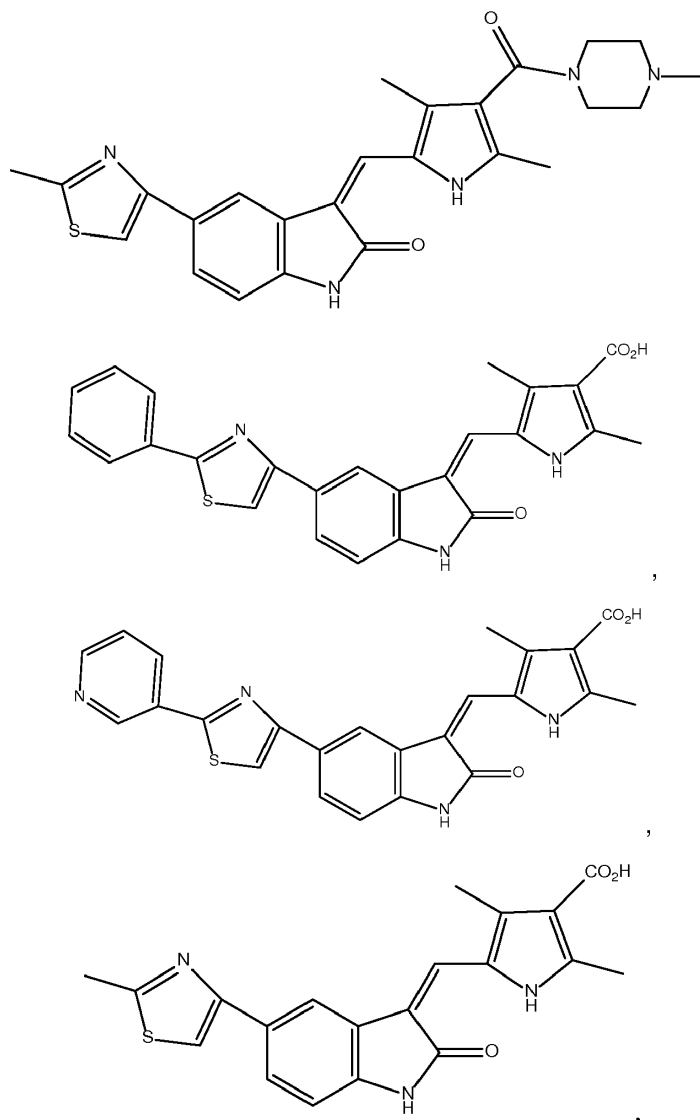
99. El compuesto del párrafo 97, en donde R_5 es arilo o arilo sustituido.

100. El compuesto del párrafo 97, en donde R_5 es heteroarilo o heteroarilo sustituido.

101. El compuesto del párrafo 97, en donde R_5 es fenilo o fenilo sustituido.

10 102. El compuesto del párrafo 1 seleccionado del grupo que consiste en:





5 y un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo.

103. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en uno cualquiera de los párrafos 1-102 y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable.

104. Un método para tratar el cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103.

105. El método del párrafo 104, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer genitourinario, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer gastrointestinal, 15 cáncer gástrico, hepatoma, tumor del estroma gastrointestinal, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, trastornos mieloproliferativos y glioblastoma.

106. El método del párrafo 104, en donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de piel, cáncer de próstata, cáncer colorrectal, cáncer gástrico, hepatoma y carcinoma de 20 células renales.

107. Un método para tratar el cáncer de cáncer hepatocelular (CHC) en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103.

108. Un método para tratar el cáncer gástrico en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103.
- 5 109. Un método para tratar el cáncer de cabeza y cuello en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103.
110. Un método para tratar el cáncer de próstata en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103.
- 10 111. Un método para inhibir/reducir/disminuir la supervivencia de las células madre del cáncer y/o la autorrenovación al inhibir o disminuir la actividad no deseada de las quinasas en las CSC.
112. Un método para inhibir el nicho de células madre del cáncer, o la señalización de las células del estroma al direccionarse a las CSCPK.
- 15 113. Un método para inhibir/reducir/disminuir la supervivencia y/o proliferación de células madre cancerosas en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103.
114. Un método para tratar el cáncer mediante la inhibición/reducción/disminución de la supervivencia y/o proliferación de células madre del cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103.
- 20 115. Un método para tratar cánceres en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103, para inhibir las CSCPK.
- 25 116. El método del párrafo 115, en donde los cánceres se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer genitourinario, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, hepatoma, tumor del estroma gastrointestinal, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, trastornos mieloproliferativos y glioblastoma.
- 30 117. Un método para tratar el cáncer metastásico en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103, para inhibir las CSCPK.
118. Un método para tratar cánceres en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103, para inhibir las CSCPK.
- 35 119. El método del párrafo 118, en donde los cánceres se seleccionan del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer genitourinario, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, hepatoma, tumor del estroma gastrointestinal, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, crónico leucemia mielógena, leucemia mielógena aguda, trastornos mieloproliferativos y glioblastoma.
- 40 120. Un método para tratar el cáncer metastásico en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103, para inhibir las CSCPK.
- 45 121. Un método para tratar el cáncer mediante la inhibición de la angiogénesis, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en los párrafos 103 direccionándose a PDGFR α en un mamífero.
122. Un método para inhibir la interacción de la célula llamada estroma del cáncer direccionándose a PDGFR α en un mamífero.
- 50 123. Un método para identificar un candidato a fármaco capaz de inhibir la interacción entre células cancerosas y células del estroma mediante el cribado del candidato a fármaco contra PDGFR α como objetivo.

124. Un método para tratar el cáncer mediante la inhibición del reclutamiento de células del estroma en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103.

5 125. Un método para inhibir el reclutamiento de células del estroma mediante la inhibición de la actividad PDGFR α en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103.

126. Un método para tratar un trastorno relacionado con la proteína quinasa en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en el párrafo 103.

10 127. El método del párrafo 126, en donde dicha proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste en serina-treonina quinasas, tirosina quinasas receptoras y tirosina quinasas no receptoras.

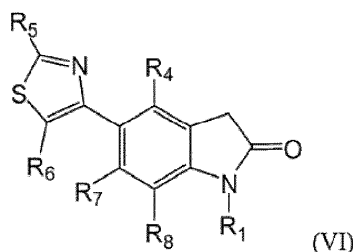
128. El método del párrafo 126, en donde el trastorno relacionado con la proteína quinasa es un cáncer seleccionado del grupo que consiste en cáncer de pulmón, cáncer de vejiga, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de pulmón de células pequeñas, glioma, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón de células no pequeñas, cáncer genitourinario, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin, cáncer gastrointestinal, cáncer gástrico, hepatoma, tumor del estroma gastrointestinal, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células renales, astrocitoma, sarcoma de Kaposi, leucemia mielógena crónica, leucemia mielógena aguda, trastornos mieloproliferativos y glioblastoma.

20 129. El método del párrafo 126, en donde el trastorno relacionado con la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste en diabetes, un trastorno autoinmune, un trastorno de hiperproliferación, angiogénesis, un trastorno inflamatorio, un trastorno inmunológico, un trastorno cardiovascular, restenosis, fibrosis, psoriasis, enfermedad de von Heppel-Lindau, osteoartritis, neurodegeneración, infección y artritis reumatoide.

25 130. Un método para modular la actividad catalítica de una proteína quinasa, que comprende poner en contacto dicha proteína quinasa con un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como se describe en uno cualquiera de los párrafos 1-102.

131. El método del párrafo 130, en donde la proteína quinasa se selecciona del grupo que consiste en serina-treonina quinasas, tirosina quinasas receptoras y tirosina quinasas no receptoras.

132. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



30 en donde:

R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

35 R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂R_e;

40 R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

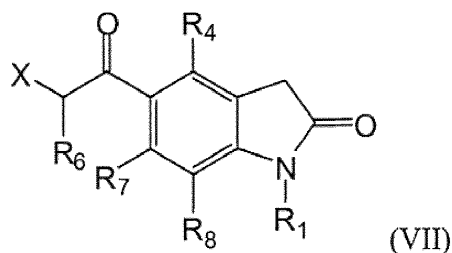
R₆ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a;

45 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

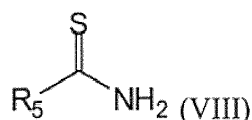
5 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII,



10 en donde R₁, R₄, R₇, y R₈ se definen como anteriormente, y X es un grupo saliente seleccionado de Cl, Br, I, y -OSO₂R, en el que R es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido,

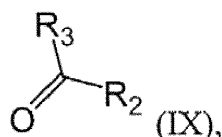
con un compuesto de fórmula VIII,



en donde R₅ se define como aquí anteriormente, para proporcionar el compuesto de fórmula VI.

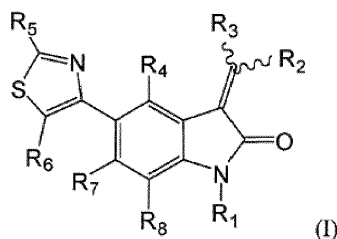
15 133. El proceso del párrafo 132, en donde R₁, R₄, R₇ y R₈ son independientemente hidrógeno; R₅ es arilo, heterociclo, alquilarilo o alquilheteroarilo, en donde dicho alquilo, arilo, heterociclo o heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido; y X es Cl.

134. El proceso del párrafo 132, que comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula IV con un compuesto de fórmula IX,



20 en donde R₂ es heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido; y R₃ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

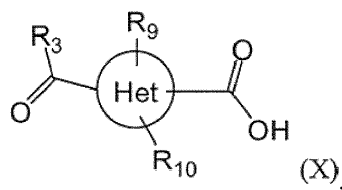
para proporcionar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



25 en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, y R₈ se definen como aquí anteriormente.

135. El proceso del párrafo 134, en donde R₁, R₃, R₄, R₆, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno.

136. El proceso del párrafo 132, que comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula X o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

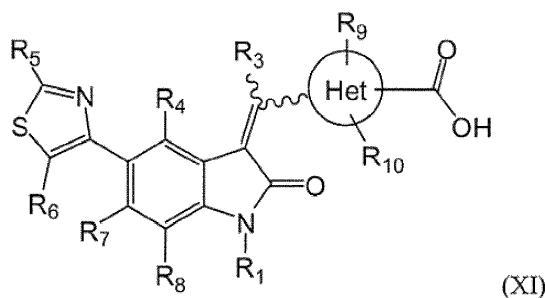
5 R_3 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_9 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, o OR_a ;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alqueno o alqueno sustituido, alquino o alquino sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalqueno o cicloalqueno sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido; y

10 R_{10} es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

para proporcionar un compuesto de fórmula XI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde Het, R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 y R_{10} se definen como aquí anteriormente.

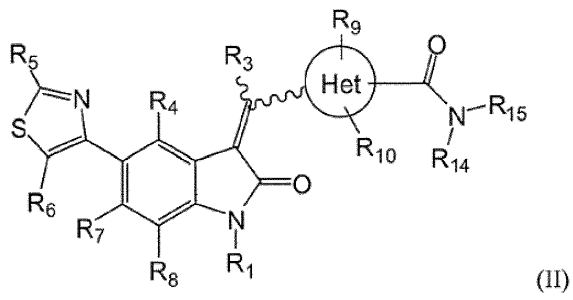
15 137. El proceso del párrafo 136, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno.

138. El proceso del párrafo 136, que comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula XI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un compuesto XII o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



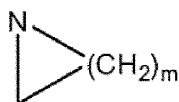
20 en donde R_{14} y R_{15} son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_{14} y R_{15} junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido;

para proporcionar un compuesto de fórmula II o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



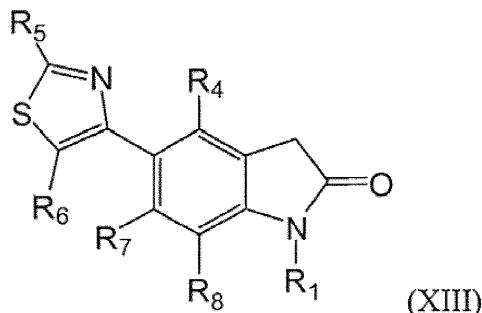
en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{10} , R_{14} y R_{15} se definen como aquí anteriormente.

25 139. El proceso del párrafo 138, en donde R_1 , R_3 , R_4 , R_6 , R_7 y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno, R_9 y R_{10} son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido, y R_{14} y R_{15} son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-4} o alquilo C_{1-4} sustituido o dicho R_{14} y R_{15} junto con la N a la que están unidos forman un sustituido o no sustituido



en donde m es un entero seleccionado del grupo que consiste en 1, 2, 3, 4 y 5.

140. Un compuesto de fórmula XIII,



(XIII)

- 5 o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

R₁ es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, C(=O)OR_d, C(=O)R_a, o C(=O)NR_bR_c;

- 10 R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a, SR_a, S(=O)R_e, S(=O)₂R_e, P(=O)₂R_e, S(=O)₂OR_e, P(=O)₂OR_e, NR_bR_c, NR_bS(=O)₂R_e, NR_bP(=O)₂R_e, S(=O)₂NR_bR_c, P(=O)₂NR_bR_c, C(=O)OR_e, C(=O)R_a, C(=O)NR_bR_c, OC(=O)R_a, OC(=O)NR_bR_c, NR_bC(=O)OR_e, NR_dC(=O)NR_bR_c, NR_dS(=O)₂NR_bR_c, NR_dP(=O)₂NR_bR_c, NR_bC(=O)R_a, o NR_bP(=O)₂R_e;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

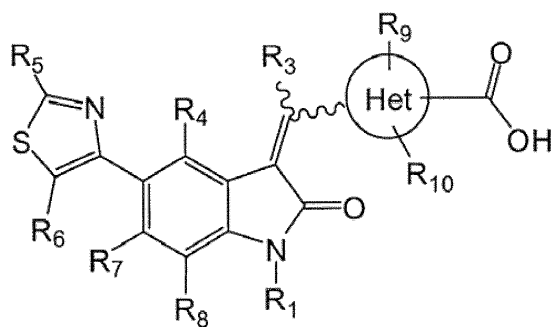
R₆ es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF₃, OCF₃, alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a;

- 20 R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R_b, R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

- 25 R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

141. Un compuesto de fórmula XI,



(XI)

o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

5 R_1 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $C(=O)OR_d$, $C(=O)R_a$, o $C(=O)NR_bR_c$;

R_3 es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

10 R_4 , R_7 , y R_8 son cada uno independientemente hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, OR_a , SR_a , $S(=O)R_e$, $S(=O)_2R_e$, $P(=O)_2R_e$, $S(=O)_2OR_e$, $P(=O)_2OR_e$, NR_bR_c , $NR_bS(=O)_2R_e$, $NR_bP(=O)_2R_e$, $S(=O)_2NR_bR_c$, $P(=O)_2NR_bR_c$, $C(=O)OR_e$, $C(=O)R_a$, $C(=O)NR_bR_c$, $OC(=O)R_a$, $OC(=O)NR_bR_c$, $NR_bC(=O)OR_e$, $NR_dC(=O)NR_bR_c$, $NR_dS(=O)_2NR_bR_c$, $NR_dP(=O)_2NR_bR_c$, $NR_bC(=O)R_a$, o $NR_bP(=O)_2R_e$;

15 R_5 es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_6 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido, u OR_a ;

R_9 es hidrógeno, halógeno, ciano, nitro, CF_3 , OCF_3 , alquilo o alquilo sustituido, o OR_a ;

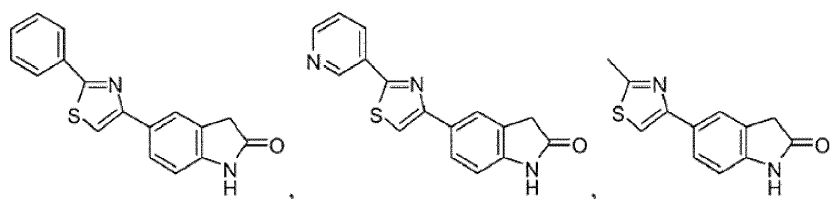
20 R_{10} es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R_a es hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

25 R_b , R_c y R_d son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido, o dicho R_b y R_c junto con el N al que están unidos, forman opcionalmente un heterociclo o heterociclo sustituido; y

R_e es alquilo o alquilo sustituido, alquenilo o alquenilo sustituido, alquinilo o alquinilo sustituido, cicloalquilo o cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo o cicloalquenilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido.

30 142. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

35 143. La composición farmacéutica del párrafo 103, en donde el excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable es una mezcla de solución o una mezcla de suspensión que comprende, en peso, aproximadamente 12.5% de DMA, aproximadamente 52.5% de PEG400 y aproximadamente 35% de 20% de vitamina E.

144. La composición farmacéutica del párrafo 103, que comprende además al menos otra terapia anticancerígena.

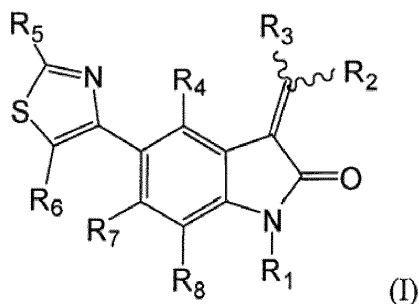
145. La composición farmacéutica del párrafo 144, en donde dicha terapia anticancerígena es al menos una terapia seleccionada del grupo que consiste en radioterapia (XRT), agentes citotóxicos, agentes direccionados y agentes adyuvantes.

40 146. La composición farmacéutica de los párrafos 144 o 145, en donde dicha terapia anticancerígena se selecciona de gemcitabina, erlotinib, taxol/taxotere, platino (carboplatino y cisplatino), 5-FU, adriamicina, sorafenib, imatinib, avastin, erbitux y herceptin.

147. Un método para tratar el cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica como se describe en uno cualquiera de los párrafos 144-146.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

R₁ es hidrógeno;

R₂ es heterociclo o heterociclo sustituido;

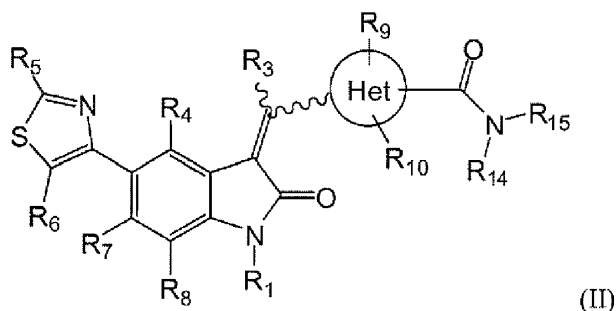
R₃ es hidrógeno;

R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno;

R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (II),



o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

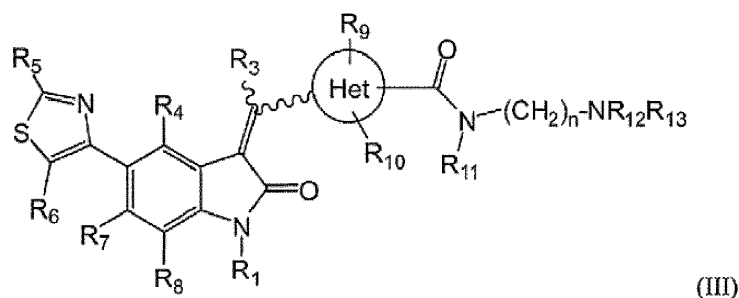
Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido;

R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido;

R₁₄ y R₁₅ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dicho R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (III),



o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

5 R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido;

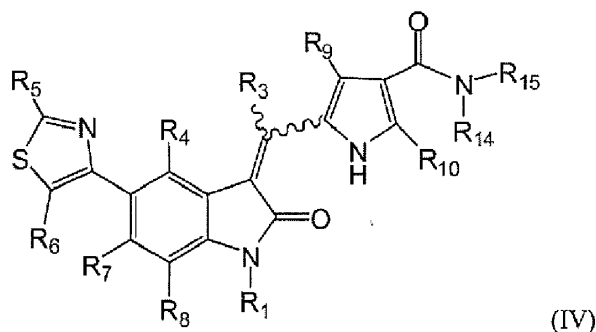
R₉ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o C₁₋₄ sustituido;

R₁₁ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;

10 R₁₂ y R₁₃ son independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dicho R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros;

n es un entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (IV),



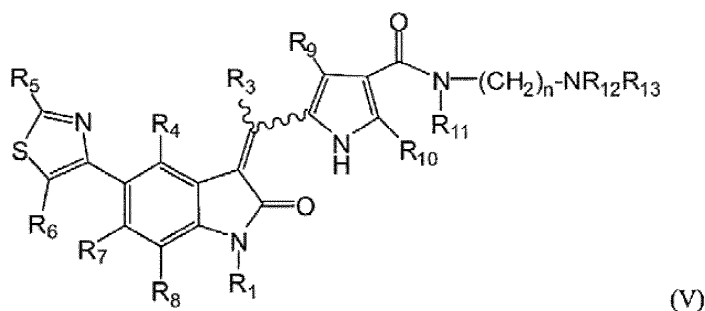
15 o un enantiómero, diastereómero, tautómero o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen los siguientes significados y son, para cada aparición, seleccionados independientemente:

R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido;

R₉ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido;

20 R₁₄ y R₁₅ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dicho R₁₄ y R₁₅ junto con el N al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros.

5. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el compuesto es un compuesto de fórmula (V),



R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido;

R₉ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido;

5 R₁₂ y R₁₃ son cada uno independientemente hidrógeno, alquilo o alquilo sustituido, o dicho R₁₂ y R₁₃ junto con el N al que están unidos, opcionalmente forman un heterociclo saturado sustituido o no sustituido de 3 miembros, 4 miembros, 5 miembros, 6 miembros o 7 miembros;

n es un entero seleccionado de 2, 3, 4, 5 y 6.

6. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 to 5, en donde R₅ es:

alquilarilo o alquilheteroarilo, en el que dicho alquilo, arilo o heteroarilo pueden estar opcionalmente sustituidos; o
arilo o arilo sustituido; o

10 fenilo o fenilo sustituido; o

heterociclo o heterociclo sustituido; o

heteroarilo o heteroarilo sustituido; o

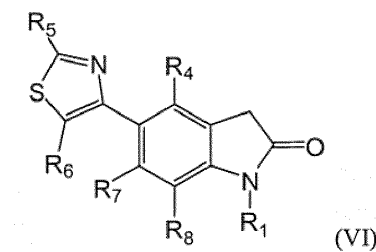
piridina o piridina sustituida.

15 7. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, opcionalmente en donde el excipiente, vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable es una solución mezcla o suspensión que comprende, en peso, aproximadamente 12.5% de DMA, aproximadamente 52.5% de PEG400 y aproximadamente 35% de 20% de vitamina E.

20 8. La composición farmacéutica de la reivindicación 7, que comprende además al menos otra terapia anticancerígena opcionalmente seleccionada de radioterapia, agentes citotóxicos, agentes direccionados o agentes adyuvantes.

9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7 u 8 para uso en un método para tratar el cáncer en un mamífero o para uso en el tratamiento de un trastorno relacionado con la proteína quinasa en un mamífero, comprendiendo el método administrar al mamífero que lo necesita una cantidad terapéuticamente efectiva de la composición farmacéutica, opcionalmente en donde la composición farmacéutica inhibe las CSCPK.

25 10. Un proceso para preparar un compuesto de fórmula VI o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde:

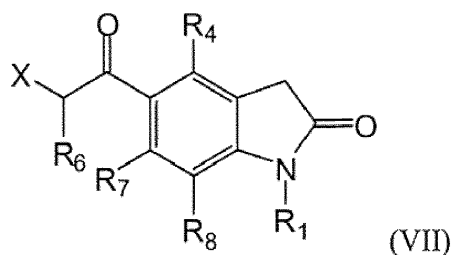
R₁ es hidrógeno;

R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno;

30 R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

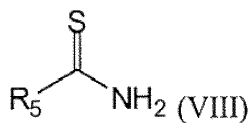
R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido,

que comprende hacer reaccionar un compuesto de fórmula VII,



en donde R₁, R₄, R₇, y R₈ se definen como anteriormente, y X es un grupo saliente seleccionado de Cl, Br, I, y -OSO₂R, en el que R es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido,

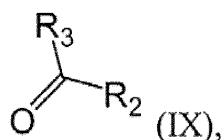
con un compuesto de fórmula VIII,



5

en donde R₅ se define como aquí anteriormente, para proporcionar el compuesto de fórmula VI.

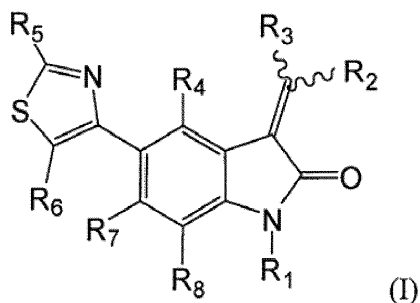
11. El proceso de la reivindicación 10, que comprende además hacer reaccionar el compuesto de fórmula VI con un compuesto de fórmula IX,



10

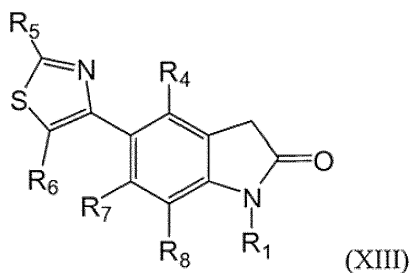
en donde R₂ es heterociclo o heterociclo sustituido; y R₃ es hidrógeno;

para proporcionar un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, y R₈ se definen como aquí anteriormente.

12. Un compuesto de fórmula XIII,



15

o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen el siguiente significado y, para cada caso, se seleccionan independientemente:

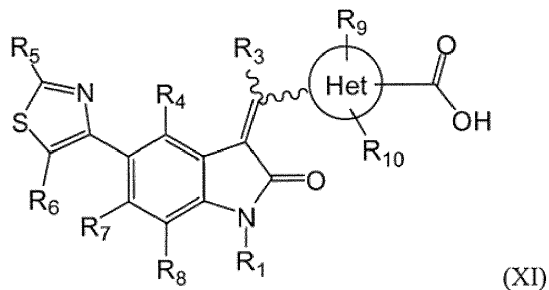
R₁ es hidrógeno;

R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno;

R₅ es heterociclo o heterociclo sustituido, o arilo o arilo sustituido;

R₆ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido.

13. Un compuesto de fórmula XI,



- 5 o un enantiómero, diastereómero, tautómero, o sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde los símbolos tienen el siguiente significado y, para cada caso, se seleccionan independientemente:

Het es un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene al menos un heteroátomo seleccionado de N, O y S;

R₁ es hidrógeno;

R₃ es hidrógeno;

- 10 R₄, R₇, y R₈ son cada uno independientemente hidrógeno;

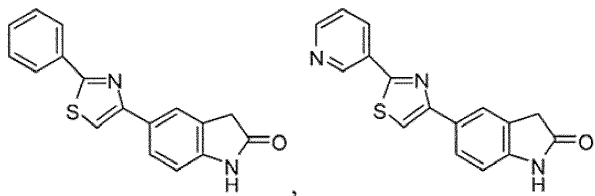
R₅ es alquilo o alquilo sustituido, heterociclo o heterociclo sustituido, arilo o arilo sustituido;

R₆ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido;

R₉ es hidrógeno, alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido;

R₁₀ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄ o alquilo C₁₋₄ sustituido.

- 15 14. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



y una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

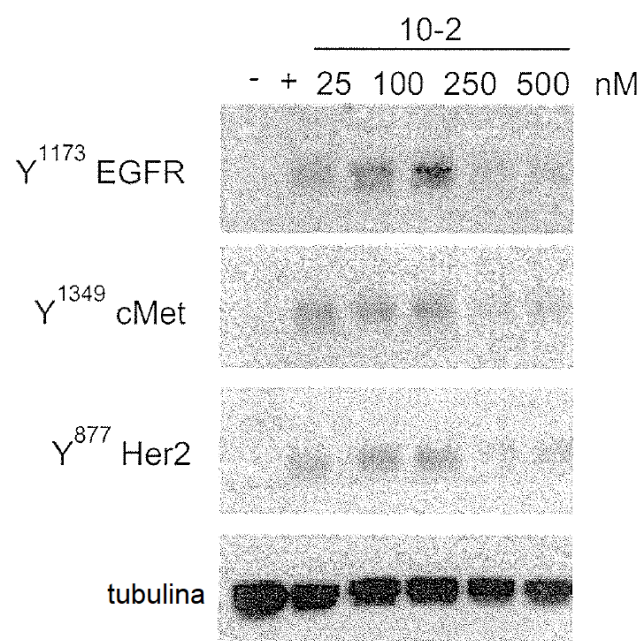


FIG. 1

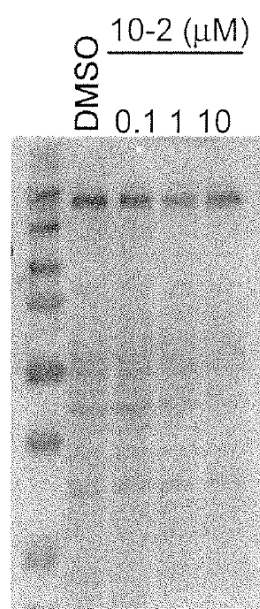
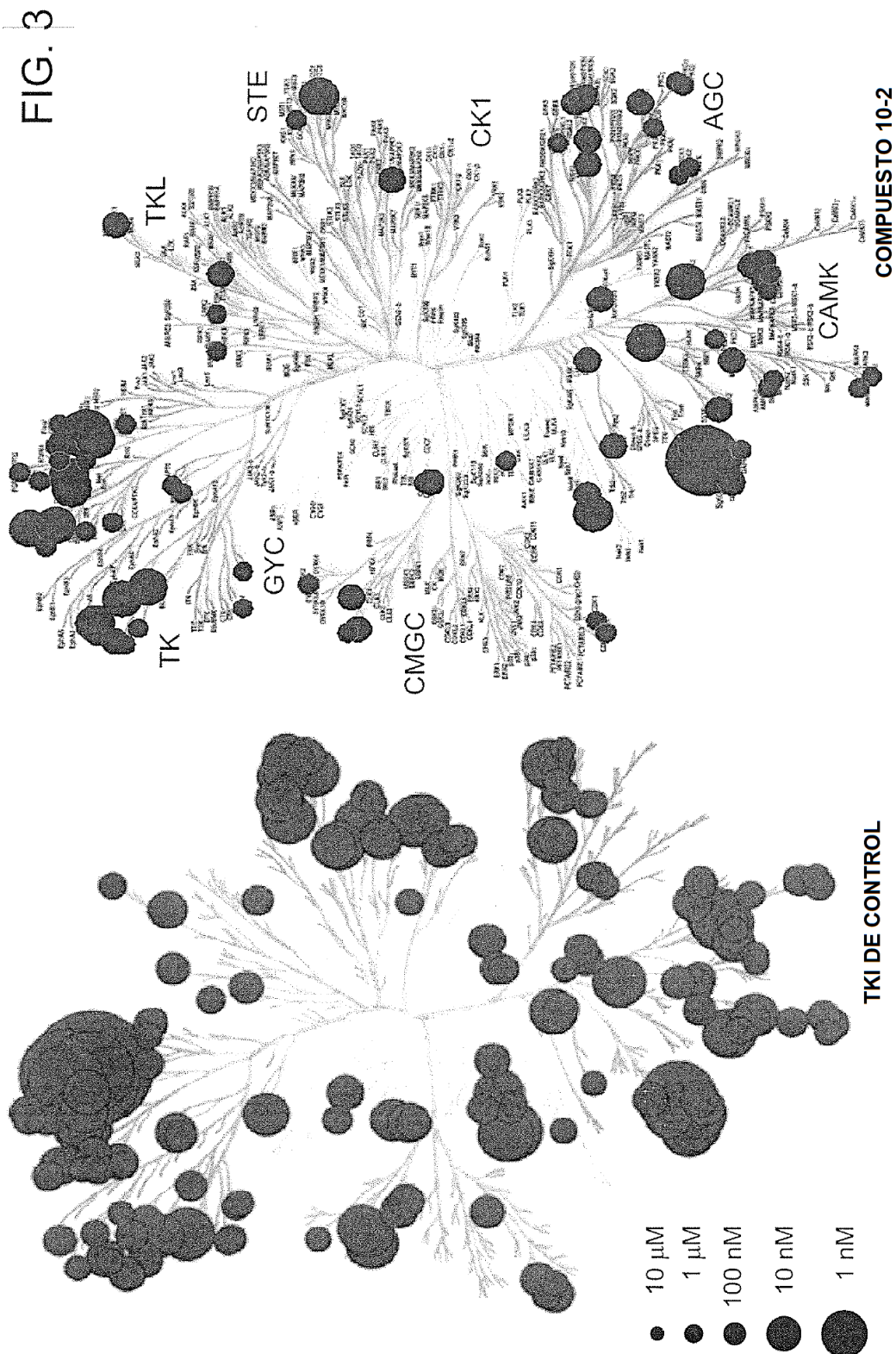


FIG. 2



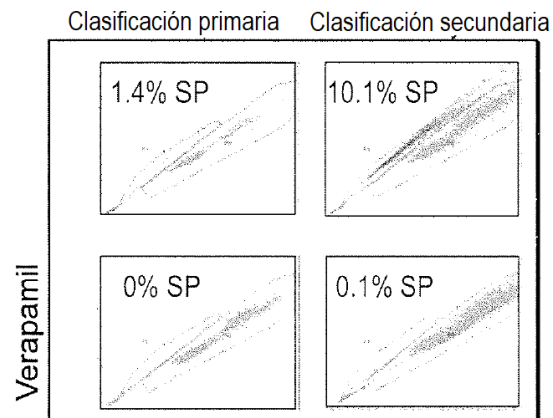


FIG. 4A

		IC ₅₀	Fenotipo de SP
Doxorubicina	NSP	2.7 nM	-
	SP	33.6 nM	12.5 veces más resistente
10-2	NSP	430 nM	-
	SP	220 nM	2 veces más resistente

FIG. 4B

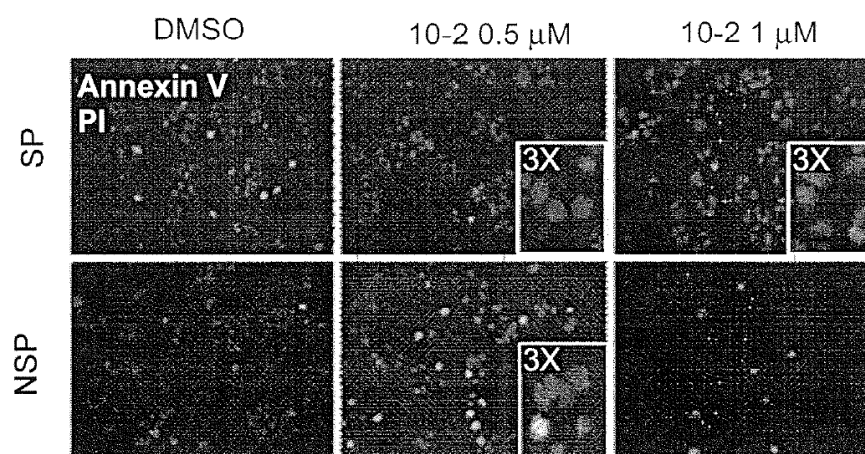


FIG. 4C

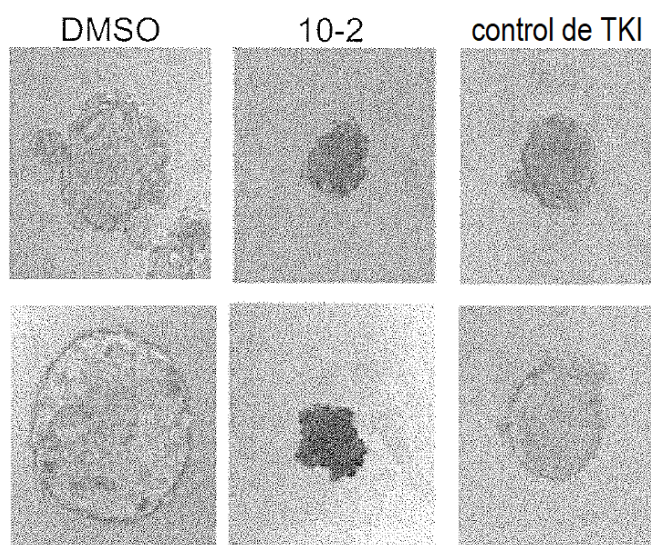


FIG. 5A

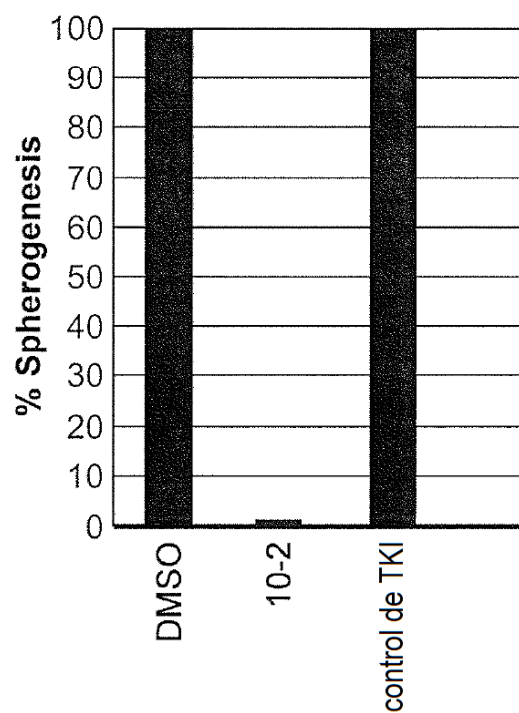


FIG. 5B

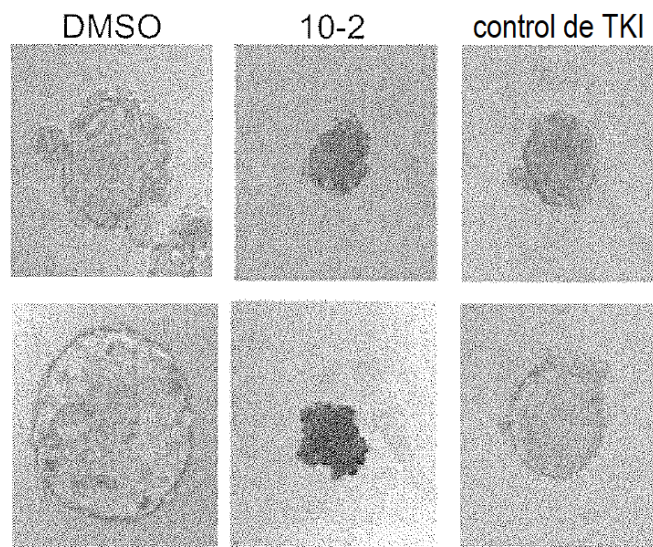


FIG. 5A

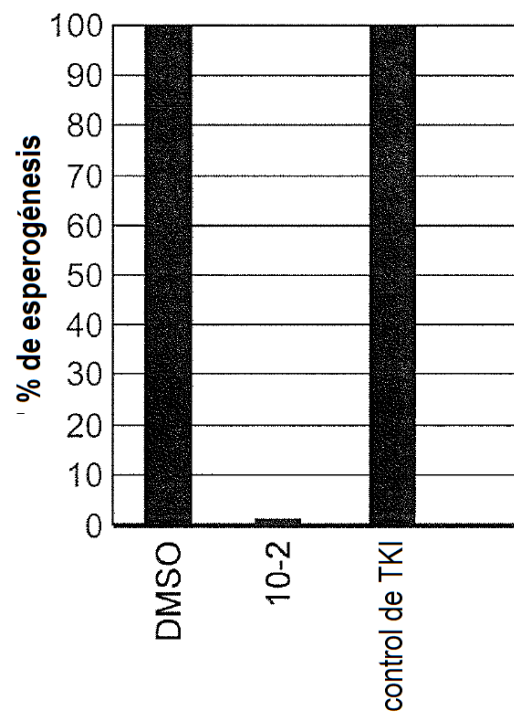


FIG. 5B

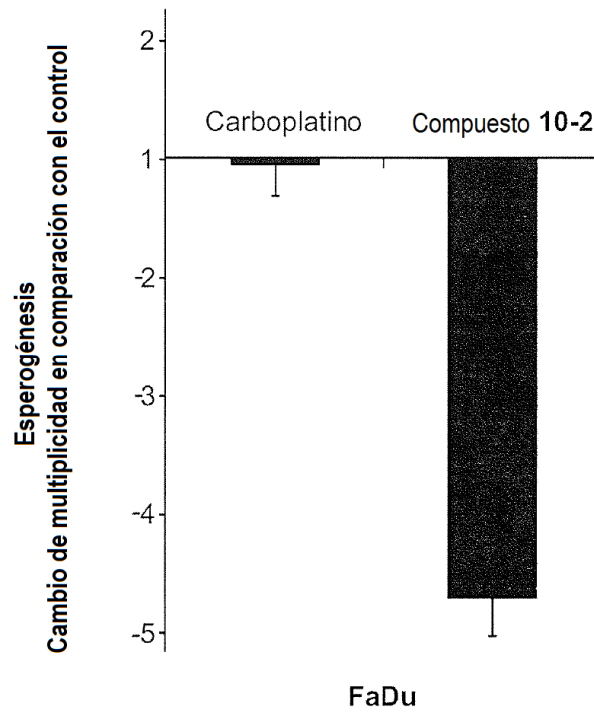


FIG. 6

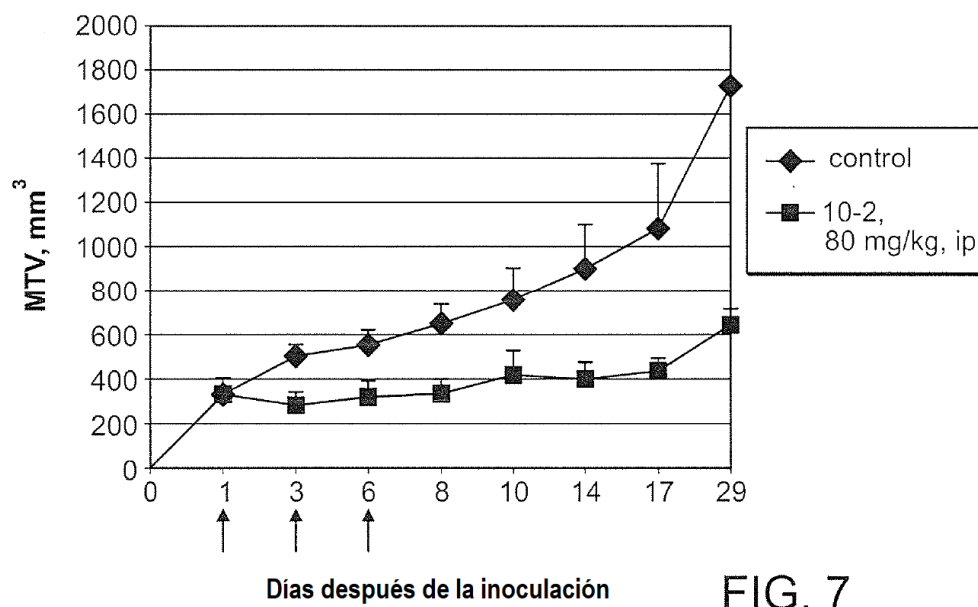


FIG. 7

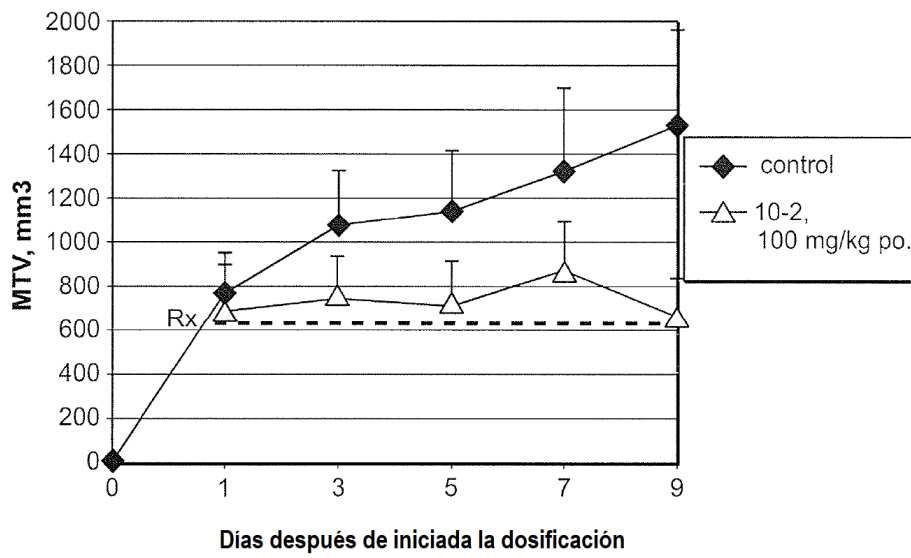


FIG. 8

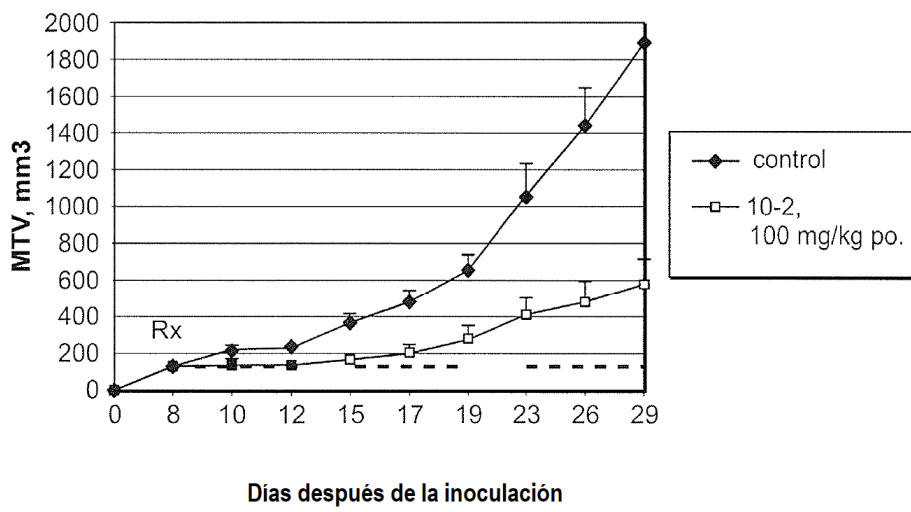


FIG. 9

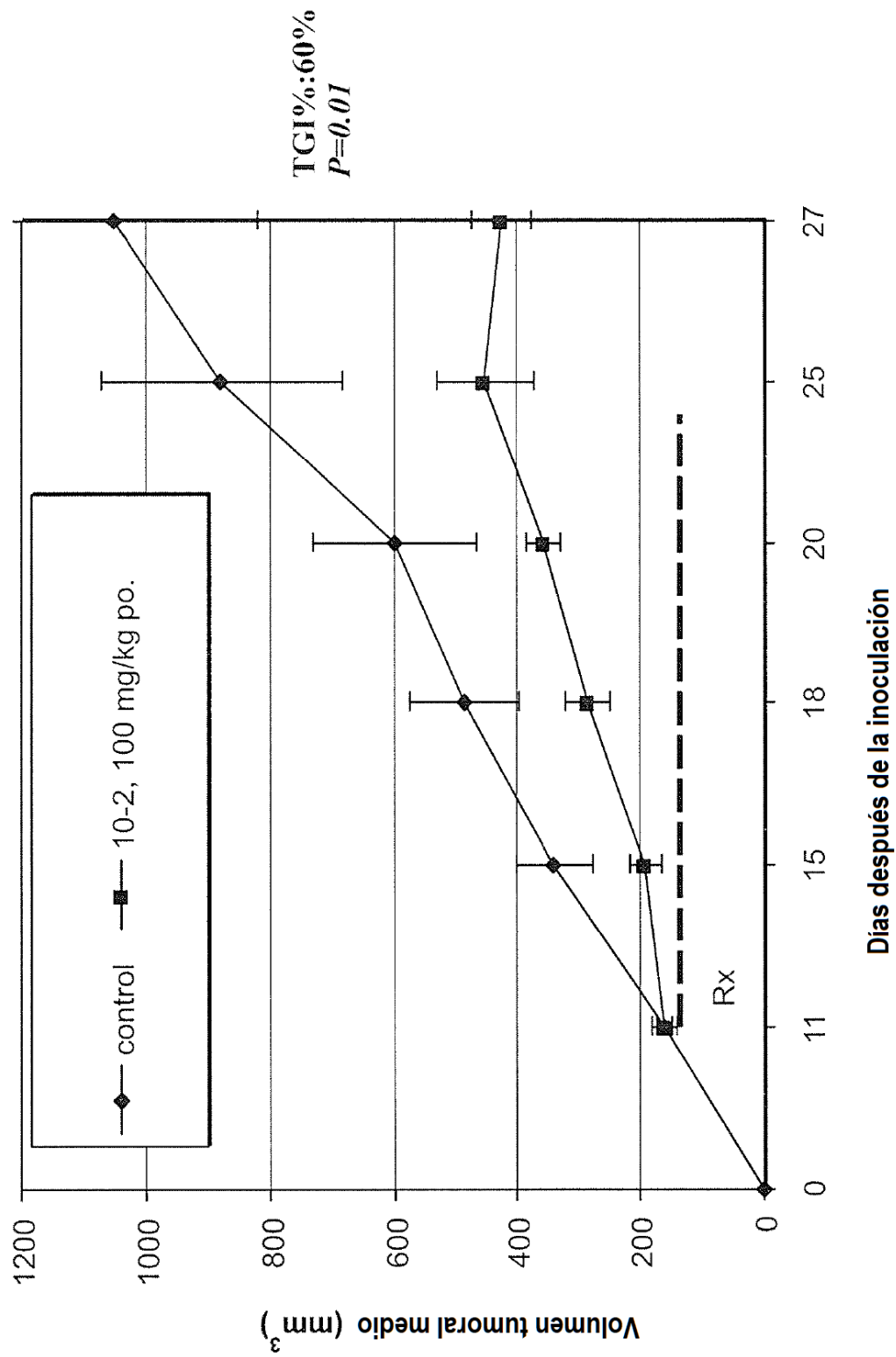


FIG. 10