

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 823 190**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 209/04</b>	(2006.01)	<b>C07D 487/04</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/34</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/404</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/38</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 209/40</b>	(2006.01)		
<b>C07D 401/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 403/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 405/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/06</b>	(2006.01)		
<b>C07D 417/06</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.03.2017 PCT/US2017/022682**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **05.10.2017 WO17172368**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2017 E 17776297 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020 EP 3436434**

54 Título: **Análogos de indolina y usos de los mismos**

30 Prioridad:

**31.03.2016 US 201662316156 P**  
**04.11.2016 US 201662417621 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**06.05.2021**

73 Titular/es:

**ONCTERNAL THERAPEUTICS, INC. (100.0%)**  
**3525 Del Mar Heights Road, 821**  
**San Diego CA 92130, US**

72 Inventor/es:

**WEBBER, STEPHEN, E.**

74 Agente/Representante:

**SALVÀ FERRER, Joan**

ES 2 823 190 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

Análogos de indolina y usos de los mismos

## 5 INCORPORACIÓN COMO REFERENCIA A SOLICITUDES RELACIONADAS

**[0001]** Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de EE.UU. n.º 62/316.156, depositada el 31 de marzo de 2016 y la solicitud provisional de EE.UU. n.º 62/417.621, depositada el 4 de noviembre de 2016. Cada una de las solicitudes mencionadas anteriormente se incorpora a esta invención como referencia en su totalidad, y  
10 cada una se convierte expresamente en parte de esta memoria descriptiva.

## ANTECEDENTES

Campo

15 **[0002]** Se proporcionan compuestos análogos de indolina que actúan como inhibidores del factor de transcripción EWS-FLI1. También se proporcionan composiciones farmacéuticas de los análogos de indolina, procedimientos para sintetizarlos, procedimientos para tratar el uso de los mismos y ensayos para identificar los inhibidores de la oncoproteína EWS-FLI1.

Descripción

25 **[0003]** El factor de transcripción EWS-FLI presente en una gran variedad de la familia de tumores del sarcoma de Ewing (ESFT) fue caracterizado hace más de diez años. El avance en el tratamiento del sarcoma de Ewing, el segundo tumor óseo más común en niños y adolescentes, ha mejorado la supervivencia de los pacientes con tumores localizados. Sin embargo, a los pacientes con metástasis todavía les va mal y la terapia conlleva toxicidades a corto y largo plazo. La familia de tumores del sarcoma de Ewing (ESFT) se caracteriza por una translocación cromosómica que genera EWS-FLI1, en el factor de transcripción de fusión oncogénica cuya expresión continua se cree que es crítica para la supervivencia celular de ESFT (Balamuth, NJ, Womer, RB, Lancet Oncology 11, 184-192 (2010)).

30 **[0004]** Los estudios *in vitro* e *in vivo* han demostrado que la inhibición de la unión de la oncoproteína, EWS-FLI1, a ARN helicasa A (RHA) conduce a una disminución en la proliferación de líneas celulares ESFT y una disminución del volumen tumoral. EWS-FLI1 carece de actividad enzimática, sin embargo, la interacción proteína-proteína entre la ARN helicasa A (RHA) y EWS-FLI1 modula la oncogénesis, y por lo tanto es necesaria para el  
35 mantenimiento del crecimiento tumoral (Hyariye N Erkizan y col. Nature Medicine 15(7) 750-756 (2009)). El paradigma de alterar las interacciones de proteínas clave puede tener utilidad en el tratamiento de enfermedades que incluyen sarcomas con translocaciones similares y leucemias con translocaciones de MLL (Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. Nat Rev Cancer 2003;3(9):685-94); y Pui CH, y col., N Engl J Med 2004;350(15):1535-48). Además, las proteínas desordenadas pueden ser excelentes dianas terapéuticas en función de sus propiedades  
40 bioquímicas intrínsecas (Cheng Y, LeGall T, Oldfield CJ, y col, Trends Biotechnol 2006;24(10):435-42).

**[0005]** Se conocen derivados de carbonilmetil-indolin-2-ona o carbonilmetil-2-tioxindolina de Journal of Medicinal Chemistry, vol. 57, págs.10290-10303 (2014), los documentos WO 2014/015153, WO 2008/083326, WO 2016/057698, los compuestos de Chemical Abstracts 340220-38-4 y 908809-06-3.

## RESUMEN

50 **[0006]** A pesar de años de estudios *in vitro* y xenoinjertos con antisentido y ARNiP dirigidos hacia EWS-FLI1, ninguno de estos es hasta ahora práctico como terapia humana basada en una administración y estabilidad inadecuadas. Por consiguiente, existe una necesidad de terapias mejoradas para tratar trastornos tales como ESFT.

55 **[0007]** FLI-1 es un miembro de los factores de transcripción de la familia ETS que normalmente son activos en el embrión en desarrollo, pero no después del nacimiento. Hay 29 miembros de esta familia de factores de transcripción, cuatro de los cuales, FLI-1, ETV1, ETV4 y ERG, se han asociado con una amplia gama de cánceres.

**[0008]** Los compuestos terapéuticos dirigidos a la inhibición de la unión de proteínas de fusión oncogénicas de FLI1, ETV1, ETV4 o ERG o los propios factores de transcripción tendrán utilidad en el tratamiento de cánceres que incluyen la familia de tumores del sarcoma de Ewing, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, glioblastoma, cáncer de pulmón no microcítico y varios otros cánceres. Las realizaciones preferidas de la invención satisfacen estas  
60 necesidades y también proporcionan otras ventajas.

**[0009]** Algunas realizaciones descritas en esta invención se refieren a un compuesto de fórmulas (I)-(VII) descritas en esta invención, que incluyen formas tales como estereoisómeros, formas libres, sales farmacéuticamente aceptables o ésteres de los mismos, solvatos o combinaciones de dichas formas.

65

**[0010]** Algunas realizaciones descritas en esta invención se refieren a procedimientos para tratar el cáncer en un mamífero, que comprenden administrarle al mamífero una cantidad eficaz de uno o más compuestos de fórmulas (I)-(VII) que incluyen formas tales como estereoisómeros, formas libres o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, o una composición farmacéutica que incluye uno o más compuestos de fórmulas (I)-(VII) que incluyen formas  
5 tales como estereoisómeros, formas libres o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. Otras realizaciones descritas en esta invención se refieren al uso de uno o más compuestos de fórmulas (I)-(VII) que incluyen formas tales como estereoisómeros, formas libres o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

10 **[0011]** Otras realizaciones descritas en esta invención se refieren a un compuesto de fórmulas (I)-(VII) que incluye formas tales como estereoisómeros, formas libres o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, para el tratamiento del cáncer, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en sarcoma de Ewing, glioblastoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario, cáncer de próstata y cáncer uterino. A continuación, se describen con mayor detalle estas y otras  
15 realizaciones.

#### DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

**[0012]**  
20 Las figuras 1A-C proporcionan datos para TK216-2 sobre la inhibición del crecimiento de células y la viabilidad celular. La figura 1A proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células TC71 (tipo 1, 7/6) por TK216-2 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento). La figura 1B proporciona viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas a TK216-2 a diferentes concentraciones. La figura 1C proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células A4573  
25 (tipo 3, 10/6) por TK216-2 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento).  
Las figuras 2A-C proporcionan datos para YK-4-279 sobre la inhibición del crecimiento de células y la viabilidad celular. La figura 2A proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células TC71 (tipo 1, 7/6) por YK-4-279 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento). La figura 1B proporciona viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas a YK-4-279 a diferentes concentraciones. La figura 2C proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células A4573 (tipo 3, 10/6) por YK-4-279 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento).  
30 Las figuras 3A-C proporcionan datos para TK100-OCD3 sobre la inhibición del crecimiento de células y la viabilidad celular. La figura 3A proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células TC71 (tipo 1, 7/6) por TK100-OCD3 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento). La figura 3B proporciona viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas a TK100-OCD3 a diferentes concentraciones. La figura 3C proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células A4573 (tipo 3, 10/6) por TK100-OCD3 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento).  
40 Las figuras 4A-C proporcionan datos para el análogo de TK 6 sobre la inhibición del crecimiento de células y la viabilidad celular. La figura 4A proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células TC71 (tipo 1, 7/6) por el análogo de TK 6 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento). La figura 4B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas al análogo de TK 6 a diferentes concentraciones. La figura 4C proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células A4573 (tipo 3, 10/6) por el análogo de TK 6 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento).  
45 Las figuras 5A-C proporcionan datos para el análogo de TK 7 sobre la inhibición del crecimiento de células y la viabilidad celular. La figura 5A proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células TC71 (tipo 1, 7/6) por el análogo de TK 7 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento). La figura 5B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas al análogo de TK 7 a diferentes concentraciones. La figura 5C proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células A4573 (tipo 3, 10/6) por el análogo de TK 7 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento).  
50 Las figuras 6A-C proporcionan datos para el análogo de TK 8 sobre la inhibición del crecimiento de células y la viabilidad celular. La figura 6A proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células TC71 (tipo 1, 7/6) por el análogo de TK 8 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento). La figura 6B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas al análogo de TK 8 a diferentes concentraciones. La figura 6C proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células A4573 (tipo 3, 10/6) por el análogo de TK 8 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento).  
60 Las figuras 7A-C proporcionan datos para TK216-2 sobre la inhibición del crecimiento de células y la viabilidad celular. La figura 7A proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células TC71 (tipo 1, 7/6) por TK216-2 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento). La figura 7B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas  
65





celular. La figura 29A proporciona datos de viabilidad celular (%) para células TC71 (tipo 1, 7/6) expuestas al análogo de TK 2-2 (enantiómero 2) a diferentes concentraciones. La figura 29B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas al análogo de TK 2-2 (enantiómero 2) a diferentes concentraciones. La figura 29C proporciona datos de viabilidad celular (%) para células A4573 (tipo 3, 10/6) expuestas al análogo de TK 2-2 (enantiómero 2) a diferentes concentraciones.

Las figuras 30A-C proporcionan datos para el racémico análogo de TK 7 sobre la inhibición del crecimiento de células y la viabilidad celular. La figura 30A proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células TC71 (tipo 1, 7/6) por el análogo de TK 7 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento). La figura 30B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas al análogo de TK 7 a diferentes concentraciones. La figura 30C proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células A4573 (tipo 3, 10/6) por el análogo de TK 7 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento).

Las figuras 31A-C proporcionan datos para el análogo de TK 7 (enantiómero 1) sobre la viabilidad celular. La figura 31A proporciona datos de viabilidad celular (%) para células TC71 (tipo 1, 7/6) expuestas al análogo de TK 7 (enantiómero 1) a diferentes concentraciones. La figura 31B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas al análogo de TK 7 (enantiómero 1) a diferentes concentraciones. La figura 31C proporciona datos de viabilidad celular (%) para células A4573 (tipo 3, 10/6) expuestas al análogo de TK 7 (enantiómero 1) a diferentes concentraciones.

Las figuras 32A-C proporcionan datos para el análogo de TK 7 (enantiómero 2) sobre la viabilidad celular. La figura 32A proporciona datos de viabilidad celular (%) para células TC71 (tipo 1, 7/6) expuestas al análogo de TK 7 (enantiómero 2) a diferentes concentraciones. La figura 32B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas al análogo de TK 7 (enantiómero 2) a diferentes concentraciones. La figura 32C proporciona datos de viabilidad celular (%) para células A4573 (tipo 3, 10/6) expuestas al análogo de TK 7 (enantiómero 2) a diferentes concentraciones.

Las figuras 33A-C proporcionan datos para el racémico análogo de TK 10 sobre la inhibición del crecimiento de células y la viabilidad celular. La figura 33A proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células TC71 (tipo 1, 7/6) por el análogo de TK 10 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento). La figura 33B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas al análogo de TK 10 a diferentes concentraciones. La figura 33C proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células A4573 (tipo 3, 10/6) por el análogo de TK 10 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento).

Las figuras 34A-C proporcionan datos para el análogo de TK 10 (enantiómero 1) sobre la viabilidad celular. La figura 34A proporciona datos de viabilidad celular (%) para células TC71 (tipo 1, 7/6) expuestas al análogo de TK 10 (enantiómero 1) a diferentes concentraciones. La figura 34B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas al análogo de TK 10 (enantiómero 1) a diferentes concentraciones. La figura 34C proporciona datos de viabilidad celular (%) para células A4573 (tipo 3, 10/6) expuestas al análogo de TK 10 (enantiómero 1) a diferentes concentraciones.

Las figuras 35A-C proporcionan datos para enantiómeros del análogo de TK 10 (enantiómero 2) sobre la viabilidad celular. La figura 35A proporciona datos de viabilidad celular (%) para células TC71 (tipo 1, 7/6) expuestas al análogo de TK 10 (enantiómero 2) a diferentes concentraciones. La figura 35B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas al análogo de TK 10 (enantiómero 2) a diferentes concentraciones. La figura 35C proporciona datos de viabilidad celular (%) para células A4573 (tipo 3, 10/6) expuestas al análogo de TK 10 a diferentes concentraciones.

Las figuras 36A-C proporcionan datos para TK100-OCD3 racémico sobre la inhibición del crecimiento de células y la viabilidad celular. La figura 36A proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células TC71 (tipo 1, 7/6) por TK100-OCD3 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento). La figura 36B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas a TK100-OCD3 a diferentes concentraciones. La figura 36C proporciona datos para la inhibición del crecimiento de células A4573 (tipo 3, 10/6) por TK100-OCD3 a diferentes concentraciones (números de absorbancia más bajos que se correlacionan con una mayor inhibición del crecimiento).

Las figuras 37A-C proporcionan datos para TK100-OCD3 (enantiómero 1) sobre la viabilidad celular. La figura 37A proporciona datos de viabilidad celular (%) para células TC71 (tipo 1, 7/6) expuestas a TK100-OCD3 (enantiómero 1) a diferentes concentraciones. La figura 37B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas a TK100-OCD3 (enantiómero 1) a diferentes concentraciones. La figura 37C proporciona datos de viabilidad celular (%) para células A4573 (tipo 3, 10/6) expuestas a TK100-OCD3 (enantiómero 1) a diferentes concentraciones.

Las figuras 38A-C proporcionan datos para enantiómeros de TK100-OCD3 (enantiómero 2) sobre la viabilidad celular. La figura 38A proporciona datos de viabilidad celular (%) para células TC71 (tipo 1, 7/6) expuestas a TK100-OCD3 (enantiómero 2) a diferentes concentraciones. La figura 38B proporciona datos de viabilidad celular (%) para células SKES (tipo 2, 7/5) expuestas a TK100-OCD3 (enantiómero 2) a diferentes concentraciones. La figura 38C proporciona datos de viabilidad celular (%) para células A4573 (tipo 3, 10/6) expuestas a TK100-OCD3 (enantiómero 2) a diferentes concentraciones.

La figura 39 proporciona datos que comparan la actividad de diversos compuestos y análogos como un porcentaje

de la actividad de TK-216-2 con respecto a la apoptosis, tratamiento de 18 horas, escisión de sustrato fluorogénico CASP-3.

La figura 40 proporciona datos que comparan la actividad de diversos compuestos y análogos normalizados con la actividad de TK-216-2 con respecto a la apoptosis, tratamiento de 18 horas, escisión de sustrato fluorogénico CASP-3.

La figura 41 proporciona actividad EWS/Flil (unidades de luciferasa de luciérnaga/ $\mu$ g de lisado de proteína) para diversos compuestos y análogos a concentraciones de 1  $\mu$ M y 3  $\mu$ M.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA

**[0013]** La siguiente descripción y ejemplos ilustran en detalle una realización preferida de la presente invención. Los expertos en la materia reconocerán que hay numerosas variaciones y modificaciones de esta invención que están abarcadas por su alcance. Por consiguiente, no debe considerarse que la descripción de una realización preferida de la invención limite el alcance de la presente invención

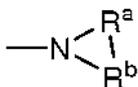
**[0014]** Las translocaciones cromosómicas que generan factores de transcripción oncogénica son el sello distintivo de una variedad de tumores, incluidos muchos sarcomas. La familia de tumores del sarcoma de Ewing (ESFT) se caracteriza por la translocación t(11;22)(q24;q12) que genera la región del punto de interrupción del sarcoma de Ewing 1 y el factor de transcripción de fusión de integración 1 del virus de la leucemia de Friend (EWS-FLI1) responsable del fenotipo altamente maligno de este tumor. Se cree que la expresión continua de EWS-FLI1 es crítica para la supervivencia de las células ESFT. EWS-FLI1 es una diana de tratamiento atractivo para el sarcoma de Ewing debido a su especificidad celular maligna. Además, la evidencia experimental indica que la expresión de EWS/FLI es esencial para las células tumorales del sarcoma de Ewing. El direccionamiento *in vitro* de EWS-FLI1 con oligodeoxinucleótidos antisentido e interferencia de ARN (ARNi) inhibe la viabilidad, el crecimiento y la transformación oncogénica de las células del sarcoma de Ewing, lo que respalda la atenuación de EWS-FLI1 como una posible modalidad de tratamiento. Los agentes terapéuticos de las realizaciones preferidas de la invención tienen una amplia aplicación a un grupo más grande de tumores y son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de otras neoplasias malignas relacionadas con el factor de transcripción oncogénico tales como sarcomas y leucemias resistentes a quimioterapia y tumores difíciles de tratar tales como el sarcoma de Ewing.

#### Definiciones

**[0015]** A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en esta invención tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto en la materia. Todas las patentes, solicitudes, solicitudes publicadas y otras publicaciones a las que se hace referencia en esta invención se incorporan como referencia en su totalidad a menos que se indique lo contrario. En el caso de que haya una pluralidad de definiciones para un término en esta invención, prevalecerán las de esta sección a menos que se indique lo contrario.

**[0016]** Como se usa en esta invención, cualquier grupo o grupos "R" tales como, sin limitación, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, R<sub>6</sub>, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub>, R<sub>11</sub> y R<sub>12</sub> representan sustituyentes que se pueden unir al átomo indicado. Un grupo R puede estar sustituido o no sustituido.

Si se describen dos grupos "R" como "tomados juntos", los grupos R y los átomos a los que están unidos pueden formar un cicloalquilo, cicloalqueno, arilo, heteroarilo o heterociclo. Por ejemplo, sin limitación, si se indica que R<sup>a</sup> y R<sup>b</sup> de un grupo NR<sup>a</sup>R<sup>b</sup> se "toman juntos", significa que están unidos covalentemente entre sí para formar un anillo:



Además, si dos grupos "R" se describen como "tomados juntos" con el átomo o átomos a los que están unidos para formar un anillo como alternativa, los grupos R pueden no limitarse a las variables o sustituyentes definidos anteriormente.

**[0017]** Como se usa en esta invención, "alquilo" se refiere a una cadena de hidrocarburos lineal o ramificada que comprende un grupo hidrocarburo completamente saturado (sin enlaces dobles o triples). El grupo alquilo puede tener de 1 a 20 átomos de carbono (siempre que aparezca en esta invención, un intervalo numérico tal como "1 a 20" se refiere a cada número entero en el intervalo dado; por ejemplo, "1 a 20 átomos de carbono" significa que el grupo alquilo puede consistir en 1 átomo de carbono, 2 átomos de carbono, 3 átomos de carbono, etc., hasta e incluyendo 20 átomos de carbono, aunque la presente definición también cubre la aparición del término "alquilo" donde no se designa un intervalo numérico). El grupo alquilo también puede ser un alquilo de tamaño mediano que tiene de 1 a 10 átomos de carbono. El grupo alquilo también podría ser un alquilo inferior que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo de los compuestos puede designarse como "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" o designaciones similares. A modo de ejemplo solamente, "alquilo C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>" indica que hay de uno a seis átomos de carbono en la cadena alquilo, es decir, la cadena alquilo se selecciona de metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo y t-butilo, pentilo (lineal y ramificado) y hexilo (lineal y ramificado). Los grupos alquilo típicos incluyen, pero de ningún modo se limitan a, metilo,

etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, pentilo (lineal y ramificado) y hexilo (lineal y ramificado). El grupo alquilo puede estar sustituido o no sustituido.

**[0018]** Como se usa en esta invención, "cicloalquilo" se refiere a un sistema de anillo de hidrocarburo monocíclico o multicíclico completamente saturado (sin enlaces dobles o triples). Cuando se componen de dos o más anillos, los anillos se pueden unir entre sí de manera fusionada. Los grupos cicloalquilo pueden contener de 3 a 10 átomos en el anillo o anillos o de 3 a 8 átomos en el anillo o anillos. Un grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido. Los grupos cicloalquilo típicos incluyen, pero de ningún modo se limitan a, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo y ciclooctilo.

**[0019]** Como se usa en esta invención, "arilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico carbocíclico (todo carbono) (que incluye sistemas de anillo fusionado donde dos anillos carbocíclicos comparten un enlace químico) que tiene un sistema pi-electrón completamente deslocalizado en todos los anillos. El número de átomos de carbono en un grupo arilo puede variar. Por ejemplo, el grupo arilo puede ser un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>14</sub>, un grupo arilo C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> o un grupo arilo C<sub>6</sub>. Los ejemplos de grupos arilo incluyen, pero no se limitan a, benceno, naftaleno y azuleno. Un grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido.

**[0020]** Como se usa en esta invención, "heteroarilo" se refiere a un sistema de anillo aromático monocíclico o multicíclico (un sistema de anillo con un sistema pi-electrón completamente deslocalizado) que contiene uno o más heteroátomos (por ejemplo, de 1 a 5 heteroátomos), es decir, un elemento distinto del carbono, que incluye, pero no se limita a, nitrógeno, oxígeno y azufre. El número de átomos en el anillo o anillos de un grupo heteroarilo puede variar. Por ejemplo, el grupo heteroarilo puede contener de 4 a 14 átomos en el anillo o anillos, de 5 a 10 átomos en el anillo o anillos o de 5 a 6 átomos en el anillo o anillos. Además, el término "heteroarilo" incluye sistemas de anillos fusionados donde dos anillos, tal como al menos un anillo arilo y al menos un anillo heteroarilo, o al menos dos anillos heteroarilo, comparten al menos un enlace químico. Los ejemplos de anillos heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, furano, furazan, tiofeno, benzotiofeno, ftalazina, pirrol, oxazol, benzoxazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-oxadiazol, tiazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, benzotiazol, imidazol, bencimidazol, indol, indazol, pirazol, benzopirazol, isoxazol, benzoisoxazol, isotiazol, triazol, benzotriazol, tiadiazol, tetrazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, purina, pteridina, quinolina, isoquinolina, quinazolina, quinoxalina, cinnolina y triazina. Un grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido.

**[0021]** Como se usa en esta invención, heterocicloalquilo se refiere a un sistema de anillo monocíclico, bicíclico y tricíclico de tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, hasta 18 miembros, donde los átomos de carbono junto con 1 a 5 heteroátomos constituyen dicho sistema de anillo. Un heterociclo puede contener opcionalmente uno o más enlaces insaturados situados de tal manera, sin embargo, que no se produzca un sistema pi-electrón completamente deslocalizado a través de todos los anillos. El heteroátomo o heteroátomos es o son un elemento distinto del carbono que incluye, pero no se limita a, oxígeno, azufre y nitrógeno. Un heterociclo puede contener además una o más funcionalidades de carbonilo o tiocarbonilo, de modo que la definición incluya oxo-sistemas y tiosistemas tales como lactamas, lactonas, imidas cíclicas, tioimidas cíclicas y carbamatos cíclicos. Cuando se componen de dos o más anillos, los anillos se pueden unir entre sí de manera fusionada. Además, cualquier nitrógeno en un heterocicloalquilo puede cuaternizarse. Los grupos heterocicloalquilo pueden estar sustituidos o no sustituidos. Los ejemplos de dichos grupos heterocicloalquilo incluyen, pero no se limitan a, 1,3-dioxina, 1,3-dioxano, 1,4-dioxano, 1,2-dioxolano, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxolano, 1,3-oxatiano, 1,4-oxatiina, 1,3-oxatiolano, 1,3-ditiol, 1,3-ditiolano, 1,4-oxatiano, tetrahidro-1,4-tiazina, 2H-1,2-oxazina, maleimida, succinimida, ácido barbitúrico, ácido tiobarbitúrico, dioxopiperazina, hidantoína, dihidouracilo, trioxano, hexahidro-1,3,5-triazina, imidazolina, imidazolidina, isoxazolina, isoxazolidina, oxazolina, oxazolidina, oxazolidinona, tiazolina, tiazolidina, morfolina, oxirano, piperidina N-óxido, piperidina, piperazina, pirrolidina, pirrolidona, pirrolidiona, 4-piperidona, pirazolina, pirazolidina, 2-oxopirrolidina, tetrahidropirano, 4H-pirano, tetrahidropirano, tiamorfolina, tiamorfolina sulfóxido, tiamorfolina sulfona y sus análogos benzofusionados (por ejemplo, benzimidazolidinona, tetrahydroquinolina y 3,4-metilendioxfenilo).

**[0022]** El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que no causa irritación significativa a un organismo al cual se administra y no deroga la actividad biológica y las propiedades del compuesto. En algunas realizaciones, la sal es una sal de adición de ácido del compuesto. Las sales farmacéuticas se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con ácidos inorgánicos tales como ácido hidrohálico (por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido bromhídrico), ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con un ácido orgánico tal como ácidos carboxílicos o sulfónicos alifáticos o aromáticos, por ejemplo, ácido fórmico, acético, succínico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, nicotínico, metanosulfónico, etanosulfónico, p-toluensulfónico, salicílico o naftalenosulfónico. Las sales farmacéuticas también se pueden obtener haciendo reaccionar un compuesto con una base para formar una sal, tal como una sal de amonio, una sal de metal alcalino, tal como una sal de sodio o potasio, una sal de metal alcalinotérreo, tal como una sal de calcio o magnesio, una sal de bases orgánicas, tal como dicitohexilamina, N-metil-D-glucamina, tris(hidroximetil) metilamina, alquilamina C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub>, ciclohexilamina, trietanolamina, etilendiamina y sales con aminoácidos, tales como arginina y lisina.

**[0023]** Se entiende que, en cualquier compuesto descrito en esta invención que tenga uno o más centros

quirales, si no se indica expresamente una estereoquímica absoluta, entonces cada centro puede ser independientemente de configuración R o configuración S o una mezcla de los mismos. Por lo tanto, los compuestos proporcionados en esta invención pueden ser enantioméricamente puros, enantioméricamente enriquecidos, mezcla racémica, diastereoméricamente puros, diastereoméricamente enriquecidos o una mezcla estereoisomérica. Además, se entiende que, en cualquier compuesto descrito en esta invención que tenga uno o más enlaces dobles que generan isómeros geométricos que pueden definirse como E o Z, cada enlace doble puede ser independientemente E o Z una mezcla de los mismos.

**[0024]** Debe entenderse que cuando los compuestos descritos en esta invención tienen valencias sin relleno, entonces las valencias deben llenarse con hidrógenos o isótopos de los mismos, por ejemplo, hidrógeno-1 (protio), hidrógeno-2 (deuterio) e hidrógeno-3 (tritio). En cualquier fórmula química presentada en esta invención, debe entenderse que H representa protio, D representa deuterio y T representa tritio.

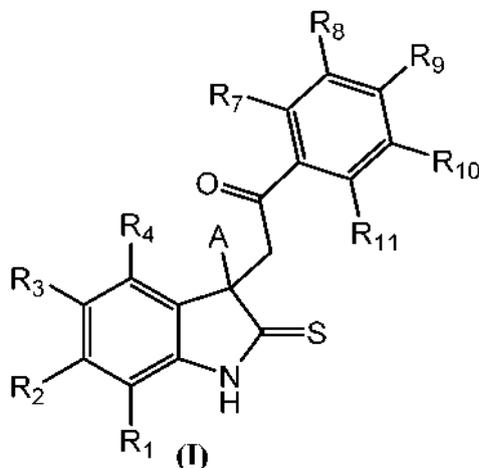
**[0025]** Se entiende que los compuestos descritos en esta invención pueden etiquetarse isotópicamente. La sustitución con isótopos tales como deuterio puede proporcionar ciertas ventajas terapéuticas que resultan de una mayor estabilidad metabólica, tal como, por ejemplo, mayor semivida *in vivo* o menores requisitos de dosificación. Cada elemento químico tal como se representa en una estructura compuesta puede incluir cualquier isótopo de dicho elemento. Por ejemplo, en una estructura compuesta un átomo de hidrógeno puede describirse explícitamente o entenderse que está presente en el compuesto. En cualquier posición del compuesto en que un átomo de hidrógeno pueda estar presente, el átomo de hidrógeno puede ser cualquier isótopo de hidrógeno, que incluye, pero no se limita a, hidrógeno-1 (protio), hidrógeno-2 (deuterio) e hidrógeno-3 (tritio). De manera similar, también se contemplan isótopos de carbono, por ejemplo, carbono-12 ( $^{12}\text{C}$ ), carbono-13 ( $^{13}\text{C}$ ) y carbono-14 ( $^{14}\text{C}$ ). Por lo tanto, la referencia en esta invención a un compuesto abarca todas las formas isotópicas potenciales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

**[0026]** Se entiende que los procedimientos y combinaciones descritos en esta invención incluyen formas cristalinas (también conocidas como polimorfos, que incluyen las diferentes disposiciones de empaquetamiento de cristales de la misma composición elemental de un compuesto), fases amorfas, sales, solvatos e hidratos. En algunas realizaciones, los compuestos descritos en esta invención existen en formas solvatadas con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. En otras realizaciones, los compuestos descritos en esta invención existen en forma no solvatada. Los solvatos contienen cantidades estequiométricas o no estequiométricas de un disolvente y pueden formarse durante el procedimiento de cristalización con disolventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol o similares. Los hidratos se forman cuando el disolvente es agua, o los alcoholatos se forman cuando el disolvente es alcohol. Además, los compuestos proporcionados en esta invención pueden existir en formas no solvatadas, así como solvatadas. En general, las formas solvatadas se consideran equivalentes a las formas no solvatadas a los efectos de los compuestos y procedimientos proporcionados en esta invención.

**[0027]** Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del intervalo está comprendido dentro de las realizaciones.

#### Compuestos

**[0028]** En un primer aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (I):



o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, donde A se selecciona del grupo que consiste en -OH, D, H, F, y -NH<sub>2</sub>; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste

en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; y donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(arilo), -NHCONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

**[0029]** En una realización del primer aspecto, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y Cl.

10 **[0030]** En una realización del primer aspecto, R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son Cl y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H.

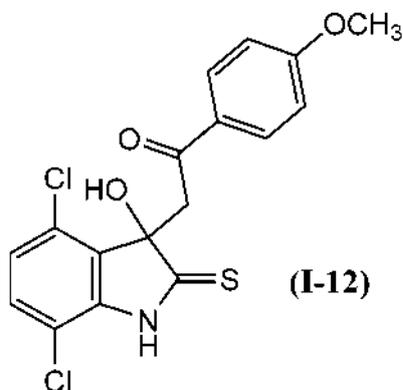
**[0031]** En una realización del primer aspecto, A es -OH.

**[0032]** En una realización del primer aspecto, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son H.

15

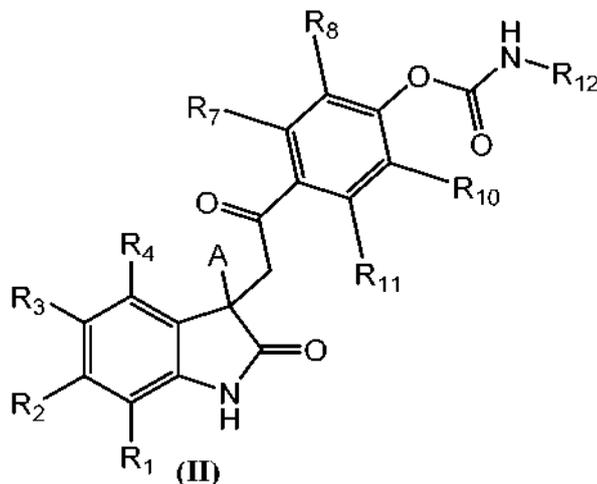
**[0033]** En una realización del primer aspecto, R<sub>9</sub> es -OCH<sub>3</sub>.

**[0034]** En una realización del primer aspecto, el compuesto tiene una fórmula (I-12):



20

**[0035]** En un segundo aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (II):



25

o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, donde A se selecciona del grupo que consiste en -OH, D, H, F, y -NH<sub>2</sub>; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D, F, Cl, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(arilo), -NHCONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y donde R<sub>12</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido.

35 **[0036]** En una realización del segundo aspecto, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo

que consiste en H y Cl.

**[0037]** En una realización del segundo aspecto, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y Cl.

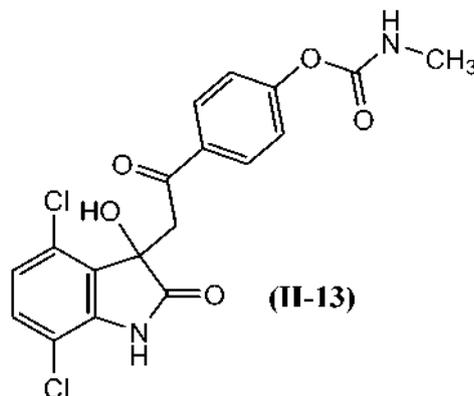
5

**[0038]** En una realización del segundo aspecto, A es -OH.

**[0039]** En una realización del segundo aspecto, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son H.

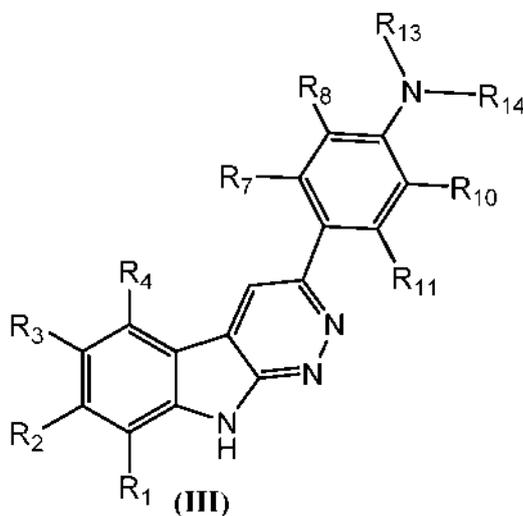
10 **[0040]** En una realización del segundo aspecto, R<sub>12</sub> es -CH<sub>3</sub>.

**[0041]** En una realización del segundo aspecto, el compuesto tiene una fórmula (II-13):



15

**[0042]** En un tercer aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (III):



20 o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D, F, Cl, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(arilo), -NHCONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y donde R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido independientemente.

30 **[0043]** En una realización del tercer aspecto, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y Cl.

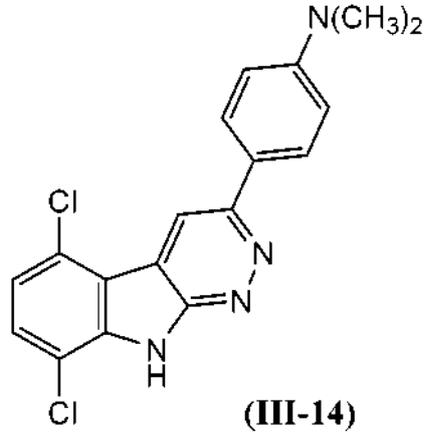
**[0044]** En una realización del tercer aspecto, R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son Cl y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H.

**[0045]** En una realización del tercer aspecto, R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son H.

[0046] En una realización del tercer aspecto,  $R_{12}$  y  $R_{13}$  son  $-CH_3$ .

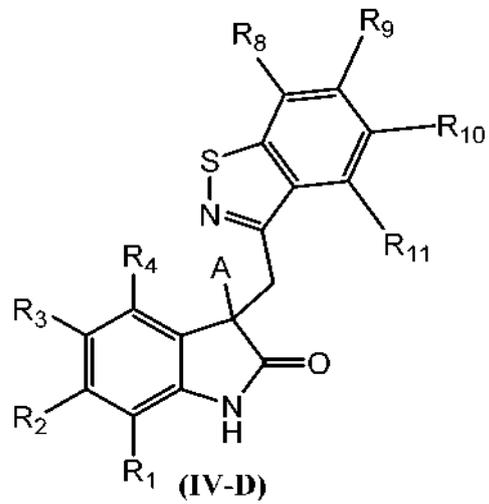
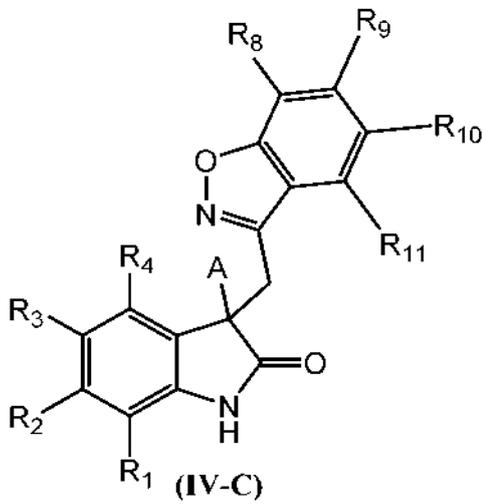
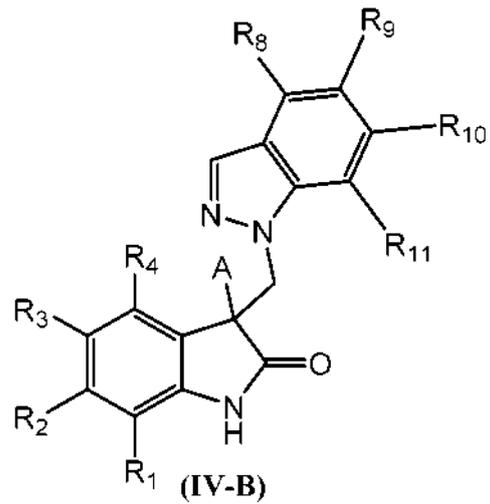
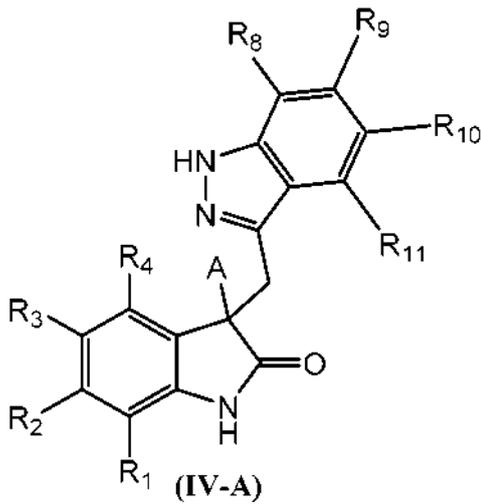
[0047] En una realización del tercer aspecto, el compuesto tiene una fórmula (III-14):

5



[0048] En un cuarto aspecto, se proporciona un compuesto que tiene una fórmula (IV-A), (IV-B), (IV-C) o (IV-D):

10



15 o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, donde A se selecciona del grupo

que consiste en -OH, D, H, F, y -NH<sub>2</sub>; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; y donde R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D, F, Cl, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(arilo), -NHCONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

**[0049]** En una realización del cuarto aspecto, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y Cl.

10

**[0050]** En una realización del cuarto aspecto, R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son Cl y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H.

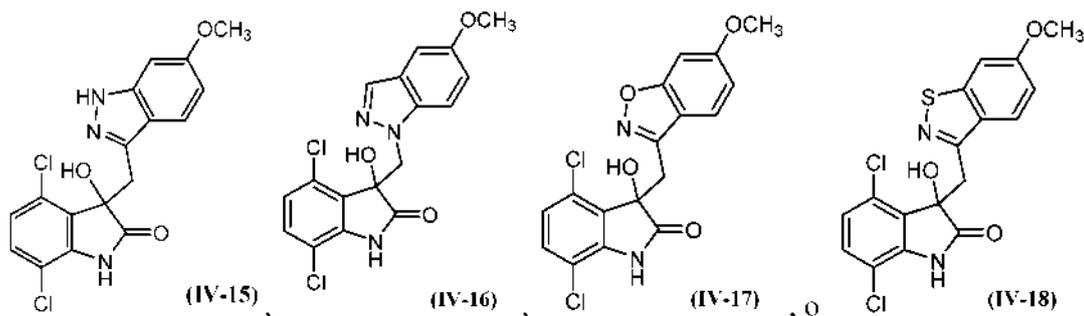
**[0051]** En una realización del cuarto aspecto, A es -OH.

15 **[0052]** En una realización del cuarto aspecto, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son H.

**[0053]** En una realización del cuarto aspecto, R<sub>9</sub> es H.

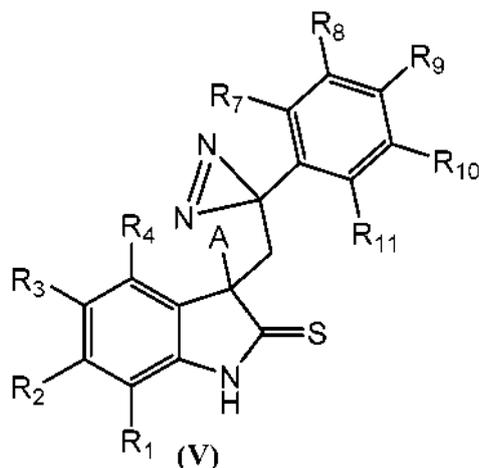
**[0054]** En una realización del segundo aspecto, el compuesto tiene una fórmula (IV-15), (IV-16), (IV-17) o (IV-18):

20



**[0055]** En un quinto aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (V):

25



o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, donde A se selecciona del grupo que consiste en -OH, D, H, F, y -NH<sub>2</sub>; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; y donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D, F, Cl, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(arilo), -NHCONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

35

**[0056]** En una realización del quinto aspecto, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y Cl.

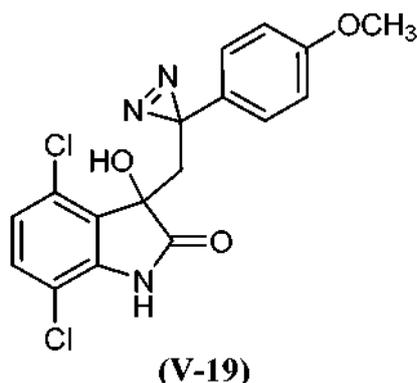
**[0057]** En una realización del quinto aspecto,  $R_1$  y  $R_4$  son Cl y  $R_2$  y  $R_3$  son H.

**[0058]** En una realización del quinto aspecto, A es -OH.

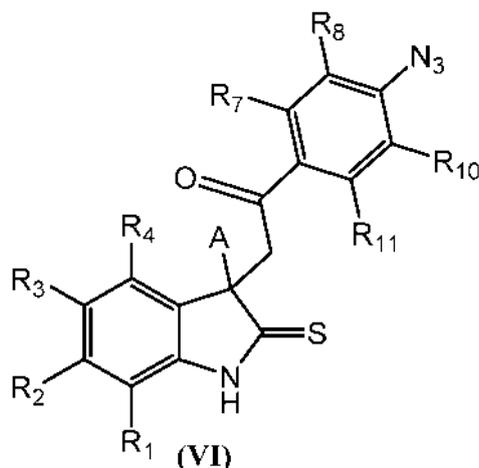
5 **[0059]** En una realización del quinto aspecto,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son H.

**[0060]** En una realización del quinto aspecto,  $R_9$  es -OCH<sub>3</sub>.

10 **[0061]** En una realización del quinto aspecto, el compuesto tiene una fórmula (V-19):



**[0062]** En un sexto aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (VI):



15

o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, donde A se selecciona del grupo que consiste en -OH, D, H, F, y -NH<sub>2</sub>; donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; y donde  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$  y  $R_{11}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D, F, Cl, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(arilo), -NHCONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

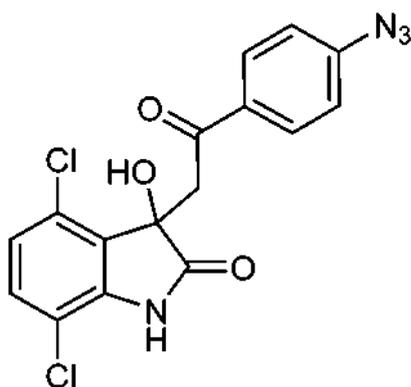
25 **[0063]** En una realización del sexto aspecto,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y Cl.

**[0064]** En una realización del sexto aspecto,  $R_1$  y  $R_4$  son Cl y  $R_2$  y  $R_3$  son H.

30 **[0065]** En una realización del sexto aspecto, A es -OH.

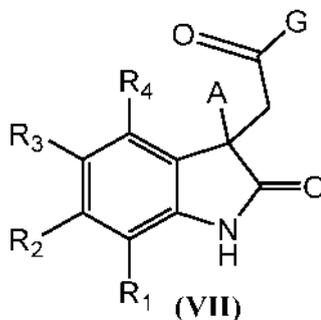
**[0066]** En una realización del sexto aspecto,  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$  y  $R_{11}$  son H.

35 **[0067]** En una realización del sexto aspecto, el compuesto tiene una fórmula (VI-20):



(VI-20)

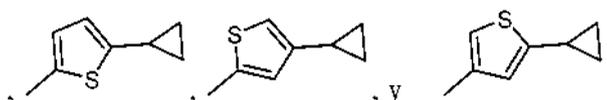
[0068] En un séptimo aspecto, se proporciona un compuesto que tiene la fórmula (VII):



5

o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, donde A se selecciona del grupo que consiste en -OH, D, H, F, y -NH<sub>2</sub>; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; y donde G se selecciona del grupo que

10 consiste en



[0069] En una realización del séptimo aspecto, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y Cl.

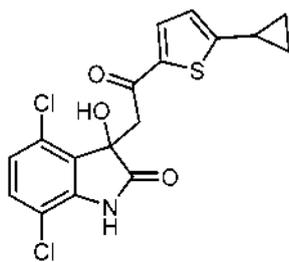
15

[0070] En una realización del séptimo aspecto, R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son Cl, y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H.

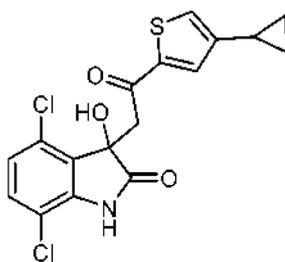
[0071] En una realización del séptimo aspecto, A es -OH.

20

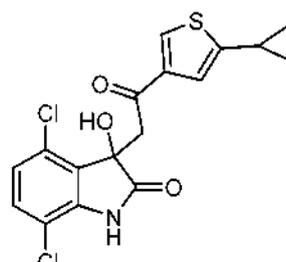
[0072] En una realización del séptimo aspecto, el compuesto tiene una fórmula (VII-20-21):



(VII-22)



(VII-23)



(VII-24)

[0073] En un octavo aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de los aspectos primero a sexto o cualquier realización de los mismos y un portador farmacéuticamente

25

aceptable.

- 5 **[0074]** En un noveno aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de los aspectos primero a sexto o cualquier realización de los mismos y un excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 10 **[0075]** En un décimo aspecto, se proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de los aspectos primero a sexto o cualquier realización de los mismos y al menos un agente farmacéuticamente activo adicional.
- 15 **[0076]** En un undécimo aspecto, la invención proporciona un compuesto del primer aspecto o cualquier realización del mismo, para su uso en el tratamiento del cáncer. También se describe un procedimiento para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad eficaz del compuesto del primer aspecto o cualquier realización del mismo a un sujeto que lo necesite.
- [0077]** En una realización del undécimo aspecto, el sujeto es mamífero.
- [0078]** En una realización del undécimo aspecto, el sujeto es humano.
- 20 **[0079]** En una realización del undécimo aspecto, el cáncer se selecciona del grupo que consiste en sarcoma de Ewing, cáncer de próstata, glioblastoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario y cáncer uterino.
- 25 **[0080]** En un duodécimo aspecto, se proporciona un procedimiento para destruir o inhibir el crecimiento de una célula neoplásica, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz del compuesto del primer aspecto o cualquier realización del mismo.
- [0081]** En una realización del duodécimo aspecto, la célula es mamífera.
- 30 **[0082]** En una realización del duodécimo aspecto, la célula es humana.
- [0083]** En una realización del duodécimo aspecto, la célula es *in vitro*.
- [0084]** En una realización del duodécimo aspecto, la célula es *in vivo*.
- 35 **[0085]** En una realización del duodécimo aspecto, la célula es una célula cancerosa, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en sarcoma de Ewing, cáncer de próstata, glioblastoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario y cáncer uterino.
- 40 **[0086]** En un decimotercer aspecto, un procedimiento para inhibir la proliferación de una célula, donde la célula sobreexpresa un gen ETS o comprende un gen de fusión ETS, que comprende poner en contacto la célula con una cantidad eficaz del compuesto del primer aspecto o cualquier realización del mismo.
- 45 **[0087]** En una realización del decimotercer aspecto, el gen ETS o el gen de fusión ETS se selecciona del grupo que consiste en FLI1, ERG, ETV1, y ETV4.
- [0088]** En una realización del decimotercer aspecto, la célula es mamífera.
- [0089]** En una realización del decimotercer aspecto, la célula es humana.
- 50 **[0090]** En una realización del decimotercer aspecto, la célula es *in vitro*.
- [0091]** En una realización del decimotercer aspecto, la célula es *in vivo*.
- 55 **[0092]** En una realización del decimotercer aspecto, la célula es una célula cancerosa, seleccionándose el cáncer del grupo que consiste en sarcoma de Ewing, cáncer de próstata, glioblastoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario y cáncer uterino.
- 60 **[0093]** Cualquiera de las características de una realización de los aspectos primero a decimotercero es aplicable a todos los aspectos y realizaciones identificados en esta invención. Además, cualquiera de las características de una realización de los aspectos primero a decimotercero es independientemente combinable, parcial o totalmente con otras realizaciones descritas en esta invención de cualquier manera, por ejemplo, una, dos o tres o más realizaciones pueden combinarse en su totalidad o en parte. Además, cualquiera de las características de una
- 65 realización de los aspectos primero a decimotercero puede hacerse opcional para otros aspectos o realizaciones.

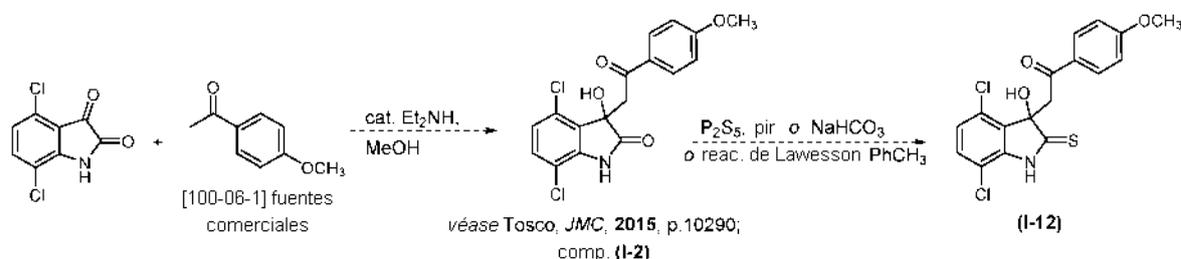
Cualquier aspecto o realización de un procedimiento puede realizarse usando un compuesto o composición de otro aspecto o realización, y cualquier aspecto o realización de un compuesto o composición puede usarse para realizar un procedimiento de otro aspecto o realización.

## 5 Procedimientos sintéticos

**[0094]** Los compuestos de fórmulas (I)-(VII) descritos en esta invención se pueden preparar de diversas maneras. Las vías sintéticas generales a los compuestos de fórmulas (I)-(VII) se muestran y describen en esta invención. Las vías mostradas y descritas en esta invención son solo ilustrativas y no pretenden, ni deben ser interpretadas, para limitar el alcance de las reivindicaciones de ninguna manera. Los expertos en la materia podrán reconocer modificaciones de las síntesis descritas y diseñar vías alternativas basadas en las descripciones en esta invención; todas estas modificaciones y vías alternativas están dentro del alcance de las reivindicaciones.

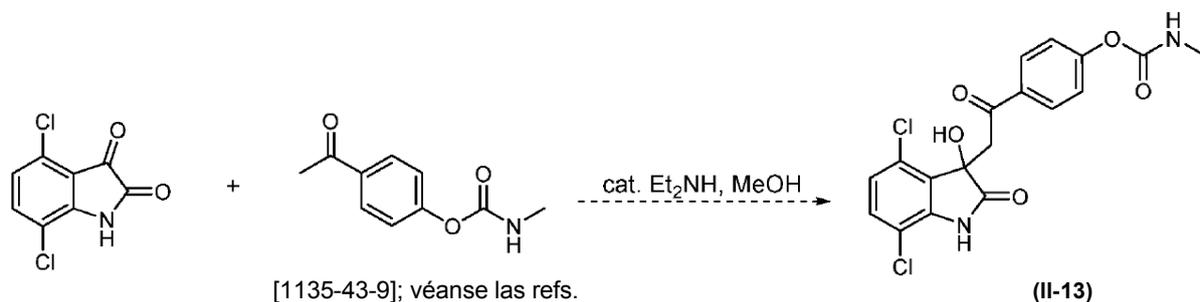
### Compuestos de fórmula (I)

**[0095]** Los compuestos de fórmula (I) se pueden preparar mediante la siguiente vía sintética. La vía sintética es una modificación de una vía descrita en Thompson y col. "Tyrosine Kinase Inhibitors. 1. Structure-Activity Relationships for Inhibition of Epidermal Growth Factor Receptor Tyrosine Kinase Activity by 2,3-Dihydro-2-thioxo-1H-indole-3-alkanoic Acids and 2,2'-Dithiobis(1H-indole-3-alkanoic acids)" J. Med. Chem. 1993, 36, 2459-2469, cuyo contenido se incorpora en esta invención como referencia en su totalidad.



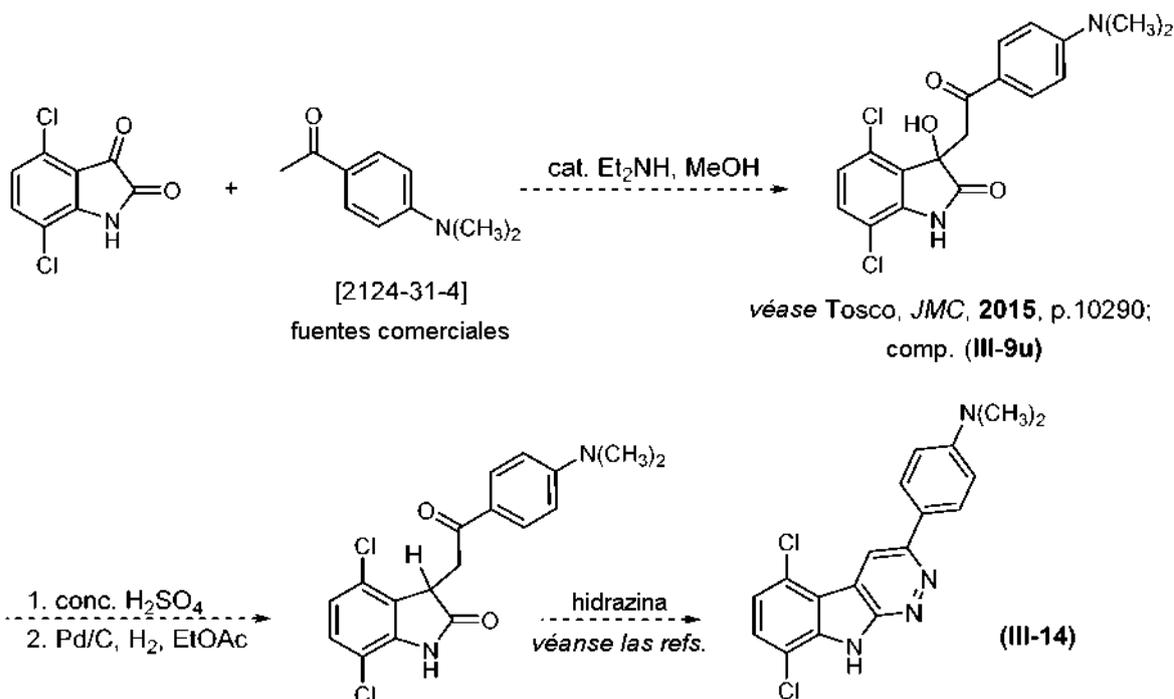
### Compuestos de fórmula (II)

**[0096]** Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante la siguiente vía sintética. La vía sintética es una modificación de las vías descritas en Al-Rawi, H.; Williams, A.; Journal of the American Chemical Society; vol. 99; (1977); págs. 2671-2678; Kulkarni; Naik; Tandel; Rajappa; Tetrahedron; vol. 47; nb. 7; (1991); págs. 1249-1256; Deshpande, Sunita R.; Likhite, Anjali P.; Rajappa, Srinivasachari; Tetrahedron; vol. 50; nb. 34; (1994); págs. 10367-10370; A1 Sabbagh, Mohamed Mowafak; Calmon, Michelle; Calmon, Jean-Pierre; Bulletin de la Societe Chimique de France; vol. 2; nb. 3-4; (1983); págs. 73-77; Iwakura; Nabeya; Journal of Organic Chemistry; vol. 26; (1961); págs. 4384,4387; Iwakura; Nabeya; Journal of Organic Chemistry; vol. 26; (1961); págs. 4384,4387; Schweszowa-Schilowskaja y col.; J. Gen. Chem. URSS (traducción inglesa); vol. 33; (1963); págs. 2109,2054; y la pat. de EE.UU. n.º 4.376.731, cuyo contenido se incorpora en esta invención como referencia en su totalidad.



### Compuestos de fórmula (III)

**[0097]** Los compuestos de fórmula (II) se pueden preparar mediante la siguiente vía sintética. La vía sintética es una modificación de las vías descritas en la pat. de EE.UU. n.º 3.631.177; la pat. de EE.UU. n.º 3.592.813; la pat. de EE.UU. n.º 3.435.034; y Kobayashi y col. "Studies on Indole Derivatives. I. Synthesis of 3-Phenyl-9H-pyridazino[3,4-b]indole Derivatives" Chemical & Pharmaceutical Bulletin 12(10), octubre de 1964, 1129-1135, cuyo contenido se incorpora en esta invención como referencia en su totalidad.



#### Compuestos de fórmula (IV)

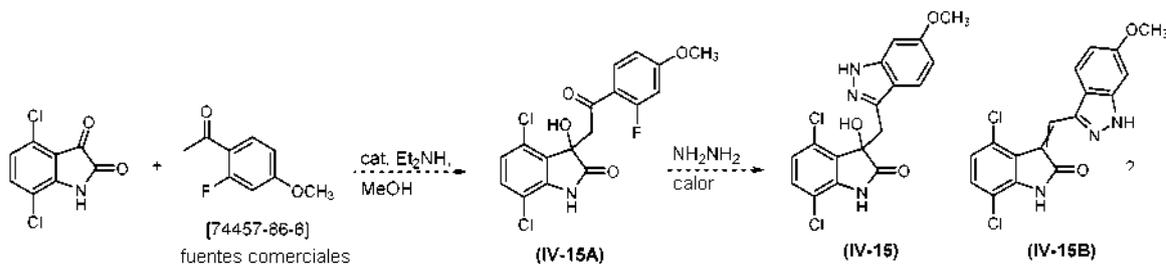
5 [0098] Los compuestos de fórmula (IV) se pueden preparar mediante las siguientes vías sintéticas.

#### Compuestos de fórmula (IV-A)

10 [0099] Se pueden emplear dos vías alternativas para preparar compuestos de fórmula (IV-A). En una estrategia, el indazol se forma en la última etapa de la secuencia sintética a través del desplazamiento intramolecular del átomo de flúor del penúltimo

intermedio (IV-15A). Sin embargo, se pueden requerir temperaturas elevadas, y esto puede conducir a la eliminación de un grupo hidroxilo terciario que conduce a la olefina E/Z.

15

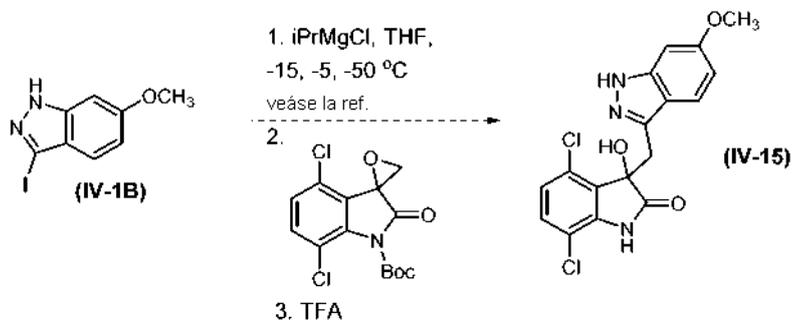
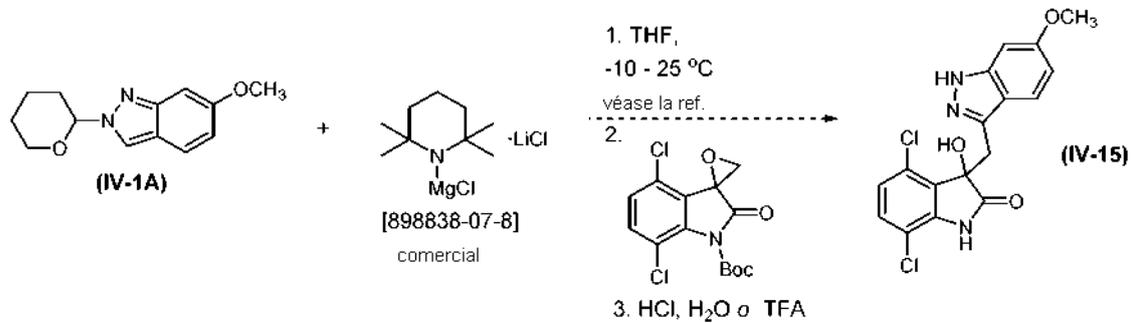
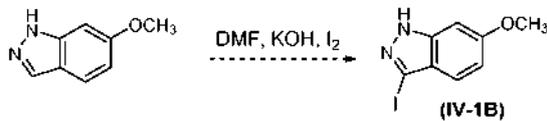
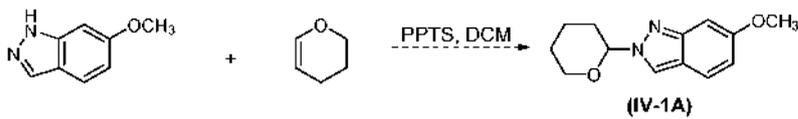
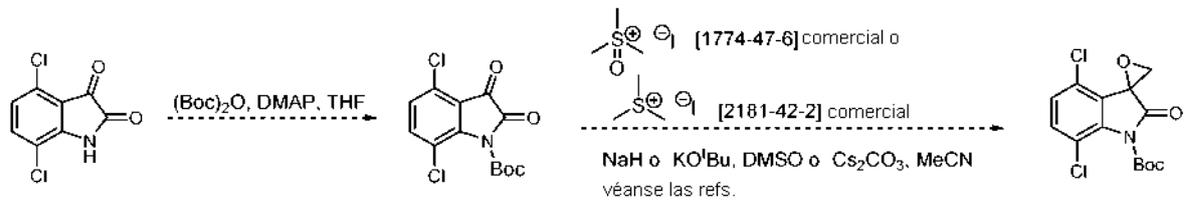


20 [0100] Una estrategia sintética alternativa implica el uso de un reactivo de indazol organometálico que puede generarse mediante diferentes procedimientos, ya sea como el organometálico Li o Mg por desprotonación directa o intercambio halógeno. Los cupratos también se pueden usar al abrir epóxidos, como se describe en el documento WO2004/18441; el documento WO2006/135826; Lipshutz y col., *Journal of Organic Chemistry*; vol. 49; nb. 21; (1984); págs. 3928-3938; Sone y col., *Journal of the American Chemical Society*; vol. 130; nb. 31; (2008); págs. 10078-10079; el documento WO2012/177603; Chen y col., *Journal of Organic Chemistry*; vol. 62; nb. 13; (1997); págs. 4349-4357; Yadav y col., *Tetrahedron Letters*; vol. 42; nb. 13; (2001); págs. 2557-2559; Archelas; Furstoss; *Journal of Organic*

25 *Chemistry*; vol. 64; nb. 16; (1999); págs. 6112-6114; Fujisawa y col., *Chemistry Letters*; (1988); págs. 59-62; el documento US5057529; Wakabayashi y col., *Journal of Organic Chemistry*; vol. 75; nb. 13; (2010); págs. 4337-4343; Kireenko y col., *Dalton Transactions*; vol. 44; nb. 26; (2015); págs. 11963-11976; Bawden y col., *European Journal of Medicinal Chemistry*; vol. 18; nb. 1; (1983); págs. 91-96; Coppola y col. *Journal of Heterocyclic Chemistry*; vol. 18; (1981); págs. 31-35; el documento EP613890; el documento US4935436; Cristol y col.; *Journal of the American*

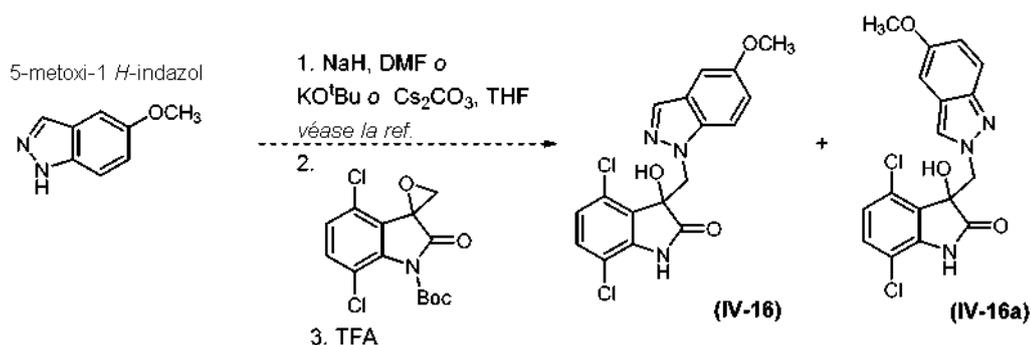
30 *Chemical Society*; vol. 73; (1951); págs. 816; Lipshutz y col., *Journal of the American Chemical Society*; vol. 104; nb. 8; (1982); págs. 2305-2307; el documento US2016/75712; Lam y col., *Chemistry - A European Journal*; vol. 22; nb. 13; (2016); págs. 4440-4446; Buchstaller y col., *Synthesis*; nb. 19; (2011); págs. 3089-3098; art. n.º: T48411SS; Lynch

- y col., *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*; vol. 23; nb. 9; (2013); págs. 2793-2800; Youngsaye y col. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*; vol. 9; (2013); págs. 1501-1507; Slade y col., *Journal of Organic Chemistry*; vol. 74; nb. 16; (2009); págs. 6331-6334; Lukin y col., *Journal of Organic Chemistry*; vol. 71; nb. 21; (2006); págs. 8166-8172; Tung y col. *Journal of Medicinal Chemistry*; vol. 54; nb. 8; (2011); págs. 3076-3080; el documento WO2012/3418;
- 5 Wheeler y col., *Organic Process Research and Development*; vol. 15; nb. 3; (2011); págs. 565-569; el documento WO2014/152144; Tono-Oka y col., *Bulletin of the Chemical Society of Japan*; vol. 58; nb. 1; (1985); págs. 309-315; Vernekar y col. *Journal of Medicinal Chemistry*; vol. 53; nb. 5; (2010); págs. 2324-2328; Shimada y col., *Bioorganic and Medicinal Chemistry*; vol. 16; nb. 4; (2008); págs. 1966-1982; Senwar y col., *European Journal of Medicinal Chemistry*; vol. 102; (2015); págs. 413-424; art. n.º: 8053; Hajra y col., *Organic Letters*; vol. 17; nb. 14; (2015); págs.
- 10 3430-3433; Gorokhovik y col., *Organic Letters*; vol. 13; nb. 20; (2011); págs. 5536-5539; Pace y col., *Advanced Synthesis and Catalysis*; vol. 358; nb. 2; (2016); págs. 172-177; Kennewell y col., *Journal of Chemical Research, Miniprint*; nb. 10; (1995); págs. 2380-2388; Chouhan y col., *Green Chemistry*; vol. 13; nb. 9; (2011); págs. 2553-2560; Li y col., *Organic Letters*; vol. 17; nb. 5; (2015); págs. 1098-1101; Allous y col., *European Journal of Organic Chemistry*; nb. 27; (2011); págs. 5303-5310; Wille, S., *Synthesis*; nb. 5; (2001); págs. 759-762; Aikawa y col., *European Journal of Organic Chemistry*; nb. 1; (2011); págs. 62-65; Vyas y col., *Journal of Organic Chemistry*; vol. 75; nb. 19; (2010);
- 15 págs. 6720-6723; Banerjee y col., *RSC Advances*; vol. 4; nb. 63; (2014); págs. 33236-33244; Sabahi y col., *Angewandte Chemie - International Edition*; vol. 45; nb. 26; (2006); págs. 4317-4320; Noole y col., *Chemistry - A European Journal*; vol. 18; nb. 47; (2012); págs. 14929-14933; Li y col., *Angewandte Chemie - International Edition*; vol. 52; nb. 17; (2013); págs. 4628-4632; Quintavalla y col., *Journal of Organic Chemistry*; vol. 78; nb. 23; (2013); págs.
- 20 12049-12064; Badiola y col., *Journal of the American Chemical Society*; vol. 136; nb. 51; (2014); págs. 17869-17881, cuyo contenido se incorpora en esta invención como referencia en su totalidad. El 6-metoxi-1 H-indazol se puede preparar a partir de 6-hidroxi indazol o 2-fluoro-4-metoxi-benzaldehído.



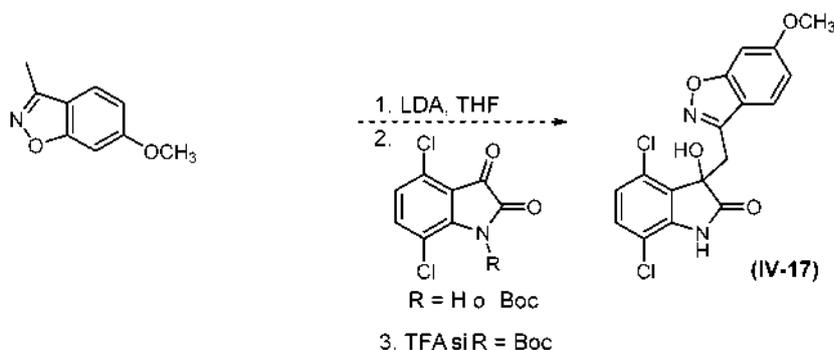
Compuestos de fórmula (IV-B)

- 5 [0101] Los compuestos de fórmula (IV-B) se pueden preparar usando modificaciones de reacciones como se describe en el documento US2008/194661; el documento WO2006/109933; Lebouvier y col., Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters; vol. 17; nb. 13; (2007); págs. 3686-3689, cuyo contenido se incorpora en esta invención como referencia en su totalidad. El 5-metoxi-1H-indazol se puede preparar a partir de 2-fluoro-5-metoxi-benzaldehído (véase Lukin, JOC, 2006, pág. 8166).



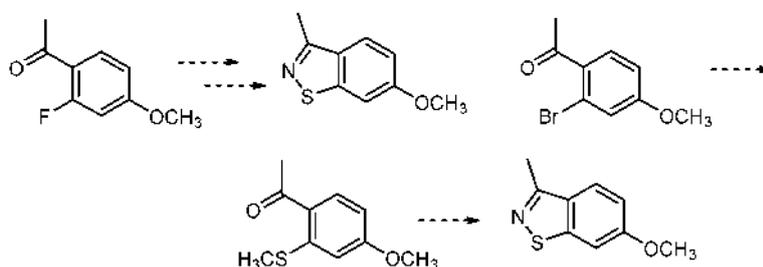
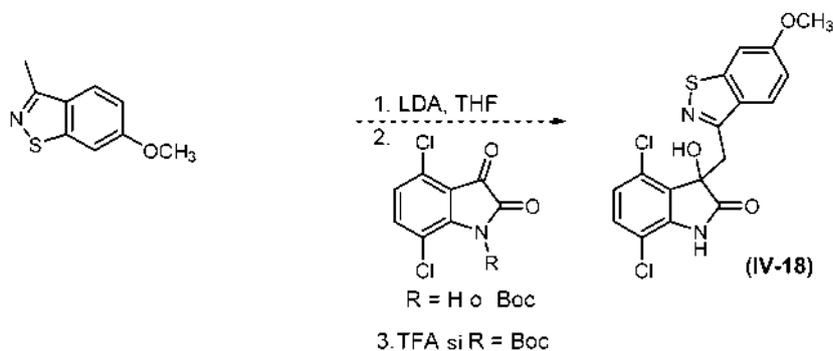
#### Compuestos de fórmula (IV-C)

- 5 **[0102]** Los compuestos de fórmula (IV-C) se pueden preparar usando modificaciones de reacciones como se describe en el documento US5538984; Chen y col., *Organic Letters*; vol. 13; nb. 23; (2011); págs. 6300-6303; Villalobos y col. *Journal of Medicinal Chemistry*; vol. 37; nb. 17; (1994); págs. 2721-2734; Sahasrabudhe y col., *Indian Journal of Chemistry*, sección B: *Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry*; vol. 22; nb. 12; (1983); págs. 1266-1267; el documento US5856503, cuyo contenido se incorpora en esta invención como referencia en su totalidad. El 6-metoxi-3-metilbenzo[d]isoxazol se puede preparar a partir de 2-hidroxi-4-metoxiacetofenona.



#### Compuestos de fórmula (IV-D)

- 15 **[0103]** Los compuestos de fórmula (IV-D) se pueden preparar usando modificaciones de reacciones como se describe en Villalobos y col., *Journal of Medicinal Chemistry*; vol. 37; nb. 17; (1994); págs. 2721-2734; Buchwald, S.; Watson, B.T.; Lum, R.T.; *Journal of the American Chemical Society*; vol. 109; (1987); pág. 7137; McKinnon, David M.; Lee, Kingsley R.; *Canadian Journal of Chemistry*; vol. 66; (1988); págs. 1405-1409; Devarie-Baez, Nelmi O.; Xian, Ming; *Organic Letters*; vol. 12; nb. 4; (2010); págs. 752-754; Creed; Leardini; McNab; Nanni; Nicolson; Reed; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*; nb. 9; (2001); págs. 1079-1085; Clarke, K. y col.; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and BioOrganic Chemistry (1972-1999)*; (1973); págs. 356-359; Carrington, D.E.L. y col.; *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry (1972-1999)*; (1972); págs. 3006-3010; el documento US5856503; el documento WO2010/33643; Lou, Zhen-Bang; Pang, Xin-Long; Chen, Chao; Wen, Li-Rong; Li, Ming; *Chinese Chemical Letters*; vol. 26; nb. 10; (2015); págs. 1231-1235; Chen, Qiang; Huo, Xing; Zheng, Huaiji; Ella, Xuegong; Synlett; vol. 23; nb. 9; (2012); págs. 1349-1352; Wang, Feijun; Zhang, Yong Jian; Wei, Hao; Zhang, Jiaming; Zhang, Wanbin; *Tetrahedron Letters*; vol. 48; nb. 23; (2007); págs. 4083-4086; Wang, Feijun; Zhang, Yong Jian; Yang, Guoqiang; Zhang, Wanbin; *Tetrahedron Letters*; vol. 48; nb. 24; (2007); págs. 4179-4182; Pump, Eva; Poater, Albert; Zirmgast, Michaela; Torvisco, Ana; Fischer, Roland; Cavallo, Luigi; Slugovc, Christian; *Organometallics*; vol. 33; nb. 11; (2014); págs. 2806-2813; Moreno-Sanz, Guillermo; Duranti, Andrea; Melzig, Laurin; Fiorelli, Claudio; Ruda, Gian Filippo; Colombano, Giampiero; Mestichelli, Paola; San-chini, Silvano; Tontini, Andrea; Mor, Marco; Bandiera, Tiziano; Scarpelli, Rita; Tarzia, Giorgio; Piomelli, Daniele; *Journal of Medicinal Chemistry*; vol. 56; nb. 14; (2013); págs. 5917-5930; el documento WO2011/30955; el documento US2012/214991; Oki; *Bulletin of the Chemical Society of Japan*; vol. 26; (1953); págs. 331.334; Zara-Kaczian, Erzsebet; Deak, Gyula; Gyoergy, Lajos; *Acta Chimica Hungarica*; vol. 126; nb. 4; (1989); págs. 441-454; Bartoli, Giuseppe; Bosco, Marcella; Marcantoni, Enrico; Mas-saccesi, Massimo; Rinaldi, Samuele; Sambri, Letizia; *Tetrahedron Letters*; vol. 43; nb. 36; (2002); págs. 6331-6333; el documento US2010/4159; Zhang, Xiaohong; Lou, Cong; Li, Ningbo; Xu, Xinhua; Qiu, Renhua; Yin, Shuangfeng; *Journal of Organometallic Chemistry*; vol. 749; (2014); págs. 241-245; Tan, Lay Pheng; Wu, Hao; Yang, Peng-Yu; Kalesh, Karunakaran A.; Zhang, Xiaohua; Hu, Mingyu; Srinivasan, Rajavel; Yao, Shao Q.; *Organic Letters*; vol. 11; nb. 22; (2009); págs. 5102-5105, cuyo contenido se incorpora en esta invención como referencia en su totalidad. El 6-metoxi-3-metilbenzo[d]isotiazol se puede preparar a partir de 2-fluoro-4-metoxi-acetofenona o 2-bromo-4-metoxi-acetofenona.

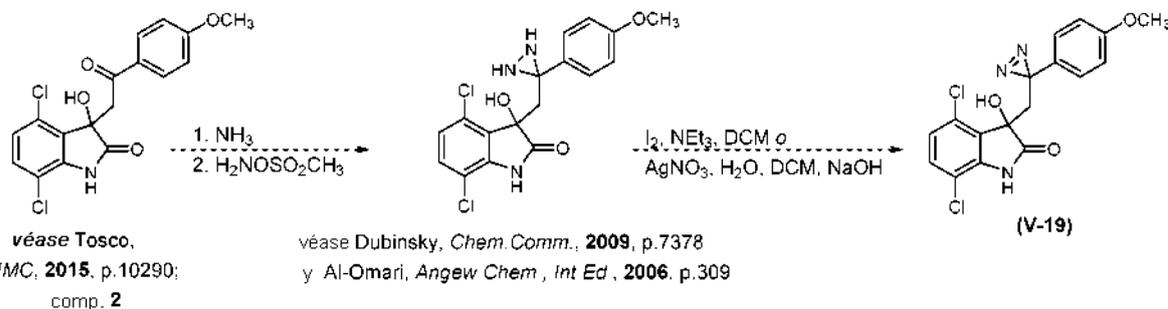


#### Compuestos de fórmula (V)

5

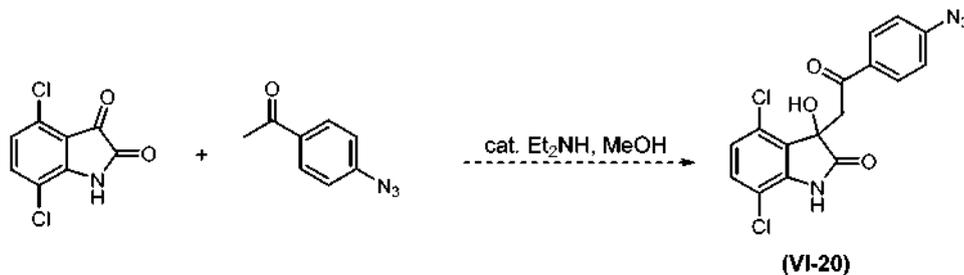
**[0104]** Los compuestos de fórmula (V) se pueden preparar mediante la siguiente vía sintética, y usando modificaciones de reacciones como se describe en Dubinsky y col., *Diazirine based photoaffinity labeling*, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 20 (2012) 554-570, cuyo contenido se incorpora en esta invención como referencia en su totalidad.

10

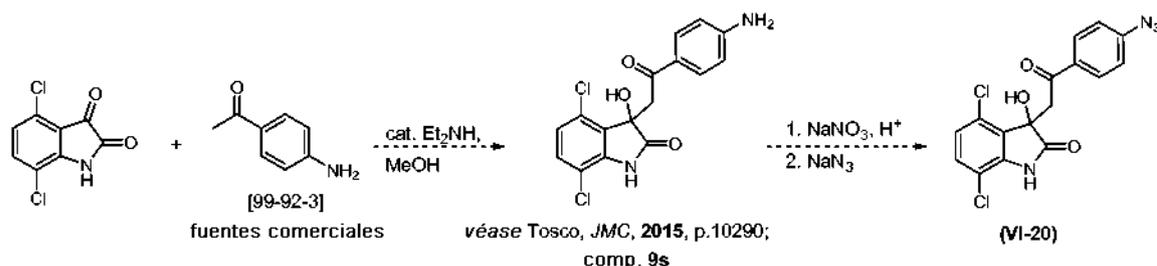


#### Compuestos de fórmula (VI)

15 **[0105]** Los compuestos de fórmula (VI) se pueden preparar mediante las siguientes vías sintéticas. La 1-(4-azidofenil)etan-1-ona se puede preparar a partir de 4-amino-acetofenona.

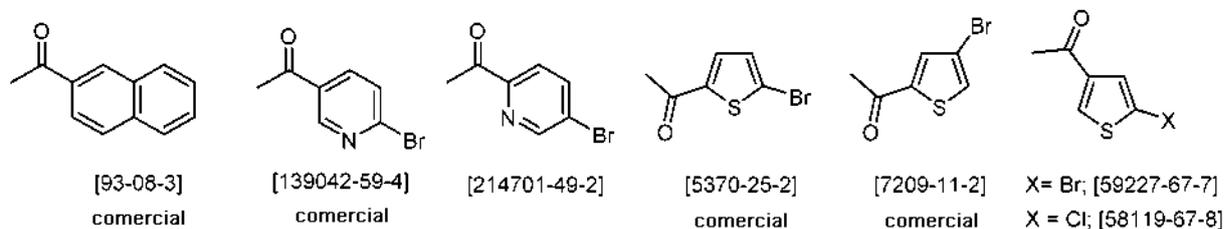


20 **[0106]** También se puede emplear una vía alternativa.

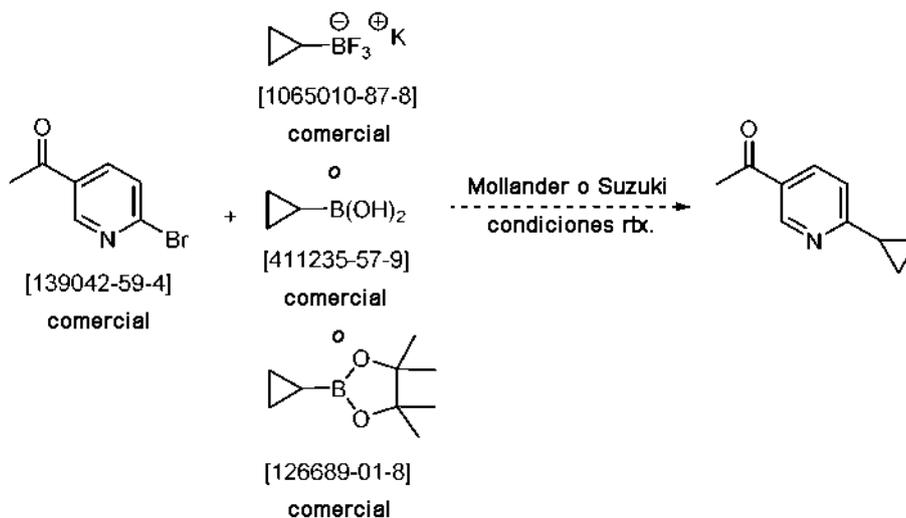


Compuestos de fórmula (VII)

5 [0107] Los compuestos de la fórmula (VII) se pueden preparar usando condiciones de condensación estándar entre la 4,7-dicloroisatina y una metil-arilcetona adecuada. por ejemplo, véase:



10 [0108] Se puede emplear la siguiente vía sintética:



[0109] Las descripciones de las vías sintéticas que se pueden adaptar a la preparación de compuestos de fórmula (VII) incluyen lo siguiente: Reck, y col.; *Journal of Medicinal Chemistry*; vol. 50; nb. 20; (2007); págs. 4868-4881; el documento WO98/46605; el documento WO2005/116022; el documento WO2005/116023; Markevitch, y col.; 33; 19; 2003; 3285-3290; Fosso, y col.; *Organic and Biomolecular Chemistry*; vol. 13; nb. 36; (2015); págs. 9418-9426; el documento WO2008/108988; Jo, y col.; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*; vol. 12; nb. 22; (2004); págs. 5909-5915; Abarca, y col.; *Tetrahedron*; vol. 64; nb. 17; (2008); págs. 3794-3801; Huo, y col.; *Dalton Transactions*; vol. 40; nb. 29; (2011); págs. 7534-7540; el documento WO2015/27021; el documento WO2012/21467; el documento US2014/249132; el documento WO2008/91681; el documento US2010/16298; el documento WO2013/144224; el documento WO2013/91096; Matulenko, y col.; *Bioorganic and Medicinal Chemistry*; vol. 13; nb. 11; (2005); págs. 3705-3720; Karlsson, Olle; *Synthetic Communications*; vol. 11; nb. 1; (1981); págs. 29-34; Sun y col.; *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*; vol. 21; nb. 19; (2011); págs. 5849-5853; el documento US9138427; Stamford, y col.; *ACS Medicinal Chemistry Letters*; vol. 3; nb. 11; (2012); págs. 897-902; el documento US2003/114666; el documento WO2014/31784; Stanetty, y col.; *Monatshette fuer Chemie*; vol. 120; (1989); págs. 53-63; Sharf, y col.; *Chemistry of Heterocyclic Compounds* (Nueva York, NY, Estados Unidos); vol. 18; nb. 2; (1982); págs. 130-133; Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii; vol. 18; nb. 2; (1982); págs. 171-175; Molander, y col.; *Journal of Organic Chemistry*; vol. 73; nb. 19; (2008); págs. 7481-7485; el documento WO2015/134701.

30

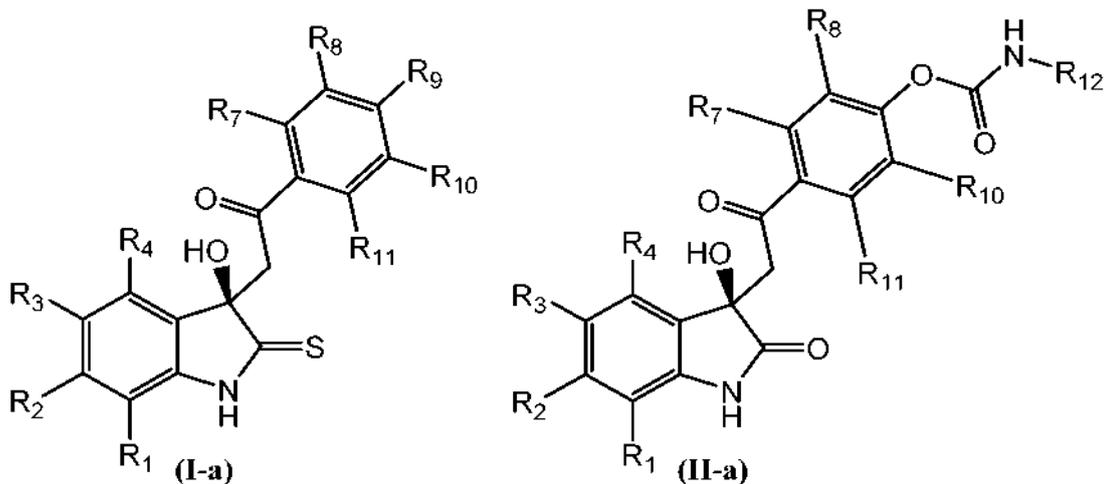
Formas de sal

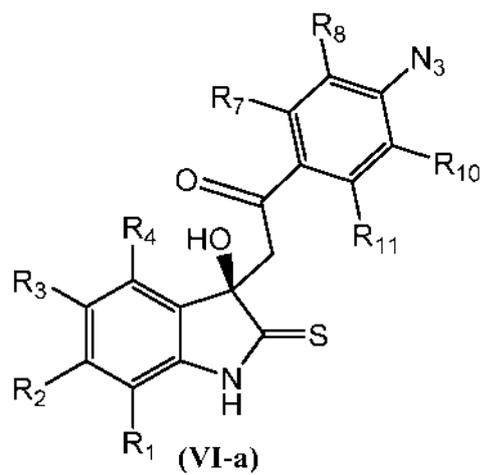
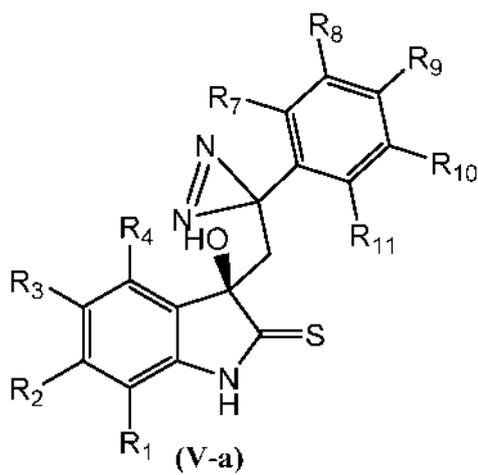
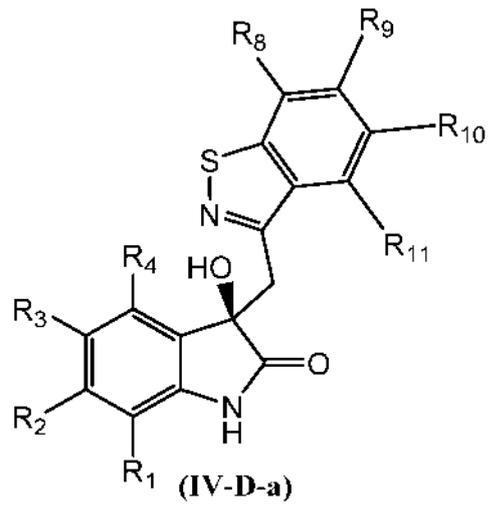
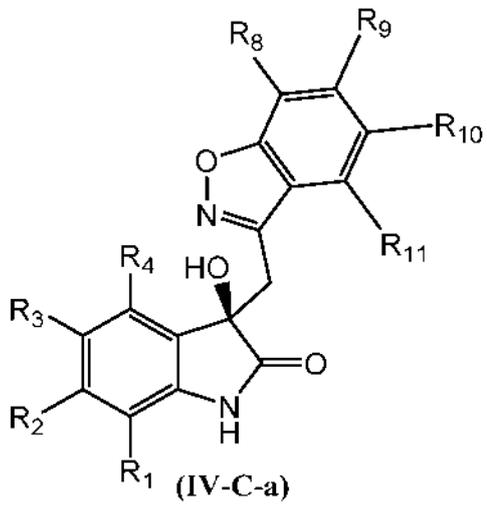
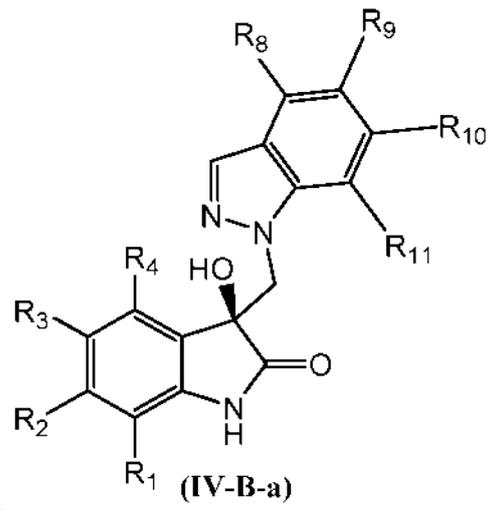
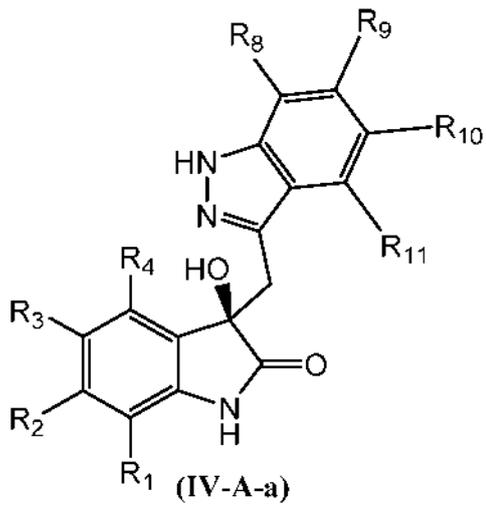
**[0110]** Dependiendo de los sustituyentes presentes, los inhibidores de moléculas pequeñas pueden estar en forma de una sal farmacéuticamente aceptable. Los términos "sal farmacéuticamente aceptable", como se usan en esta invención, son términos amplios, y se le dará su significado ordinario y habitual para un experto en la materia (y no se limitarán a un significado especial o personalizado), y se refieren, sin limitación, a sales preparadas a partir de 5 ácidos o bases no tóxicos farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas incluyen sales metálicas, por ejemplo, sales de aluminio, zinc, sales de metales alcalinos tales como sales de litio, sodio y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y magnesio; sales orgánicas, por ejemplo, sales de lisina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (N-metilglucamina), procaina y tris; sales de ácidos y bases libres; sales inorgánicas, por ejemplo, sulfato, clorhidrato e 10 hidrobromuro; y otras sales que se encuentran actualmente en uso farmacéutico generalizado y se enumeran en fuentes bien conocidas por los expertos en la materia, tales como, por ejemplo, The Merck Index. Se puede seleccionar cualquier constituyente adecuado para elaborar una sal de los agentes terapéuticos descritos en esta invención, siempre que no sea tóxico y no interfiera sustancialmente con la actividad deseada.

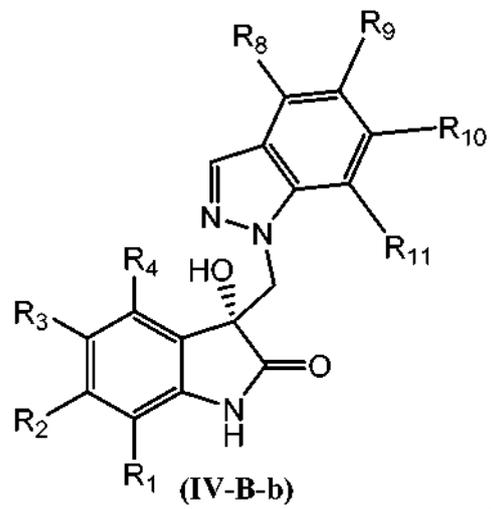
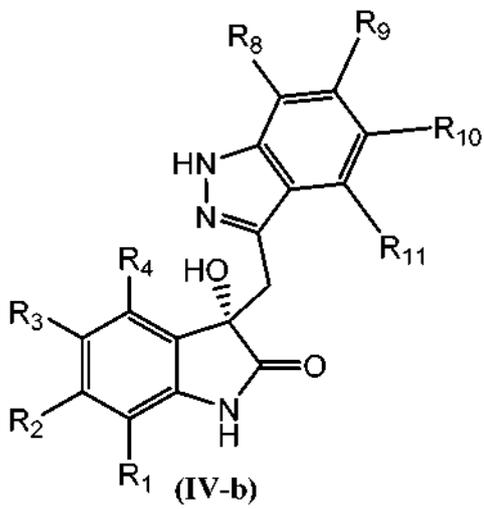
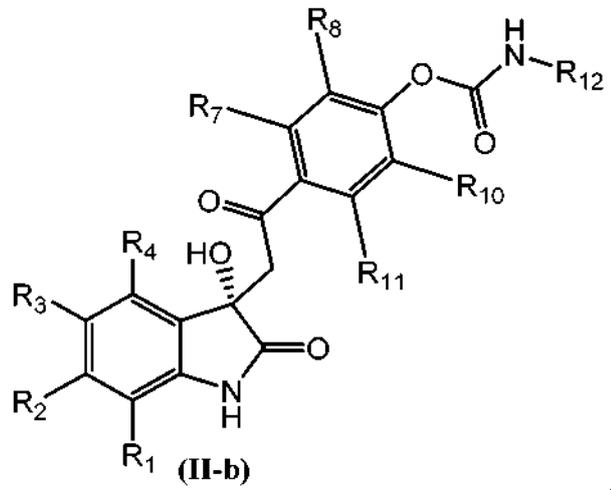
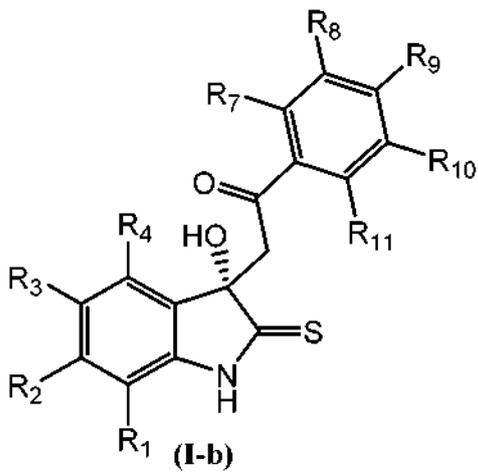
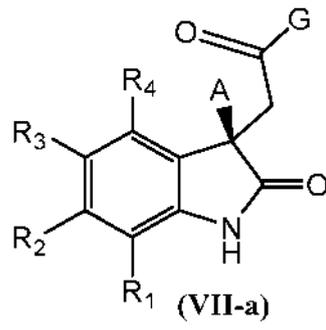
### 15 Formas isoméricas

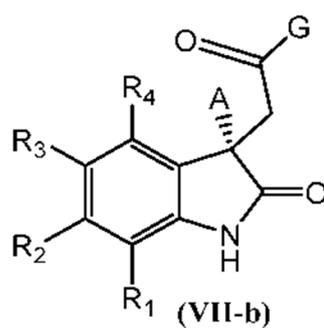
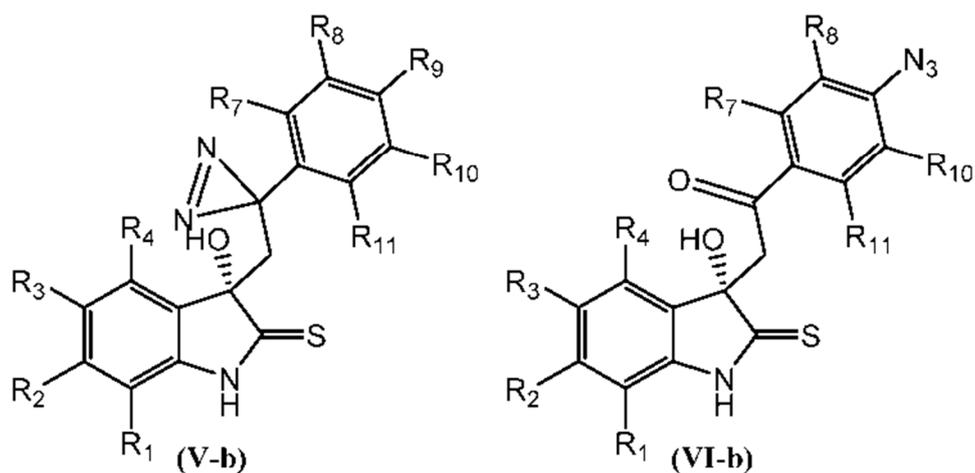
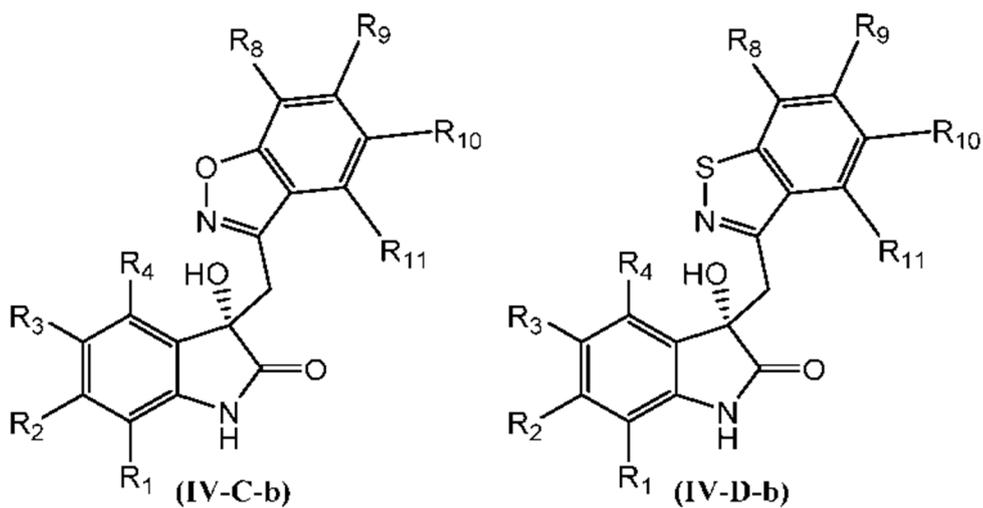
**[0111]** Los compuestos de las realizaciones preferidas de la invención pueden incluir isómeros, racematos, isómeros ópticos, enantiómeros, diastereómeros, tautómeros y conformadores cis/trans. Todas estas formas isoméricas se incluyen dentro de las realizaciones preferidas de la invención, incluidas sus mezclas. Tal como se 20 describió anteriormente, los compuestos de las realizaciones preferidas de la invención pueden tener centros quirales, por ejemplo, pueden contener átomos de carbono asimétricos y, por lo tanto, pueden existir en forma de enantiómeros o diastereoisómeros y mezclas de los mismos, por ejemplo, racematos. El átomo o átomos de carbono asimétricos pueden estar presentes en la configuración (R) o (S), o pueden estar presentes como mezclas de las formas (R) y (S). Las siguientes son formas isoméricas de los compuestos de fórmulas (I)-(VII):

25









**[0112]** Los compuestos pueden estar en forma amorfa o en formas cristalinas. Las formas cristalinas de los compuestos de las realizaciones preferidas de la invención pueden existir como polimorfos, que se incluyen en las realizaciones preferidas. Además, algunos de los compuestos de las realizaciones preferidas de la invención también pueden formar solvatos con agua u otros disolventes orgánicos. Dichos solvatos se incluyen de manera similar dentro del alcance de las realizaciones preferidas de la invención.

#### Composiciones farmacéuticas específicas

**[0113]** Generalmente se prefiere administrar los inhibidores de las realizaciones preferidas de la invención en una forma de dosificación unitaria intravenosa o subcutánea; sin embargo, también se contemplan otras vías de administración. Las vías de administración contempladas incluyen, pero no se limitan a, vía oral, parenteral, intravenosa y subcutánea. Los inhibidores de las realizaciones preferidas de la invención se pueden formular en

preparaciones líquidas para, por ejemplo, administración oral. Las formas adecuadas incluyen suspensiones, jarabes, elixires y similares. Las formas de dosificación unitarias particularmente preferidas para la administración oral incluyen comprimidos y cápsulas. Se prefieren particularmente formas de dosificación unitarias configuradas para su administración una vez al día; sin embargo, en determinadas realizaciones puede ser deseable configurar la forma de dosificación unitaria para su administración dos veces al día o más.

**[0114]** Las composiciones farmacéuticas de las realizaciones preferidas de la invención son preferentemente isotónicas con la sangre u otro fluido corporal del receptor. La isotonicidad de las composiciones se puede lograr usando tartrato de sodio, propilenglicol u otros solutos inorgánicos u orgánicos. Se prefiere particularmente el cloruro de sodio. Se pueden emplear agentes amortiguadores, tales como ácido acético y sales, ácido cítrico y sales, ácido bórico y sales, y ácido fosfórico y sales. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, Ringer lactato o aceites fijos. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de fluidos y nutrientes, reponedores de electrolitos (tales como los basados en dextrosa de Ringer) y similares.

**[0115]** La viscosidad de las composiciones farmacéuticas se puede mantener en el nivel seleccionado usando un agente espesante farmacéuticamente aceptable. Se prefiere la metilcelulosa porque está disponible fácil y económicamente y es fácil trabajar con ella. Otros agentes espesantes adecuados incluyen, por ejemplo, goma xantana, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carbómero y similares. La concentración preferida del espesante dependerá del agente espesante seleccionado. Se utiliza preferentemente una cantidad que logrará la viscosidad seleccionada. Las composiciones viscosas se preparan normalmente a partir de soluciones mediante la adición de dichos agentes espesantes.

**[0116]** Se puede emplear un conservante farmacéuticamente aceptable para aumentar la vida útil de las composiciones farmacéuticas. El alcohol bencílico puede ser adecuado, aunque también se pueden emplear una variedad de conservantes que incluyen, por ejemplo, parabenos, timerosal, clorobutanol o cloruro de benzalconio. Una concentración adecuada del conservante es típicamente de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 2 % en función del peso total de la composición, aunque pueden ser deseables cantidades mayores o menores dependiendo del agente seleccionado. Los agentes reductores, tal como se describieron anteriormente, se pueden utilizar ventajosamente para mantener una buena vida útil de la formulación.

**[0117]** Los inhibidores de las realizaciones preferidas de la invención pueden estar mezclados con un portador, diluyente o excipiente adecuado, tal como agua estéril, solución salina fisiológica, glucosa o similares, y pueden contener sustancias auxiliares, tales como agentes humectantes o emulsionantes, agentes amortiguadores del pH, aditivos gelificantes o que mejoran la viscosidad, conservantes, agentes saborizantes, colores y similares, dependiendo de la vía de administración y la preparación deseada. Véase, por ejemplo, "Remington: The Science and Practice of Pharmacy", Lippincott Williams & Wilkins; 20ª edición (1 de junio de 2003) y "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Pub. Co.; ediciones 18ª y 19ª (diciembre de 1985 y junio de 1990, respectivamente). Dichas preparaciones pueden incluir agentes complejantes, iones metálicos, compuestos poliméricos tales como ácido poliacético, ácido poliglicólico, hidrogeles, dextrano y similares, liposomas, microemulsiones, micelas, vesículas unilamelares o multilamelares, fantasmas eritrocíticos o esferoblastos. Los lípidos adecuados para la formulación liposómica incluyen, sin limitación, monoglicéridos, diglicéridos, sulfátidos, lisolecitina, fosfolípidos, saponina, ácidos biliares y similares. La presencia de dichos componentes adicionales puede influir en el estado físico, solubilidad, estabilidad, velocidad de liberación *in vivo* y velocidad de depuración *in vivo*, y por lo tanto se eligen según la aplicación prevista, de modo que las características del portador se adaptan a la vía de administración seleccionada.

**[0118]** Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas se pueden proporcionar como un comprimido, suspensión acuosa o de aceite, polvo o gránulo dispersable, emulsión, cápsula dura o blanda, jarabe o elixir. Las composiciones destinadas para su uso oral se pueden preparar según cualquier procedimiento conocido en la técnica para la fabricación de composiciones farmacéuticas y pueden incluir uno o más de los siguientes agentes: edulcorantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y conservantes. Las suspensiones acuosas pueden contener el ingrediente activo mezclado con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas.

**[0119]** Las formulaciones de uso oral también se pueden proporcionar como cápsulas de gelatina dura, donde el ingrediente o ingredientes activos se mezclan con un diluyente sólido inerte, tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda. En cápsulas blandas, los inhibidores pueden disolverse o suspenderse en líquidos adecuados, tales como agua o un medio oleoso, tales como aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceites grasos, parafina líquida o polietilenglicoles líquidos. También se pueden usar estabilizadores y microesferas formulados para la administración oral. Las cápsulas pueden incluir cápsulas de ajuste a presión hechas de gelatina, así como cápsulas blandas y selladas hechas de gelatina y un plastificante, tal como glicerol o sorbitol. Las cápsulas de ajuste a presión pueden contener el ingrediente activo mezclado con rellenos tales como lactosa, aglutinantes tales como almidones y/o lubricantes tales como talco o estearato de magnesio y, opcionalmente, estabilizadores.

**[0120]** Los comprimidos pueden no estar recubiertos o recubiertos mediante procedimientos conocidos para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, proporcionar una acción sostenida

durante un período de tiempo más largo. Por ejemplo, se puede usar un material de retardo de tiempo tal como monoestearato de glicerilo. Cuando se administra en forma sólida, tal como forma de comprimido, la forma sólida comprende típicamente de aproximadamente 0,001 % en peso o menos a aproximadamente 50 % en peso o más de ingrediente o ingredientes activos, preferentemente de aproximadamente 0,005, 0,01, 0,02, 0,03, 0,04, 0,05, 0,06, 5 0,07, 0,08, 0,09, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8, 0,9 o 1 % en peso a aproximadamente 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 % en peso.

**[0121]** Los comprimidos pueden contener los ingredientes activos mezclados con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos, incluidos materiales inertes. Por ejemplo, un comprimido se puede preparar mediante compresión o moldeo, opcionalmente con uno o más ingredientes adicionales. Los comprimidos se pueden preparar comprimiendo en una máquina adecuada los ingredientes activos en una forma de flujo libre tal como un polvo o gránulos, opcionalmente mezclado con un aglutinante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o dispersante. Los comprimidos moldeados se pueden hacer moldeando, en una máquina adecuada, una mezcla del inhibidor en polvo humedecido con un diluyente líquido inerte.

15 **[0122]** Preferentemente, cada comprimido o cápsula contiene de aproximadamente 1 mg o menos a aproximadamente 1.000 mg o más de un inhibidor de las realizaciones preferidas de la invención, más preferentemente de aproximadamente 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90 o 100 mg a aproximadamente 150, 200, 250, 20 300, 350, 400, 450, 500, 550, 600, 650, 700, 750, 800 o 900 mg. Más preferentemente, los comprimidos o cápsulas se proporcionan en un intervalo de dosificaciones para permitir la administración de dosificaciones divididas. Por lo tanto, se puede seleccionar convenientemente una dosis adecuada para el paciente y la cantidad de dosis que se administrarán diariamente. En determinadas realizaciones, se puede preferir incorporar dos o más de los agentes terapéuticos que se administrarán en un único comprimido u otra forma de dosificación (por ejemplo, en una terapia de combinación); sin embargo, en otras realizaciones se puede preferir proporcionar los agentes terapéuticos en 25 formas de dosificación separadas.

**[0123]** Los materiales inertes adecuados incluyen diluyentes, tales como carbohidratos, manitol, lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, dextranos modificados, almidón y similares, o sales inorgánicas tales como trifosfato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de sodio, carbonato de calcio, carbonato de sodio, carbonato de magnesio 30 y cloruro de sodio. Los desintegrantes o agentes granuladores se pueden incluir en la formulación, por ejemplo, almidones tales como almidón de maíz, ácido algínico, glicolato de almidón de sodio, amberlita, carboximetilcelulosa de sodio, ultramilopectina, alginato de sodio, gelatina, cáscara de naranja, carboximetilcelulosa ácida, esponja natural y bentonita, resinas de intercambio catiónico insolubles, gomas en polvo tales como agar, karaya o tragacanto, o ácido algínico o sales de los mismos.

35 **[0124]** Los aglutinantes se pueden usar para formar un comprimido duro. Los aglutinantes incluyen materiales de productos naturales tales como acacia, tragacanto, almidón y gelatina, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa y similares.

40 **[0125]** Los lubricantes, tales como ácido esteárico o sales de magnesio o calcio del mismo, politetrafluoroetileno, parafina líquida, aceites y ceras vegetales, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, polietilenglicol, almidón, talco, sílice pirogénica, silicoaluminato hidratado y similares, se pueden incluir en formulaciones de comprimidos.

45 **[0126]** También se pueden emplear tensioactivos, por ejemplo, detergentes aniónicos tales como laurilsulfato de sodio, sulfosuccinato de sodio dioctilo y sulfonato de sodio dioctilo, catiónicos tales como cloruro de benzalconio o cloruro de benzetonio, o detergentes no iónicos tales como aceite de ricino hidrogenado con polioxietileno, monoestearato de glicerol, polisorbatos, éster de ácido graso de sacarosa, metilcelulosa o carboximetilcelulosa.

50 **[0127]** Se pueden emplear formulaciones de liberación controlada donde la amifostina o análogo o análogos de la misma se incorpora en una matriz inerte que permite la liberación mediante mecanismos de difusión o lixiviación. También se pueden incorporar matrices de degeneración lenta en la formulación. Otros sistemas de administración pueden incluir sistemas de liberación cronometrada, liberación retardada o liberación sostenida.

55 **[0128]** Pueden usarse recubrimientos, por ejemplo, materiales no entéricos tales como metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilhidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, providona y los polietilenglicoles, o materiales entéricos tales como ésteres de ácido ftálico. Se pueden añadir colorantes o pigmentos para su identificación o para caracterizar diferentes combinaciones de dosis de inhibidores

60 **[0129]** Cuando se administra por vía oral en forma líquida, se puede agregar un portador líquido tal como agua, petróleo, aceites de origen animal o vegetal tal como aceite de cacahuete, aceite mineral, aceite de soja o aceite de sésamo, o aceites sintéticos al ingrediente o ingredientes activos. Solución salina fisiológica, dextrosa u otra solución de sacarido, o glicoles tales como etilenglicol, propilenglicol o polietilenglicol también son portadores líquidos 65 adecuados. Las composiciones farmacéuticas también pueden tener la forma de emulsiones de aceite en agua. La

fase oleosa puede ser un aceite vegetal, tal como aceite de oliva o arachis, un aceite mineral, tal como parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Los agentes emulsionantes adecuados incluyen gomas de origen natural tales como goma acacia y goma tragacanto, fosfatidos de origen natural, tales como lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como mono-oleato de sorbitán, y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como mono-oleato de polioxietileno sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes y saborizantes.

**[0130]** También se puede emplear la administración pulmonar. El compuesto se administra a los pulmones mientras se inhala y atraviesa el revestimiento epitelial pulmonar hasta el torrente sanguíneo. Se puede emplear una amplia gama de dispositivos mecánicos diseñados para la administración pulmonar de productos terapéuticos, que incluyen, pero no se limitan a, nebulizadores, inhaladores de dosis medidas e inhaladores de polvo, todos los cuales son familiares para los expertos en la materia. Estos dispositivos emplean formulaciones adecuadas para la dispensación del compuesto. Típicamente, cada formulación es específica para el tipo de dispositivo empleado y puede implicar el uso de un material propulsor adecuado, además de diluyentes, adyuvantes y/o portadores útiles en la terapia.

**[0131]** El compuesto y/u otros ingredientes activos opcionales se preparan ventajosamente para la administración pulmonar en forma de partículas con un tamaño de partícula promedio de 0,1  $\mu\text{m}$  o menos a 10  $\mu\text{m}$  o más, más preferentemente de aproximadamente 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6, 0,7, 0,8 o 0,9  $\mu\text{m}$  a aproximadamente 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 7,5, 8,0, 8,5, 9,0 o 9,5  $\mu\text{m}$ . Los portadores farmacéuticamente aceptables para la administración pulmonar del inhibidor incluyen carbohidratos tales como trehalosa, manitol, xilitol, sacarosa, lactosa y sorbitol. Otros ingredientes para su uso en formulaciones pueden incluir DPPC, DOPE, DSPC y DOPC. Se pueden usar tensioactivos naturales o sintéticos, incluyendo polietilenglicol y dextranos, como ciclodextrano. También se pueden usar sales biliares y otros potenciadores relacionados, así como celulosa y derivados de celulosa y aminoácidos. También se pueden emplear liposomas, microcápsulas, microesferas, complejos de inclusión y otros tipos de portadores.

**[0132]** Las formulaciones farmacéuticas adecuadas para su uso con un nebulizador, ya sea a chorro o por ultrasonidos, típicamente comprenden el inhibidor disuelto o suspendido en agua a una concentración de aproximadamente 0,01 o menos a 100  $\mu\text{g}$  o más de inhibidor por ml de solución, preferentemente de aproximadamente 0,1, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10  $\mu\text{g}$  a aproximadamente 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 o 90  $\mu\text{g}$  por ml de solución. La formulación también puede incluir un amortiguador y un azúcar simple (por ejemplo, para la estabilización de proteínas y la regulación de la presión osmótica). La formulación nebulizadora también puede contener un tensioactivo, para reducir o prevenir la agregación inducida por la superficie del inhibidor causada por la atomización de la solución en la formación del aerosol.

**[0133]** Las formulaciones para su uso con un dispositivo inhalador de dosis medidas generalmente comprenden un polvo finamente dividido que contiene los ingredientes activos suspendidos en un propulsor con la ayuda de un tensioactivo. El propulsor puede incluir propulsores convencionales, tales como clorofluorocarburos, hidroclorofluorocarburos, hidrofurocarburos e hidrocarburos. Los propulsores preferidos incluyen triclorofluorometano, diclorodifluorometano, diclorotetrafluoroetanol, 1,1,1,2-tetrafluor-etano, y combinaciones de los mismos. Los tensioactivos adecuados incluyen trioleato de sorbitán, lecitina de soja y ácido oleico.

**[0134]** Las formulaciones para dispensar de un dispositivo inhalador de polvo comprenden típicamente un inhibidor que contiene polvo seco finamente dividido, que incluye opcionalmente un agente espesante, tal como lactosa, sorbitol, sacarosa, manitol, trehalosa o xilitol en una cantidad que facilita la dispersión del polvo del dispositivo, típicamente de aproximadamente 1 % en peso o menos a 99 % en peso o más de la formulación, preferentemente de aproximadamente 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 o 50 % en peso a aproximadamente 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85 o 90 % en peso de la formulación.

**[0135]** Cuando un compuesto de las realizaciones preferidas de la invención se administra mediante inyección intravenosa, parenteral u otra inyección, preferentemente tiene la forma de una solución acuosa o suspensión oleaginoso libre de pirógenos, parenteralmente aceptable. Las suspensiones se pueden formular según procedimientos bien conocidos en la técnica utilizando agentes dispersantes o humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación de soluciones acuosas aceptables con pH, isotonicidad, estabilidad y similares adecuados está dentro del conocimiento de la técnica. Una composición farmacéutica preferida para la inyección contiene preferentemente un vehículo isotónico tal como 1,3-butanodiol, agua, solución de cloruro de sodio isotónico, solución de Ringer, solución de dextrosa, solución de dextrosa y cloruro de sodio, solución de Ringer lactato u otros vehículos tal como se conocen en la técnica. Además, se pueden emplear aceites fijos estériles como disolvente o medio de suspensión. Para este fin puede emplearse cualquier aceite fijo suave que incluye monoglicéridos y diglicéridos sintéticos. Además, también se pueden usar ácidos grasos tales como ácido oleico en la formación de preparaciones inyectables. Las composiciones farmacéuticas también pueden contener estabilizadores, conservantes, amortiguadores, antioxidantes u otros aditivos bien conocidos por los expertos en la materia.

**[0136]** La duración de la inyección puede ajustarse dependiendo de diversos factores, y puede comprender

una única inyección administrada en el transcurso de unos pocos segundos o menos, hasta 0,5, 0,1, 0,25, 0,5, 0,75, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23 o 24 horas o más de administración intravenosa continua.

5 **[0137]** Los compuestos de las realizaciones preferidas de la invención pueden emplear adicionalmente componentes adjuntos que se encuentran convencionalmente en composiciones farmacéuticas en su forma establecida en la técnica y en sus niveles establecidos en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, las composiciones pueden contener materiales farmacéuticamente activos compatibles adicionales para terapia de combinación (tales como antimicrobianos suplementarios, antipruriginosos, astringentes, anestésicos locales, agentes antiinflamatorios, 10 agentes reductores, agentes quimioterapéuticos y similares), o pueden contener materiales útiles para formular físicamente diversas formas de dosificación de las realizaciones preferidas de la invención, tales como excipientes, tintes, agentes espesantes, estabilizadores, conservantes o antioxidantes. Los agentes anticancerosos que se pueden utilizar en combinación con los compuestos de las realizaciones preferidas de la invención incluyen, pero no se limitan a, alcaloides de vinca tales como vinblastina y vincristina; antraciclina tales como doxorubicina, daunorrubicina, epirubicina; antracenos tales como bisantreno y mitoxantrona; epipodofilotoxinas tales como etopósido y tenipósido; 15 y otros fármacos contra el cáncer tales como actinomomicina D, mitomicina C, mitramicina, metotrexato, docetaxel, etopósido (VP-16), paclitaxel, docetaxel y adriamicina; e inmunosupresores (por ejemplo, ciclosporina A, tacrolimus). En algunas realizaciones, los compuestos, composiciones y procedimientos proporcionados en esta invención pueden estar en combinación con inhibidores de histona desacetilasa (HDAC), inhibidores de aurora cinasa, agentes 20 desmetilantes (tal como 5-AZA citidina), inmunoterapia con células asesinas naturales, anticuerpos IGF-IR, anticuerpos del antígeno Ewing, fármacos inmunosupresores e hidroxiurea. Los ejemplos de inhibidores de histona desacetilasa incluyen vorinostat, romidepsina, panobinostat, ácido valproico, belinostat, mocetinostat, givinostat y tricostatina A. Los ejemplos de inhibidores de aurora cinasa incluyen ZM447439, hesperadina y VX-680. Los ejemplos de agentes desmetilantes incluyen 5-azacitidina, 5-azadeoxicitidina y procaína. Los ejemplos de fármacos 25 inmunosupresores incluyen 6-mercaptopurina y azatioprina.

#### Kits específicos

**[0138]** Los compuestos de las realizaciones preferidas de la invención se pueden proporcionar a un médico u otro profesional de la salud que los administre en forma de un kit. El kit es un paquete que alberga un recipiente que 30 contiene los compuestos en una composición farmacéutica adecuada, e instrucciones para administrar la composición farmacéutica a un sujeto. El kit también puede contener opcionalmente uno o más agentes terapéuticos adicionales, por ejemplo, productos quimioterapéuticos empleados actualmente para tratar los sarcomas descritos en esta invención. Por ejemplo, se puede proporcionar un kit que contiene una o más composiciones que comprenden 35 compuestos de las realizaciones preferidas de la invención en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos adicionales, o se pueden proporcionar composiciones farmacéuticas separadas que contienen un inhibidor de las realizaciones preferidas de la invención y agentes terapéuticos adicionales. El kit también puede contener dosis separadas de un compuesto de las realizaciones preferidas de la invención para la administración en serie o secuencial. El kit puede contener opcionalmente una o más herramientas de diagnóstico e instrucciones de uso. El kit 40 puede contener dispositivos de administración adecuados, por ejemplo, jeringas y similares, junto con instrucciones para administrar el inhibidor o inhibidores y cualquier otro agente terapéutico. El kit puede contener opcionalmente instrucciones para el almacenamiento, la reconstitución (si corresponde) y la administración de cualquiera o todos los agentes terapéuticos incluidos. Los kits pueden incluir una pluralidad de recipientes que reflejan la cantidad de administraciones que se le darán a un sujeto.

#### Procedimientos de uso

**[0139]** Algunas realizaciones proporcionadas en esta invención se refieren a procedimientos para tratar la familia de tumores del sarcoma de Ewing (ESFT). ESFT contiene la proteína de fusión única EWS-FLI1. ESFT afecta 50 a pacientes entre 3 y 40 años, y la mayoría de los casos se producen en la segunda década. Aunque se desconoce el tipo de célula embriológica de la que se derivan las ESFT, el tumor a menudo crece muy cerca del hueso, pero puede producirse como una masa de tejido blando. Más del 40 % de los pacientes que presentan tumores localizados desarrollarán enfermedad recurrente y la mayoría de estos morirán por ESFT, mientras que el 75-80 % de los pacientes que presentan ESFT metastásico morirán en 5 años a pesar de la quimioterapia de dosis alta (Grier HE, Krailo MD, 55 Tarbell NJ, y col. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. N Engl J Med 2003;348(8):694-701). Estas tasas de supervivencia no han mejorado en los últimos 20 años, incluso después de la quimioterapia intensiva en dosis. Para mejorar la supervivencia y reducir la morbilidad relacionada con el tratamiento, se pueden emplear estrategias dirigidas novedosas para tratar a pacientes con ESFT, tal como se proporciona en las realizaciones preferidas de la invención.

**[0140]** Las ESFT se caracterizan por una translocación, que se produce en el 95 % de los tumores, entre los exones centrales del gen EWS (sarcoma de Ewing) ubicado en el cromosoma 22 a los exones centrales de un gen de la familia ets; ya sea FLI1 (inserción de leucemia de Friend) ubicado en el cromosoma 11, t(11;22), o ERG ubicado en el cromosoma 21, t(21;22). La transcripción de fusión EWS-FLI1 codifica una proteína de 55 kDa (motilidad 65 electroforética de aproximadamente 68 kD) con dos dominios primarios. El dominio EWS es un potente activador

transcripcional, mientras que el dominio FLI1 contiene un dominio de unión a ADN ets altamente conservado (May WA, Lessnick SL, Braun BS, y col. The Ewing's sarcoma EWS/FLI-1 fusion gene encodes a more potent transcriptional activator and is a more powerful transforming gene than FLI-1. *Mol Cell Biol* 1993;13(12):7393-8); la proteína de fusión EWS-FLI1 resultante actúa como un factor de transcripción aberrante. La transformación EWS-FLI1 de fibroblastos de ratón requiere que los dominios funcionales EWS y FLI1 estén intactos (May WA, Gishizky ML, Lessnick SL, y col. Ewing sarcoma 11;22 translocation produces a chimeric transcription factor that requires the DNA-binding domain encoded by FLI1 for transformation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90(12):5752-6).

**[0141]** EWS-FLI1 es una diana terapéutica excepcional, ya que se expresa solo en células tumorales y se requiere para mantener el crecimiento de las líneas celulares ESFT. Los niveles de expresión reducidos de EWS-FLI1 usando oligodeoxinucleótidos antisentido (ODN) (Toretsky JA, Connell Y, Neckers L, Bhat NK. Inhibition of EWS-FLI-1 fusion protein with antisense oligodeoxynucleotides. *J Neurooncol* 1997;31(1-2):9-16; Tanaka K, Iwakuma T, Harimaya K, Sato H, Iwamoto Y. EWS- EWS- Flil antisense oligodeoxynucleotide inhibits proliferation of human Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor cells. *J Clin Invest* 1997;99(2):239-47) o ARN interferentes pequeños (ARNip) (Ouchida M, Ohno T, Fujimura Y, Rao VN, Reddy ES. Loss of tumorigenicity of Ewing's sarcoma cells expressing antisense RNA to EWS-fusion transcripts. *Oncogene* 1995;11(6):1049-54; Maksimenko A, Malvy C, Lambert G, y col. Oligonucleotides targeted against a junction oncogene are made efficient by nanotechnologies. *Pharm Res* 2003;20(10):1565-7; Kovar H, Aryee DN, Jug G, y col. EWS/FLI-1 antagonists induce growth inhibition of Ewing tumor cells in vitro. *Cell Growth Differ* 1996;7(4):429-37) provocan una menor proliferación de líneas celulares ESFT y regresión de tumores en ratones desnudos. Los recientes avances en nanotecnología han mejorado la administración y liberación controlada de ARNip, sin embargo, ni la reducción de ODN antisentido ni de ARNip de EWS-FLI1 en humanos es posible con las tecnologías actuales (Maksimenko A, Malvy C, Lambert G, y col. Oligonucleotides targeted against a junction oncogene are made efficient by nanotechnologies. *Pharm Res* 2003;20(10):1565-7; Lambert G, Bertrand JR, Fattal E, y col. EWS FLI-1 antisense nanocapsules inhibits Ewing sarcoma-related tumor in mice. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;279(2):401-6). Una estrategia interesante para el direccionamiento de EWS-FLI1 utilizó la expresión comparativa entre EWS-FLI1 reducido en ARNip y una biblioteca de moléculas pequeñas, lo que condujo a un ensayo clínico con Ara-C (Stegmaier K, Wong JS, Ross KN, y col. Signature-based small molecule screening identifies cytosine arabinoside as an EWS/FLI modulator in Ewing sarcoma. *PLoS medicine* 2007;4(4):e122). Este procedimiento para identificar Ara-C también indicó que doxorubicina y puromicina reducirían los niveles de EWS-FLI1. La doxorubicina se utiliza actualmente como terapia estándar para pacientes con ESFT y, sin embargo, la supervivencia está lejos de ser aceptable (Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, y col. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348(8):694-701). El uso de Ara-C en pacientes con ESFT se está evaluando actualmente en un ensayo de fase II. Si bien se espera que esto represente un avance clínico necesario, sin duda demuestra la importancia del direccionamiento de moléculas pequeñas de EWS-FLI1. Las realizaciones preferidas de la invención proporcionan inhibidores de interacción proteína-proteína de molécula pequeña (SMPPi) que interrumpen EWS-FLI1 de compañeros de proteína críticos, logrando así especificidad tumoral y direccionamiento más preciso de EWS-FLI1.

**[0142]** EWS-FLI1 es una gran diana terapéutica ya que solo se expresa en células tumorales; sin embargo, la capacidad de dirigirse a este oncógeno específico del tumor no ha tenido éxito previamente. Uno de los desafíos hacia el desarrollo de moléculas pequeñas es que EWS-FLI1 carece de dominios enzimáticos conocidos, y se ha pensado que los dominios enzimáticos son críticos para la terapéutica dirigida. Además, EWS-FLI1 es una proteína desordenada, lo que indica que no exhibe una estructura rígida que se pueda utilizar para el diseño de fármacos basado en la estructura (Uren A, Tcherkasskaya O, Toretsky JA. Recombinant EWS-FLI1 oncoprotein activates transcription. *Biochemistry* 2004;43(42):13579-89). De hecho, la naturaleza desordenada de EWS-FLI1 es crítica para su regulación transcripcional (Ng KP, Potikyan G, Savene RO, Denny CT, Uversky VN, Lee KA. Multiple aromatic side chains within a disordered structure are critical for transcription and transforming activity of EWS family oncoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(2):479-84). Las proteínas desordenadas se consideran como dianas más atractivas para los inhibidores de la interacción proteína-proteína de molécula pequeña específicamente debido a sus propiedades bioquímicas desordenadas (Cheng Y, LeGall T, Oldfield CJ, y col. Rational drug design via intrinsically disordered protein. *Trends Biotechnol* 2006;24(10):435-42)

**[0143]** EWS-FLI1 se une a ARN helicasa A *in vitro* e *in vivo*. Se cree que las interacciones proteína-proteína de EWS-FLI1 pueden contribuir a su potencial oncogénico; por lo tanto, se han buscado proteínas novedosas que interactúan directamente y modulan funcionalmente EWS-FLI1. Recombinant EWS-FLI1 that is transcriptionally active (Uren A, Tcherkasskaya O, Toretsky JA. Recombinant EWS-FLI1 oncoprotein activates transcription. *Biochemistry* 2004;43(42):13579-89) se utilizó como diana para la detección de una biblioteca comercial de presentación en fagos peptídicos. Se identificaron veintiocho péptidos novedosos que se unen diferencialmente a EWS-FLI1 a partir de la secuenciación de fagos. Una búsqueda en la base de datos del Centro Nacional de Información Biotecnológica para proteínas humanas homólogas a estos péptidos identificó un péptido que era homólogo a aa 823-832 de la helicasa A de ARN humano, (RHA, número de acceso a Gen Bank A47363) (Toretsky JA, Erkizan V, Levenson A, y col. Oncoprotein EWS-FLI1 activity is enhanced by RNA helicase A. *Cancer Res* 2006;66(11):5574-81).

**[0144]** Si bien EWS-FLI1 es bastante específico para las células ESFT, EWS y RHA se expresan de forma

ubicua. La región entre EWS-FLI1 y RHA está dirigida por agentes terapéuticos moleculares que pueden tener especificidad; ya que EWS-FLI1 se expresa solo en tumores y los puntos de interacción con RHA pueden ser únicos. En esta invención se proporcionan agentes terapéuticos, a saber, inhibidores de la interacción proteína-proteína de molécula pequeña, para inhibir la función EWS-FLI1.

5 **[0145]** La mayoría de los sarcomas de proteína de fusión y translocación presagian un mal pronóstico, incluyendo ESFT. La translocación cromosómica t(11;22), que conduce a la proteína de fusión única y crítica EWS-FLI1, es una diana de cáncer perfecta. Muchos otros sarcomas comparten variantes de translocación similares (tabla 2. de Helman LJ, Meltzer P. Mechanisms of sarcoma development. Nat Rev Cancer 2003;3(9):685-94).

10 **[0146]** Se han notificado translocaciones de EWS-FLI1 en neoplasias pseudopapilares sólidas del páncreas (Maitra A., y col., Detection of t(11;22)(q24;q12) translocation and EWS-FLI-1 fusion transcript in a case of solid pseudopapillary tumor of the pancreas. Pediatr Dev Pathol 2000;3:603-605), sin embargo, el papel de EWS-FLI1 en todas las neoplasias pseudopapilares sólidas aún no se ha resuelto (Katharina Tiemann y col., Solid pseudopapillary neoplasms of the pancreas are associated with FLI-1 expression, but not with EWS/FLI-1 translocation).

15 **[0147]** Los homólogos de EWS o FLI1 son compañeros en translocaciones que se producen en un amplio intervalo de sarcomas y leucemias. EWS, o su homólogo TLS o FUS, está involucrado en translocaciones cromosómicas de sarcoma de células claras, liposarcoma mixoide, tumor desmoplásico de células pequeñas redondas, condrosarcoma y leucemia mieloide aguda. FLI1 pertenece a la familia de genes ets. El ERG homólogo de FLI1 se transloca en aproximadamente el 10 % de los sarcomas de Ewing y el 20 % de las leucemias mieloides agudas. Esto sugiere que EWS-FLI1 puede servir como sistema modelo que podría afectar a una familia de enfermedades (relacionadas por compañeros de translocación) que afectan a un gran número de pacientes (Uren A., Tcherkasskaya O. y Toretsky J.A. Recombinant EWS-FLI1 oncoprotein activates transcription. Biochemistry 43(42) 25 13579-89 (2004)).

**[0148]** ERG también se transloca en el cáncer de próstata, donde la fusión TMPRSS2:ERG sugiere un subtipo molecular distinto que puede definir el riesgo de progresión de la enfermedad (F. Demichelis y col., TMPRSS2:ERG gene fusion associated with lethal cancer in a watchful waiting cohort. Oncogene (2007)26, 4596-4599). Otras enfermedades donde se han observado translocaciones de EWS o miembros de la familia FLI1 incluyen cáncer de próstata, glioblastoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario y cáncer uterino (Janknecht, Ralf; Shin, Sook, and Oh, Sangphil, ETV1, 4 and 5: An Oncogenic Subfamily of ETS Transcription Factors. Biochim. Biophys. Acta 1826(1), 1-12 (2012)).

35 **[0149]** Por lo tanto, los agentes terapéuticos de las realizaciones preferidas de la invención tienen potencial para la aplicación en muchos otros tumores. En términos más generales, algunas de las leucemias más difíciles también tienen proteínas de fusión generadas por translocación que involucran el gen de la leucemia de linaje mixto (MLL, 11q23), y el trabajo de los investigadores podría servir como un paradigma para un grupo de cánceres muy resistentes al tratamiento (Pui CH, Chessells JM, Camitta B, y col. Clinical heterogeneity in childhood acute lymphoblastic leukemia with 11q23 rearrangements. Leukemia 2003;17(4):700-6). Por lo tanto, las realizaciones incluyen cánceres donde se han producido translocaciones. Los genes de fusión de translocación se enumeran en la TABLA 1.

TABLA 1

<i>Sarcoma de Ewing</i>		
Translocación	Genes	Tipo de gen de fusión
t(11;22)(q24;q12)	<i>EWSR1-FLI1</i>	Factor de transcripción
t(21;22)(q22;q12)	<i>EWSR1-ERG</i>	Factor de transcripción
t(7;22)(p22;q12)	<i>EWSR1-ETV1</i>	Factor de transcripción
t(17;22)(q21;q12)	<i>EWSR1-ETV4</i>	Factor de transcripción
t(2;22)(q33;q12)	<i>EWSR1-FEV</i>	Factor de transcripción

45 **[0150]** Una cantidad de trastornos incluyen la sobreexpresión de un gen ETS, o una fusión génica ETS, es decir, una translocación génica que incluye un gen ETS. Los ejemplos de dichos genes ETS incluyen FLI1, ERG, ETV1 y ETV4. Los ejemplos de genes de fusión incluyen EWS-FLI, TMPRSS2-ERG. La TABLA 2 enumera varios cánceres en los que uno o más miembros de la familia de genes ETS se sobreexpresan y/o se reorganizan.

TABLA 2

Cáncer	Tumores con sobreexpresión de ETS o fusión génica	Miembro del ETS			
		FLI1	GPE	ETV1	ETV4
Próstata	41 %	2 %	25 %	10 %	6 %
Melanoma	34 %	8 %	8 %	20 %	5 %
Carcinoma pulmonar no microcítico	33 %	12 %	8 %	12 %	5 %
Útero	25 %	6 %	9 %	11 %	6 %
Cabeza y cuello	24 %	6 %	4 %	7 %	9 %
Ovario	21 %	7 %	3 %	10 %	3 %
Glioblastoma multiforme	19 %	7 %	4 %	7 %	4 %
Leucemia mieloide aguda	19 %	8 %	8 %	4 %	2 %
Mama	18 %	5 %	4 %	5 %	7 %

#### Indicaciones

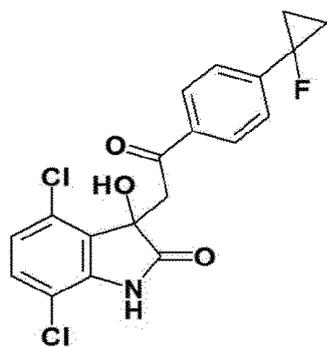
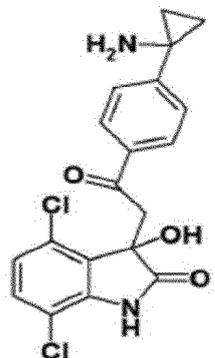
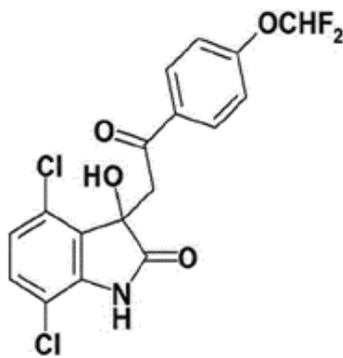
- 5
- [0151]** Determinados compuestos, composiciones y procedimientos proporcionados en esta invención se pueden usar para tratar una cantidad de trastornos tales como un tumor o célula tumoral que comprende una fusión génica de translocación, tal como los enumerados en la TABLA 1, sarcoma de Ewing, cáncer de próstata, glioblastoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, 10 cáncer de ovario y cáncer uterino. Algunas realizaciones de los procedimientos proporcionados en esta invención incluyen un procedimiento para inhibir la proliferación de una célula. En algunas realizaciones, la célula sobreexpresa un gen ETS. En algunas realizaciones, el gen ETS sobreexpresado puede incluir FLI1, ERG, ETV1 o ETV4. En algunas realizaciones, la célula comprende un gen de fusión ETS. En algunas realizaciones, el gen de fusión ETS puede incluir un gen ETS tal como FLI1, ERG, ETV1 y ETV4.
- 15
- [0152]** La familia de factores de transcripción ETS es crítica para el desarrollo, la diferenciación, la proliferación y desempeña un papel importante en la apoptosis y la remodelación de tejidos. Las consecuencias transcripcionales de la desregulación de la proteína ETS por sobreexpresión, fusión génica y modulación por señalización RAS/MAPK y PI3K están vinculadas a alteraciones en las funciones celulares normales y conducen a una mayor proliferación, 20 angiogénesis sostenida, invasión y metástasis. Se han notificado proteínas ETS sobreexpresadas y proteínas de fusión de la familia ETS en leucemia mieloide aguda (LMA) y linfoma difuso de células B grandes (DLBCL). En DLBCL, la región 11q24.3 se ha identificado como una lesión recurrente y un contribuyente a la patogénesis de la enfermedad, lo que lleva a la desregulación de los miembros de la familia ETS, ETS1 y FLI. Además, en LMA, se ha demostrado que la sobreexpresión y las translocaciones de ERG, un miembro de la familia ETS, están asociadas con un mal 25 pronóstico en cariotipos complejos o normales.
- [0153]** Los compuestos de fórmulas (I)-(VII) pueden unirse directamente a EWS-FLI1 inhibiendo la actividad biológica de las oncoproteínas del factor de transcripción de la familia ETS y pueden emplearse en el tratamiento de pacientes con sarcoma de Ewing. El EWS1-FLI1 es una proteína de fusión que ha demostrado ser el impulsor del 30 sarcoma de Ewing (ES). Los compuestos de fórmulas (I)-(VII) pueden bloquear la unión entre EWS-FLI1 y ARN helicasa A, pueden mostrar una disminución transcripcional en células COS7 transfectadas con un promotor sensible a EWS-FLI1 ( $EC_{50} < 100$  nM), y pueden inhibir la proliferación de células A4573 (línea celular de sarcoma de EWS-FLI1 que expresa Ewing) a concentraciones nanomolares ( $EC_{50} < 200$  nM).
- 35 **[0154]** Los compuestos de fórmulas (I)-(VII) también pueden tener efectos antiproliferativos, pueden causar detención del ciclo celular y pueden inducir apoptosis en líneas celulares LMA y DLBCL con miembros de la familia ETS desregulados. Se puede observar una regulación positiva de los miembros de la familia de ETS FLI1 y/o ERG en líneas celulares mieloides (por ejemplo, HL60, Kasumi-1, ML-2, MOLM-13 y MOLM-16). El tratamiento con 40 compuestos de fórmulas (I)-(VII) puede mostrar una disminución en la viabilidad celular y apoptosis inducida dependiente de la dosis de las células a las 48 horas. En las líneas celulares de DLBCL (por ejemplo, TMD8, HBL1, U2932, DOHH2, WSUDLCL2 y OCI-Ly18), el tratamiento con compuestos de fórmulas (I)-(VII) puede dar como resultado una disminución en la proliferación celular y un aumento en la apoptosis. Los estudios de eficacia *in vivo* en modelos de xenoinjerto de DLBCL pueden indicar actividad antitumoral y pueden confirmar la utilidad y eficacia de los 45 compuestos de fórmulas (I)-(VII) en el tratamiento de LMA y DLBCL al dirigirse a la expresión aberrante y las translocaciones en la familia ETS de factores de transcripción, que contribuyen a la patogénesis de la enfermedad.

Ejemplos

**[0155]** Se prepararon varios análogos con estructuras como en los compuestos de fórmulas (I)-(VII). Los 5 compuestos se identificaron usando RMN, análisis de espectroscopía de masas y purificación cromatográfica mediante UPLC y LCMS. Las estructuras cumplieron con el análisis de RMN. La estructura, masa "[M+H]<sup>+</sup>" derivada del análisis de espectroscopía de masas, pureza cromatográfica por UPLC (% en peso) y pureza cromatográfica por LCMS (% en peso) para estos análogos se proporcionan en la TABLA 3.

10

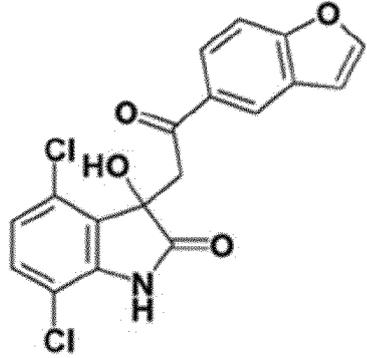
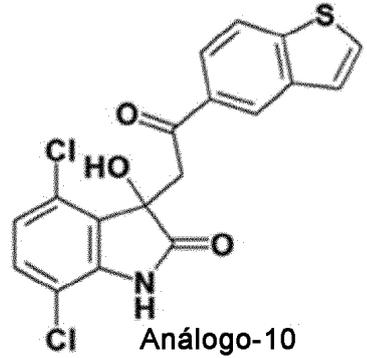
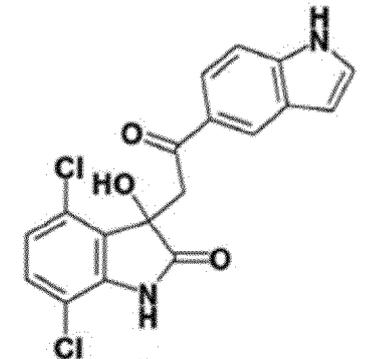
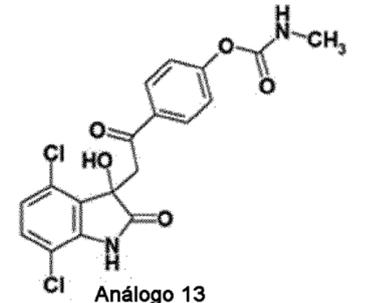
TABLA 3

Compuesto	[M+H] <sup>+</sup>	Pureza cromatográfica		Estructura
		UPLC	LCMS	
Análogo de TK 2	392,07	97,89	99,67	 <p>Análogo-2</p>
Análogo de TK 3	391,30	96,13	97,37	
Análogo de TK 4	402,21	99,69	99,82	 <p>Análogo 4</p>

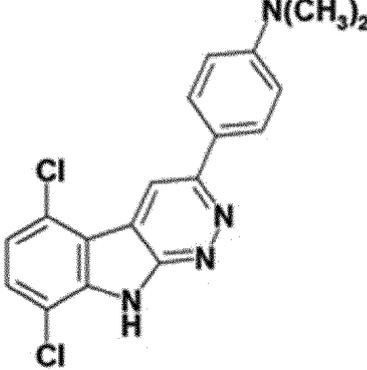
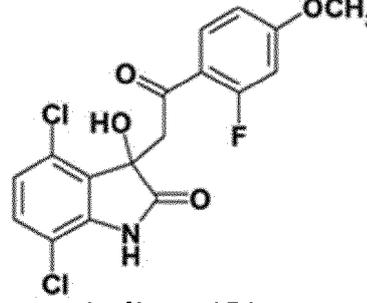
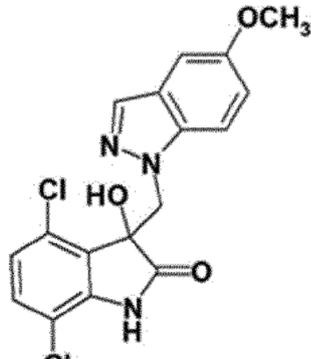
(continuación)

Compuesto	[M+H] <sup>+</sup>	Pureza cromatográfica		Estructura
Análogo de TK 5	360,25	99,41	99,79	
Análogo de TK 6	350,25	98,14	98,00	
Análogo de TK 7	368,22	99,19	98,58	
Análogo de TK 8	365,25	99,27	99,10	

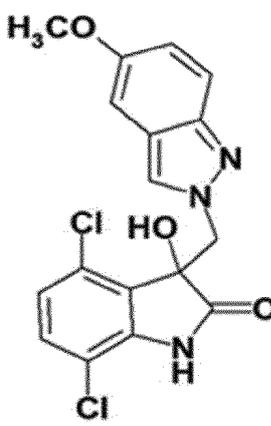
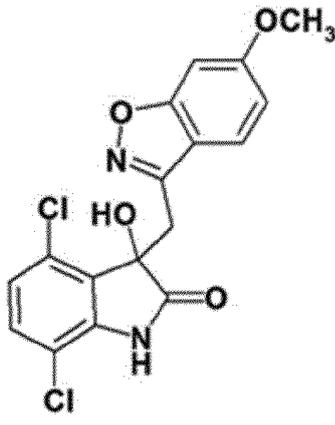
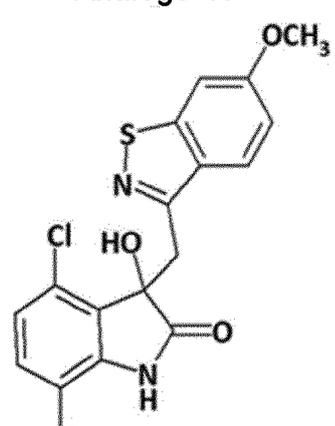
(continuación)

Compuesto	[M+H] <sup>+</sup>	Pureza cromatográfica		Estructura
		UPLC	LCMS	
Análogo de TK 9	376,23	99,19	99,68	
Análogo de TK 10	392,18	99,32	99,56	 Análogo-10
Análogo de TK 11	375,22	97,54	97,87	
TK-100-OCD3	355	---	---	
Análogo de TK 13	409,30	98,27	98,94	 Análogo 13

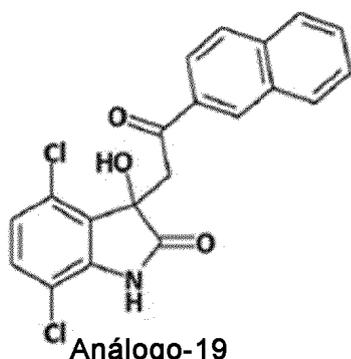
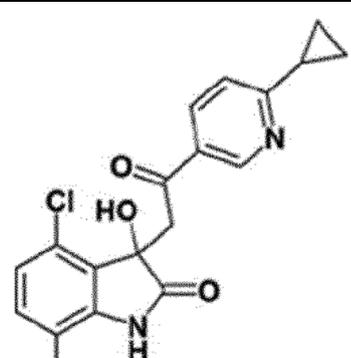
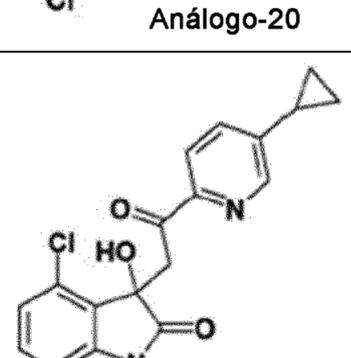
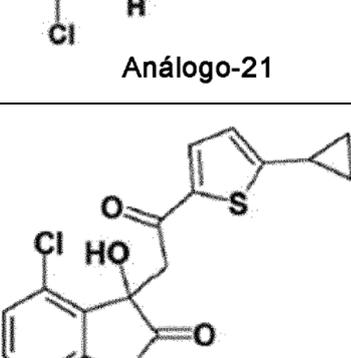
(continuación)

Compuesto	[M+H] <sup>+</sup>	Pureza cromatográfica		Estructura
		UPLC	LCMS	
Análogo de TK 14	357,27	98,13	97,72	 <p>Análogo-14</p>
Análogo de TK 15A	384,27	97,05	97,86	 <p>Análogo-15A</p>
Análogo de TK 16	378,24	98,10	99,03	 <p>Análogo-16</p>

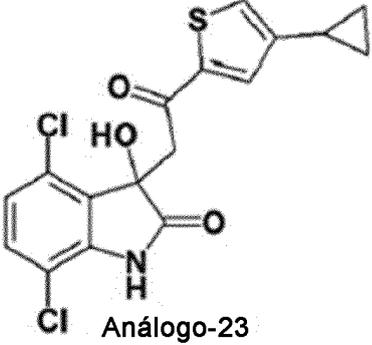
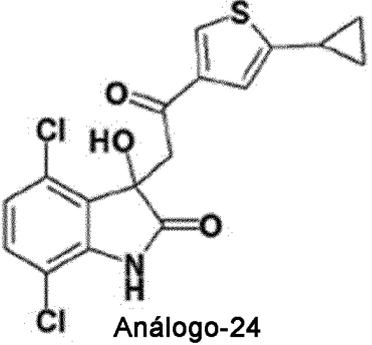
(continuación)

Compuesto	[M+H] <sup>+</sup>	Pureza cromatográfica		Estructura
		UPLC	LCMS	
Análogo de TK 16A	378,24	99,35	98,70	 <p>Análogo-16A</p>
Análogo de TK 17	379,23	99,12	97,32	 <p>Análogo-17</p>
Análogo de TK 18	395,22	96,56	97,81	 <p>Análogo-18</p>

(continuación)

Compuesto	[M+H] <sup>+</sup>	Pureza cromatográfica		Estructura
		UPLC	LCMS	
Análogo de TK 19	386,1	99,25	99,76	 <p>Análogo-19</p>
Análogo de TK 20	377,0	97,64	96,62	 <p>Análogo-20</p>
Análogo de TK 21	377,1	99,18	99,68	 <p>Análogo-21</p>
Análogo de TK 22	382,0	97,01	96,86	 <p>Análogo-22</p>

(continuación)

Compuesto	[M+H] <sup>+</sup>	Pureza cromatográfica		Estructura
		UPLC	LCMS	
Análogo de TK 23	382,1	98,01	98,46	 <p>Análogo-23</p>
Análogo de TK 24	382,0	96,75	95,76	 <p>Análogo-24</p>

## Ejemplos - Estudios de crecimiento celular

5

**[0156]** Un ensayo de sal de tetrazolio modificado usando el kit CCK-8 (Sigma-Aldrich; St Louis, MO) se utilizó para medir la inhibición del crecimiento de células tumorales humanas. Se añadieron células tumorales (5000-7500 por pocillo) a placas de 96 pocillos y se dejaron unir durante 4-5 horas. Los compuestos se diluyeron en serie y se añadieron por triplicado a una concentración de 0,02 a 5  $\mu\text{M}$ . El DMSO se incluyó como control del vehículo. Las células se incubaron en presencia del compuesto durante 3 días. Después de la incubación, se añadió reactivo CCK-8 a cada pocillo y se incubó durante 2-4 horas. Las células viables se cuantificaron espectrofotométricamente a una longitud de onda de 450 nm. El porcentaje de viabilidad de cada muestra se calculó a partir de los valores de A450 de la siguiente manera: % de viabilidad = (A450 nm muestra / A450 nm células tratadas con DMSO  $\times$  100). El IC<sub>50</sub> se definió como la concentración que dio lugar a una inhibición del 50 % de la viabilidad celular. Las actividades de IC<sub>50</sub> de compuestos particulares se determinaron usando células SKES (tipo 2, 7/5) (línea celular de sarcoma de Ewing), células TC71 (tipo 1, 7/6) (línea celular de sarcoma de Ewing) y células A4573 (tipo 3, 10/6) (línea celular de sarcoma de Ewing). La molécula pequeña YK-4-279 (4,7-dicloro-3-hidroxi-3-(2-(4-metoxifenil)-2-oxoetil)indolin-2-ona) inhibe la unión de la proteína de fusión EWS1-FLI1 a RHA con detención del crecimiento y apoptosis en células de sarcoma de Ewing, y exhibe actividad anti-linfoma *in vitro*. TK-216 es un derivado clínico YK-4-279 que se encuentra en fase 1 para pacientes con sarcoma de Ewing recidivante o refractario. Se han realizado pruebas preclínicas para TK-216 en modelos de linfoma. Los resultados de las pruebas para los análogos se compararon con los de TK-216 e YK-4-279. Los resultados se resumen en la tabla 4.

TABLA 4

Compuesto	TC71 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	SKES IC50 ( $\mu\text{M}$ )	A4573 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
YK-4-279	< 5	< 5	< 5
TK-216-2	< 5	< 5	< 5
Análogo de TK 2	< 5	< 5	< 5
Análogo de TK 3	> 5	< 5	> 5

(continuación)

Compuesto	TC71 IC50 ( $\mu\text{M}$ )	SKES IC50 ( $\mu\text{M}$ )	A4573 IC50 ( $\mu\text{M}$ )
Análogo de TK 4	> 5	> 5	> 5
Análogo de TK 5	> 5	> 5	> 5
Análogo de TK 6	< 5	< 5	< 5
Análogo de TK 7	< 5	< 5	< 5
Análogo de TK 8	> 5	< 5	> 5
Análogo de TK 9	> 5	< 5	> 5
Análogo de TK 10	< 5	< 5	< 5
Análogo de TK 11	< 5	< 5	< 5
TK-100-OCD3	< 5	< 5	< 5
Análogo de TK 13	> 5	> 5	> 5
Análogo de TK 14	> 5	> 5	> 5
Análogo de TK 15A	< 5	< 5	< 5
Análogo de TK 16	> 5	< 5	> 5
Análogo de TK 16A	> 5	> 5	> 5
Análogo de TK 17	> 5	> 5	> 5
Análogo de TK 18	> 5	< 5	> 5
Análogo de TK 19	< 5	< 5	< 5
Análogo de TK 20	> 5	> 5	> 5
Análogo de TK 21	> 5	> 5	> 5
Análogo de TK 22	> 5	< 5	> 5
Análogo de TK 23	> 5	> 5	> 5
Análogo de TK 24	> 5	> 5	> 5

- [0157]** Si bien la descripción se ha ilustrado y descrito en detalle en los dibujos y la descripción anterior, dicha ilustración y descripción se deben considerar ilustrativas o ejemplares y no restrictivas. La descripción no se limita a las realizaciones descritas. Las variaciones de las realizaciones descritas pueden ser comprendidas y llevadas a cabo por los expertos en la materia al poner en práctica la descripción reivindicada, a partir de un estudio de los dibujos, de la descripción y de las reivindicaciones adjuntas.
- 10 **[0158]** Todas las referencias citadas en esta invención y en el apéndice se incorporan en esta invención como referencia en su totalidad. En la medida en que las publicaciones y patentes o solicitudes de patente incorporadas como referencia contradigan la descripción contenida en la memoria descriptiva, se pretende que la memoria descriptiva reemplace y/o tenga prioridad sobre cualquier material contradictorio.
- 15 **[0159]** A menos que se defina lo contrario, todos los términos (incluidos los términos técnicos y científicos) deben recibir su significado ordinario y habitual para una persona experta en la materia, y no deben limitarse a un significado especial o personalizado a menos que así se defina expresamente en esta invención. Cabe señalar que el uso de terminología particular al describir determinadas características o aspectos de la descripción no debe interpretarse como que implica que la terminología se está redefiniendo en esta invención para restringirse a incluir cualquier característica específica de las características o aspectos de la descripción con los que se asocia esa terminología.
- 20 **[0160]** Cuando se proporciona un intervalo de valores, se entiende que el límite superior e inferior, y cada valor intermedio entre el límite superior e inferior del intervalo está comprendido dentro de las realizaciones.

**[0161]** Los términos y frases utilizados en esta solicitud, y las variaciones de los mismos, especialmente en las reivindicaciones adjuntas, a menos que se indique expresamente lo contrario, deben interpretarse como abiertos en lugar de limitantes. Como ejemplos de lo anterior, el término "que incluye" debe interpretarse como "que incluye, sin limitación," que incluye, pero no se limita a, "o similares; el término "que comprende", como se usa en esta invención, es sinónimo de "que incluye", "que contiene", o "caracterizado por", y es inclusivo o abierto y no excluye ningún elemento o etapas de procedimientos no citados adicionales; el término "que tiene" debe interpretarse como "que tiene al menos;" el término "incluye" debe interpretarse como "incluye, pero no se limita a;" el término "ejemplo" se usa para proporcionar casos ejemplares en discusión, no una lista exhaustiva o limitante del mismo; adjetivos como "conocido", "normal", "estándar" y términos de significado similar no deben interpretarse como limitantes del elemento descrito a un período de tiempo dado o a un elemento disponible a partir de un momento dado, sino que deben interpretarse para abarcar tecnologías conocidas, normales o estándar que pueden estar disponibles o conocerse ahora o en cualquier momento en el futuro; y el uso de términos como "preferentemente", "preferido", "deseado" o "deseable", y palabras de significado similar no deben entenderse como que implican que ciertas características son críticas, esenciales o incluso importantes para la estructura o función de la invención, sino como meramente destinadas a resaltar características alternativas o adicionales que pueden o no utilizarse en una realización particular de la invención. Del mismo modo, un grupo de elementos vinculados con la conjunción "y" no debe interpretarse en el sentido de que requiera que todos y cada uno de esos elementos estén presentes en la agrupación, sino que debe interpretarse como "y/o", a menos que se indique expresamente lo contrario. Del mismo modo, un grupo de elementos vinculados con la conjunción "o" no debe interpretarse como que requiere exclusividad mutua entre ese grupo, sino como "y/o" a menos que se indique expresamente lo contrario.

**[0162]** Con respecto al uso de prácticamente cualquier término plural y/o singular en esta invención, los expertos en la materia pueden traducir del plural al singular y/o del singular al plural según sea apropiado para el contexto y/o la aplicación. Las diversas combinaciones singulares/plurales pueden exponerse expresamente en esta invención por razones de claridad. El artículo indefinido "un" o "una" no excluye una pluralidad. El mero hecho de que ciertas medidas se reciten en reivindicaciones dependientes mutuamente diferentes no indica que no se pueda utilizar una combinación de esas medidas para obtener beneficios. Cualquier signo de referencia en las reivindicaciones no debe interpretarse como limitante del alcance.

**[0163]** Los expertos en la materia entenderán además que, si se pretende un número específico de una recitación de reivindicación introducida, dicha intención se mencionará explícitamente en la reivindicación, y en ausencia de dicha recitación no existe dicha intención. Por ejemplo, como ayuda para comprender, las siguientes reivindicaciones adjuntas pueden contener el uso de las frases introductorias "al menos una" y "una o más" para introducir recitaciones de reivindicaciones. Sin embargo, el uso de dichas frases no debe interpretarse en el sentido de que la introducción de una recitación de reivindicación por los artículos indefinidos "un" o "una" limita cualquier reivindicación particular que contenga dicha recitación de reivindicación introducida a realizaciones que contengan solo una de dichas recitaciones, incluso cuando la misma reivindicación incluye las frases introductorias "uno o más" o "al menos uno" y artículos indefinidos tales como "un" o "una" (por ejemplo, "un" y/o "una" debería interpretarse típicamente como "al menos uno" o "uno o más"); lo mismo se aplica al uso de artículos definidos utilizados para introducir recitaciones de reivindicaciones. Además, incluso si se recita explícitamente un número específico de una recitación de reivindicación introducida, los expertos en la materia reconocerán que dicha recitación típicamente debe interpretarse como al menos el número recitado (por ejemplo, la mera recitación de "dos recitaciones", sin otros modificadores, típicamente significa al menos dos recitaciones, o dos o más recitaciones). Además, en aquellos casos en los que se utiliza una convención análoga a "al menos uno de A, B y C, etc.", en general dicha construcción se pretende en el sentido en que un experto en la materia entendería la convención (por ejemplo, "un sistema que tiene al menos uno de A, B y C" incluiría, pero no se limita a, sistemas que tienen A solo, B solo, C solo, A y B juntos, A y C juntos, B y C juntos, y/o A, B y C juntos, etc.). En aquellos casos en los que se utiliza una convención análoga a "al menos uno de A, B o C, etc.", en general dicha construcción se pretende en el sentido en que un experto en la materia entendería la convención (por ejemplo, "un sistema que tiene al menos uno de A, B o C" incluiría, pero no se limita a, sistemas que tienen A solo, B solo, C solo, A y B juntos, A y C juntos, B y C juntos, y/o A, B y C juntos, etc.). Los expertos en la materia entenderán además que prácticamente cualquier palabra y/o frase disyuntiva que presente dos o más términos alternativos, ya sea en la descripción, reivindicaciones o dibujos, debe entenderse que contempla las posibilidades de incluir uno de los términos, cualquiera de los términos o ambos términos. Por ejemplo, se entenderá que la frase "A o B" incluye las posibilidades de "A" o "B" o "A y B."

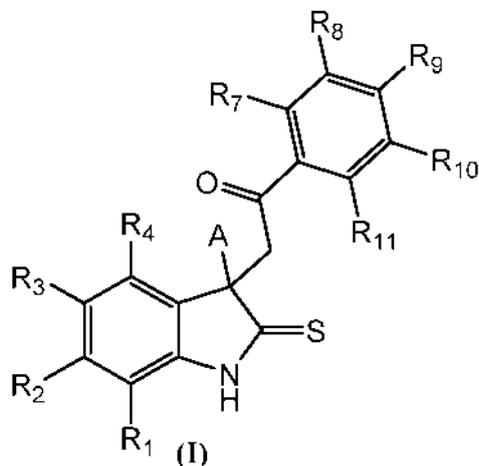
**[0164]** Todos los números que expresan cantidades de ingredientes, condiciones de reacción, etc. utilizados en la memoria descriptiva deben entenderse modificados en todos los casos por el término "aproximadamente". Por consiguiente, a menos que se indique lo contrario, los parámetros numéricos establecidos en esta invención son aproximaciones que pueden variarse en función de las propiedades deseadas que se pretenda obtener. Como mínimo, y no como un intento de limitar la aplicación de la doctrina de equivalentes al alcance de cualquier reivindicación en cualquier solicitud que reivindique prioridad a la presente solicitud, cada parámetro numérico debe interpretarse a la luz del número de dígitos significativos y estrategias de redondeo ordinarias.

**[0165]** Además, aunque lo anterior se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustraciones y ejemplos con fines de claridad y comprensión, es evidente para los expertos en la materia que se pueden poner en práctica ciertos

cambios y modificaciones. Por lo tanto, la descripción y los ejemplos no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención a las realizaciones y ejemplos específicos descritos en esta invención, sino más bien para cubrir todas las modificaciones y alternativas que vienen con el verdadero alcance y espíritu de la invención.

REIVINDICACIONES

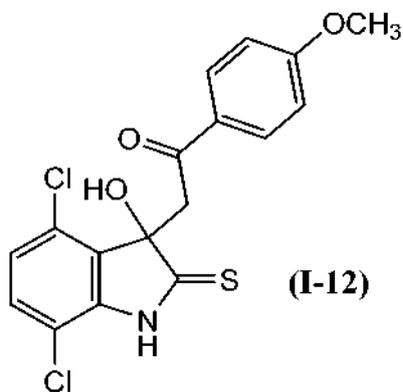
1. Un compuesto que tiene la fórmula (I):



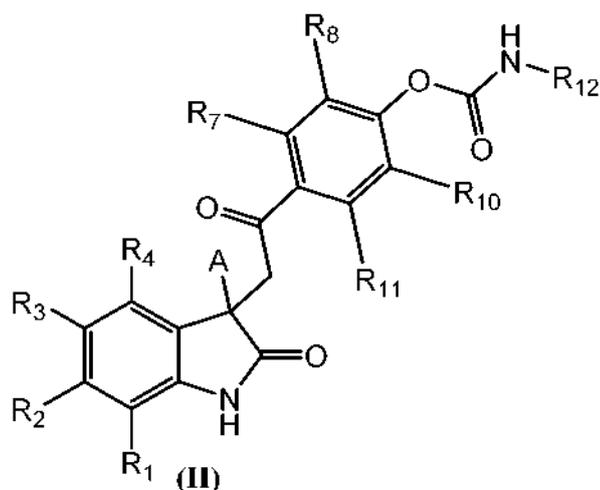
5

o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, donde A se selecciona del grupo que consiste en -OH, D, H, F, y -NH<sub>2</sub>; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; y donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D, F, Cl, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(arilo), -NHCONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

- 15 2. Un compuesto que tiene una fórmula (I-12):

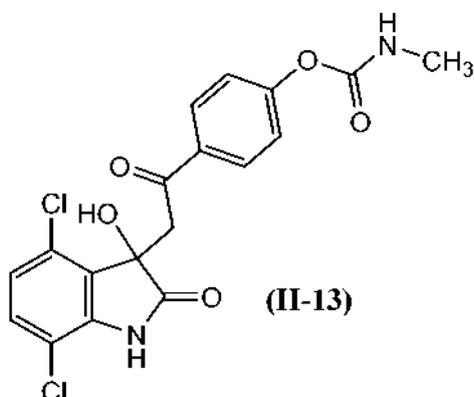


3. Un compuesto que tiene la fórmula (II):  
20



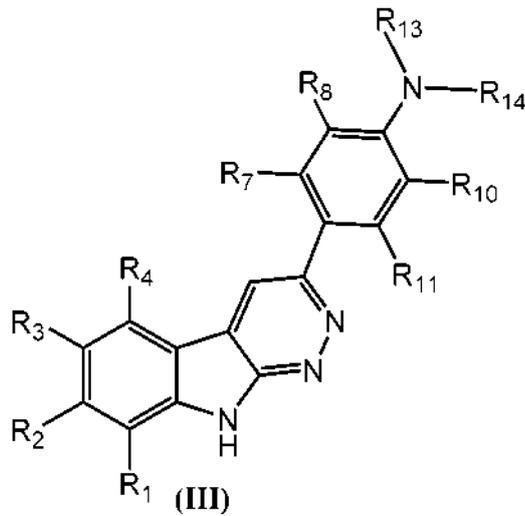
o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, donde A se selecciona del grupo que consiste en -OH, D, H, F, y -NH<sub>2</sub>; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D, F, Cl, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(arilo), -NHCONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y donde R<sub>12</sub> es alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido.

4. Un compuesto de la reivindicación 3 que tiene una fórmula (11-13):



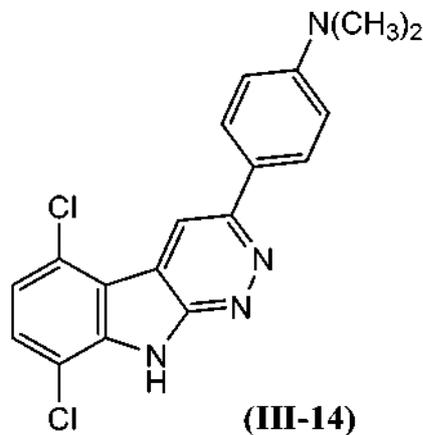
15

5. Un compuesto que tiene la fórmula (III):



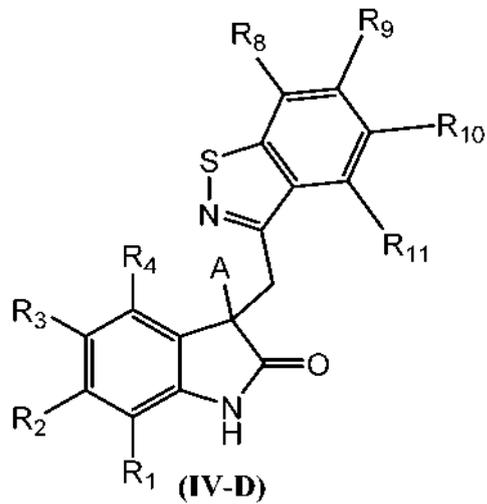
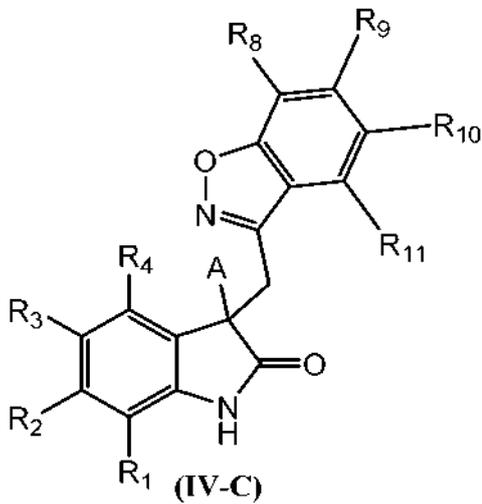
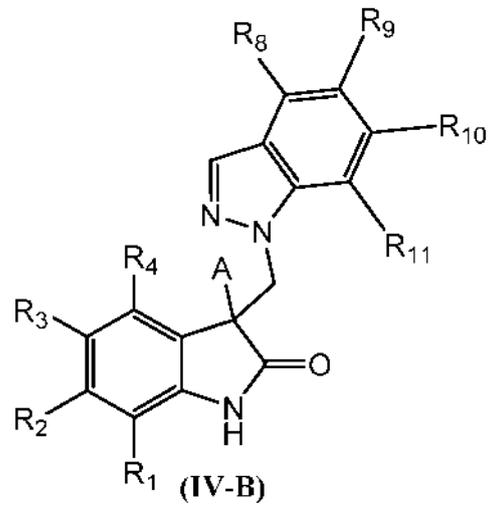
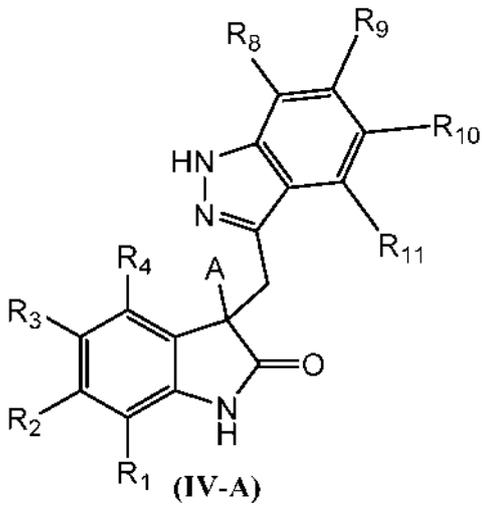
o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, donde  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; donde  $R_7$ ,  $R_8$ ,  $R_{10}$  y  $R_{11}$  se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D, F, Cl, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(arilo), -NHCONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>; y donde  $R_{12}$  y  $R_{13}$  son alquilo C<sub>1-6</sub> sustituido o no sustituido independientemente.

6. Un compuesto de la reivindicación 5 que tiene una fórmula (III-14):



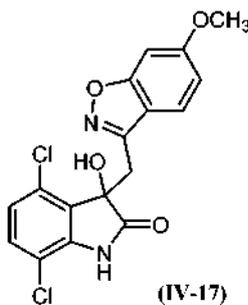
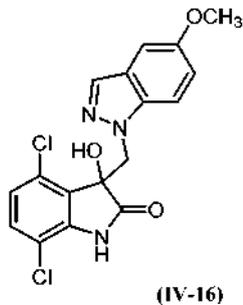
15

7. Un compuesto que tiene la fórmula (IV-A), (IV-B), (IV-C) o (IV-D):



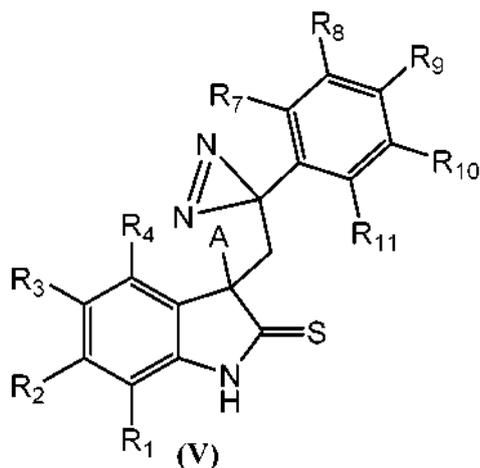
5 o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, donde A se selecciona del grupo que consiste en -OH, D, H, F, y -NH<sub>2</sub>; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; y donde R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D, F, Cl, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(arilo), -NHCONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

8. Un compuesto que tiene una fórmula (IV-15), (IV-16), (IV-17) o (IV-18):

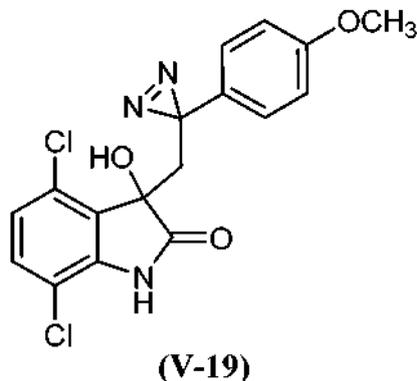


15

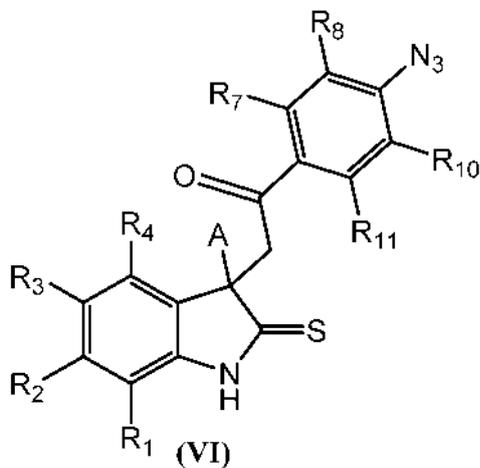
9. Un compuesto que tiene la fórmula (V):



- o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, donde A se selecciona del grupo que consiste en -OH, D, H, F, y -NH<sub>2</sub>; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; y donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>9</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D, F, Cl, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(arilo), -NHCONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>.
10. Un compuesto que tiene una fórmula (V-19):



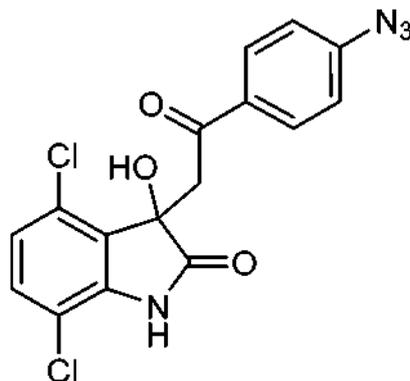
- 15 11. Un compuesto que tiene la fórmula (VI):



o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, donde A se selecciona del grupo

que consiste en -OH, D, H, F, y -NH<sub>2</sub>; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; y donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, D, F, Cl, halógeno, CN, CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, arilo, heteroarilo, -O(arilo), -O(heteroarilo), -CO<sub>2</sub>H, -CO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHSO<sub>2</sub>(arilo), -NHCONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -NHCON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH<sub>2</sub>, -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CONH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -N(alquilo C<sub>1-6</sub>)CON(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>, -SO<sub>2</sub>NH(alquilo C<sub>1-6</sub>), -SO<sub>2</sub>N(alquilo C<sub>1-6</sub>)<sub>2</sub>, cicloalquilo C<sub>3-8</sub> y heterocicloalquilo C<sub>3-8</sub>.

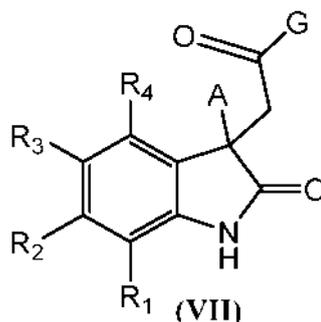
12. Un compuesto que tiene una fórmula (VI-20):



(VI-20)

10

13. Un compuesto que tiene la fórmula (VII):

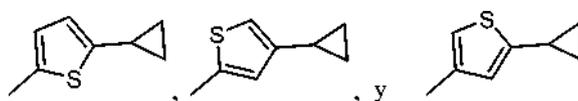


(VII)

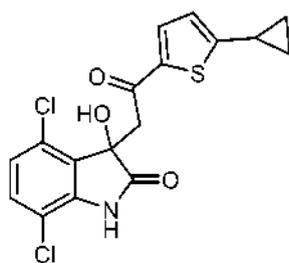
15

o un estereoisómero, una sal farmacéuticamente aceptable, o solvato del mismo, donde A se selecciona del grupo que consiste en -OH, D, H, F, y -NH<sub>2</sub>; donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, Cl, -CN, -CF<sub>3</sub>, alquilo C<sub>1-6</sub>, alcoxi C<sub>1-6</sub>, -C(=O)NH<sub>2</sub>, -NO<sub>2</sub>, -NH<sub>2</sub> y -OH; y donde G se selecciona del grupo que consiste en

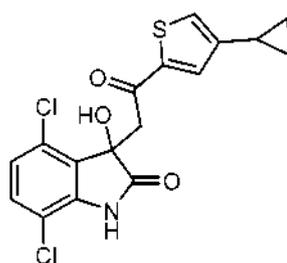
20



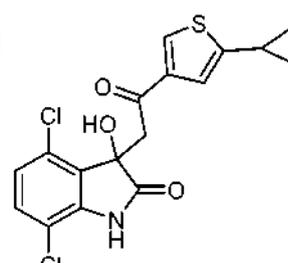
14. Un compuesto de la reivindicación 13 que tiene una fórmula (VII-20-21):



(VII-22)



(VII-23)



(VII-24)

25

15. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11 o 13, donde R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se

seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y Cl.

16. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11 o 13, donde R<sub>1</sub> y R<sub>4</sub> son Cl y R<sub>2</sub> y R<sub>3</sub> son H.
- 5 17. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9, 11 o 13, donde A es -OH.
18. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1, 3, 5, 7, 9 u 11, donde R<sub>7</sub>, R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son H.
- 10 19. El compuesto de la reivindicación 3, donde R<sub>12</sub> es -CH<sub>3</sub>.
20. El compuesto de la reivindicación 5, donde R<sub>12</sub> y R<sub>13</sub> son -CH<sub>3</sub>.
21. El compuesto de la reivindicación 7, donde R<sub>8</sub>, R<sub>10</sub> y R<sub>11</sub> son H.
- 15 22. El compuesto de la reivindicación 7, donde R<sub>9</sub> es H.
23. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22, y un portador farmacéuticamente aceptable o excipiente farmacéuticamente aceptable.
- 20 24. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 y al menos un agente farmacéuticamente activo adicional.
25. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso en el tratamiento del cáncer, que comprende: administrar una cantidad eficaz del compuesto a un sujeto que lo necesite.
- 25 26. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso para destruir o inhibir el crecimiento de una célula neoplásica o cancerosa, que comprende: poner en contacto una célula neoplásica con una cantidad eficaz del compuesto.
- 30 27. Un compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 22 para su uso para inhibir la proliferación de una célula, opcionalmente una célula cancerosa, donde la célula sobreexpresa un gen ETS o comprende un gen de fusión ETS, que comprende: poner en contacto la célula con una cantidad eficaz del compuesto.
- 35 28. El compuesto para uso de la reivindicación 27, donde el gen ETS o el gen de fusión ETS se selecciona del grupo que consiste en FLI1, ERG, ETV1, y ETV4.
- 40 29. El compuesto para uso de cualquiera de las reivindicaciones 25-28, donde el cáncer se selecciona del grupo que consiste en sarcoma de Ewing, cáncer de próstata, glioblastoma, leucemia mieloide aguda, cáncer de mama, cáncer de cabeza y cuello, melanoma, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de ovario y cáncer uterino.

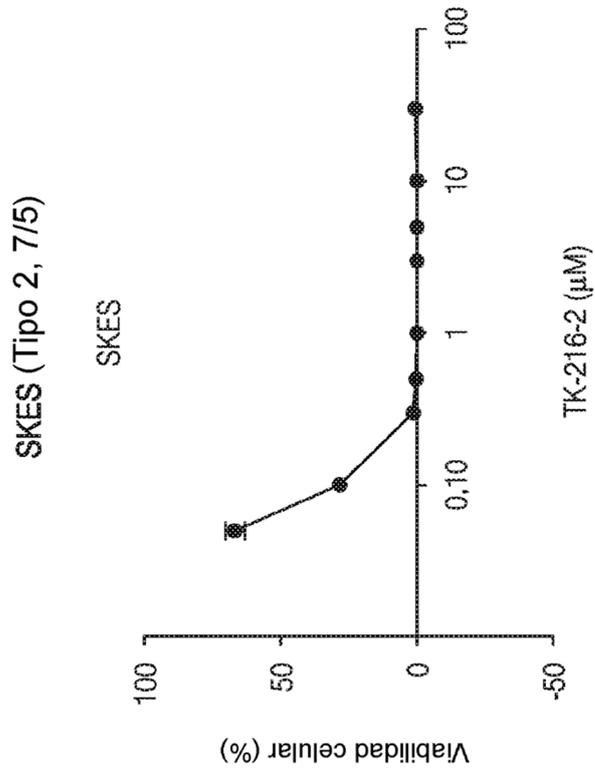


FIG. 1B

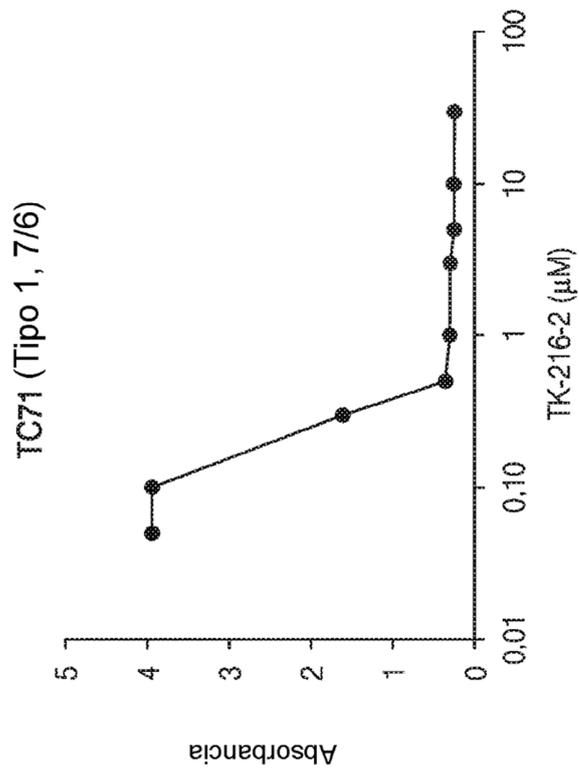


FIG. 1A

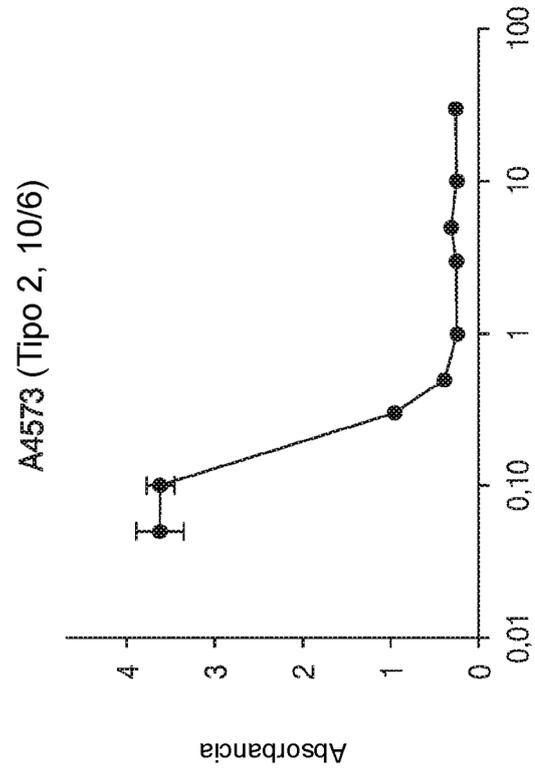


FIG. 1C

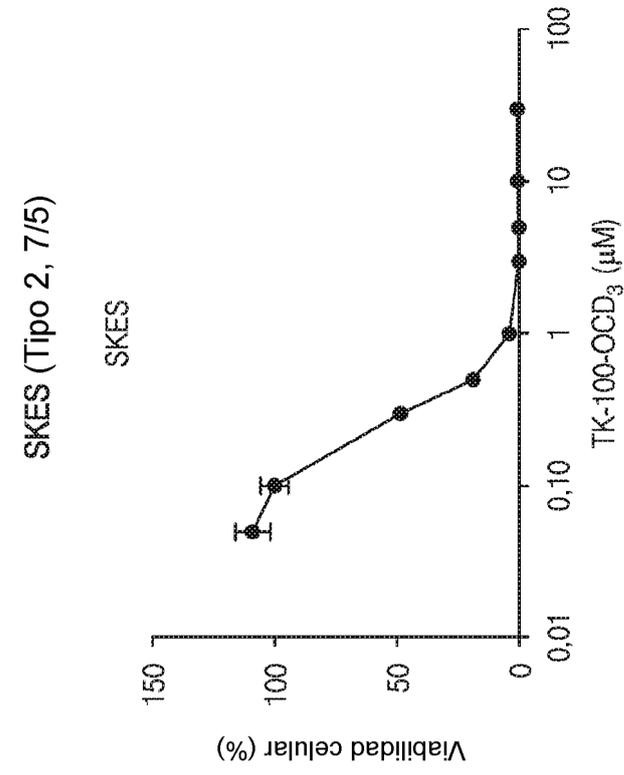


FIG. 2B

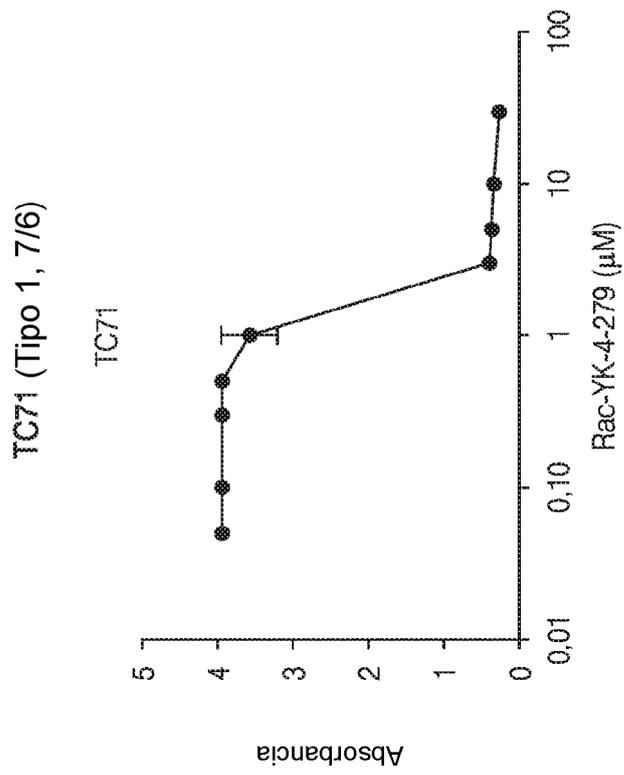


FIG. 2A

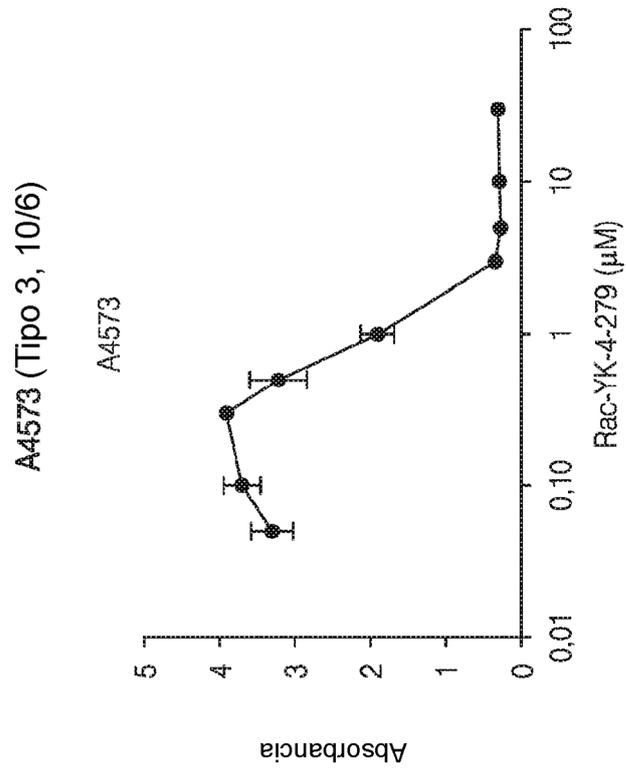


FIG. 2C

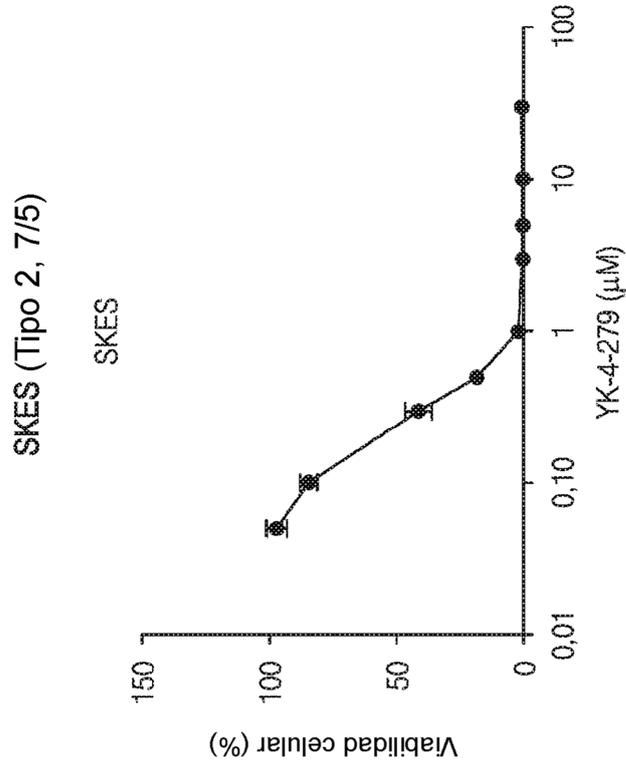


FIG. 3B

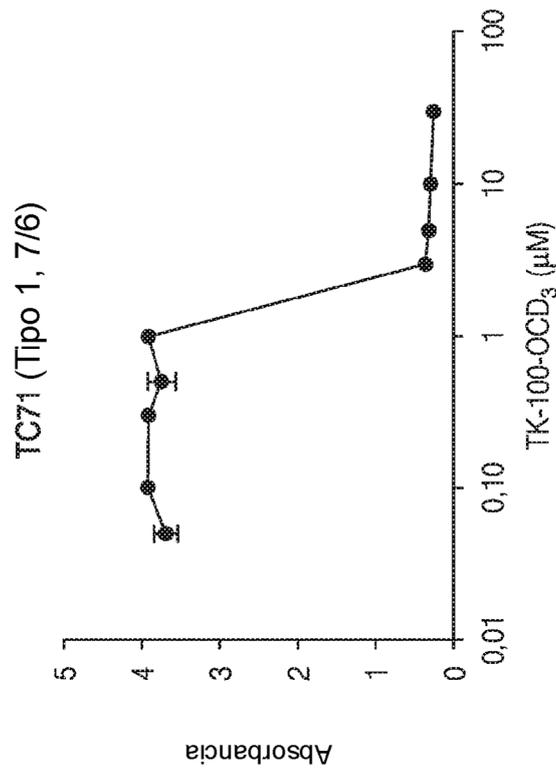


FIG. 3A

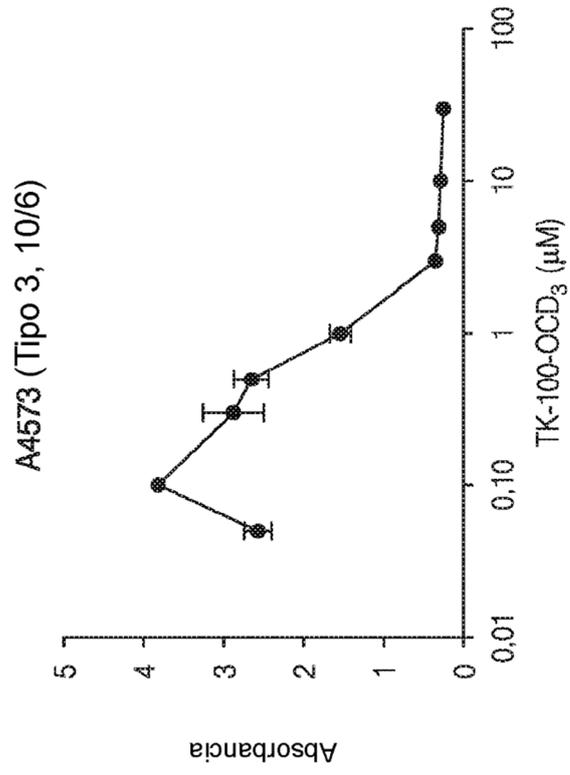


FIG. 3C

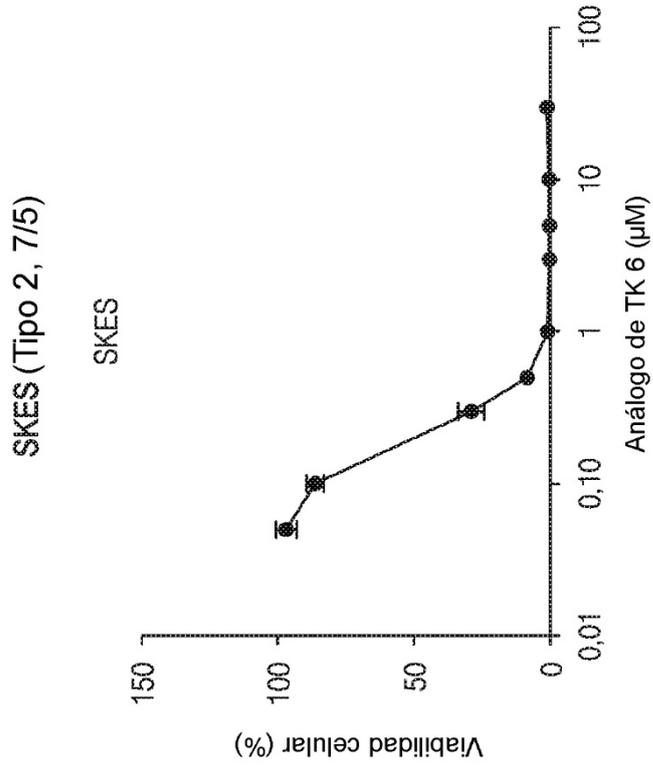


FIG. 4B

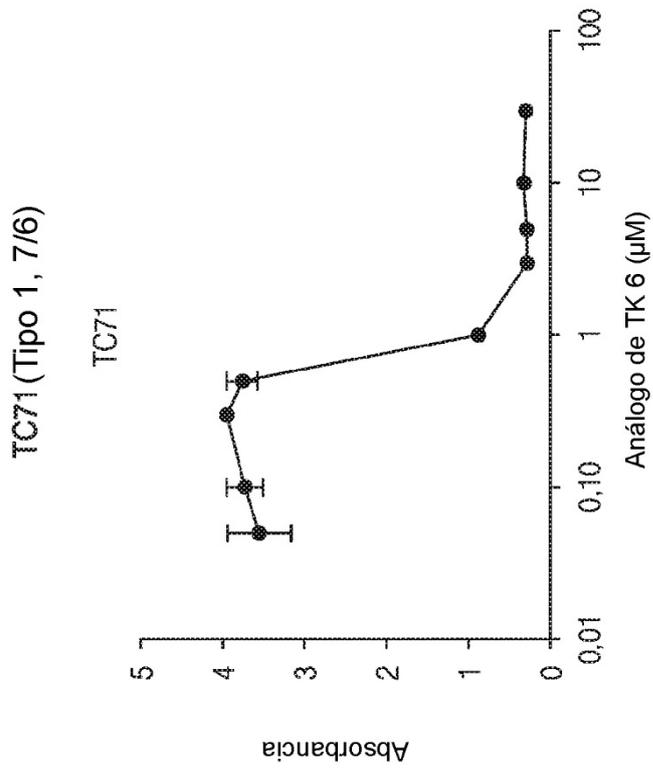


FIG. 4A

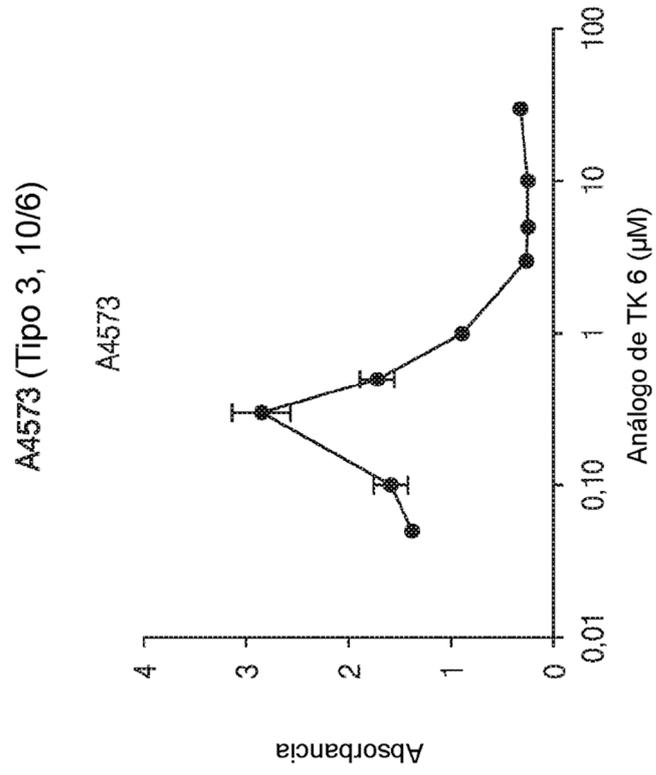


FIG. 4C

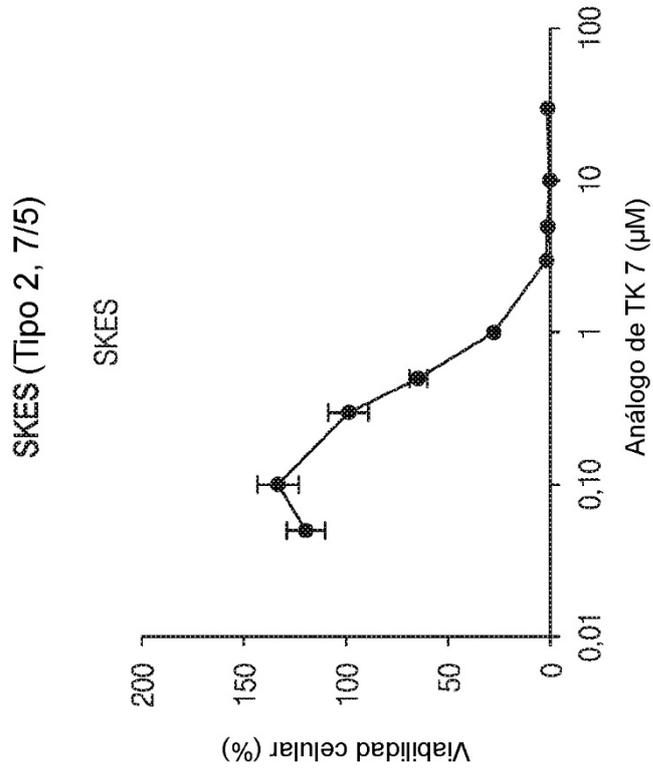


FIG. 5B

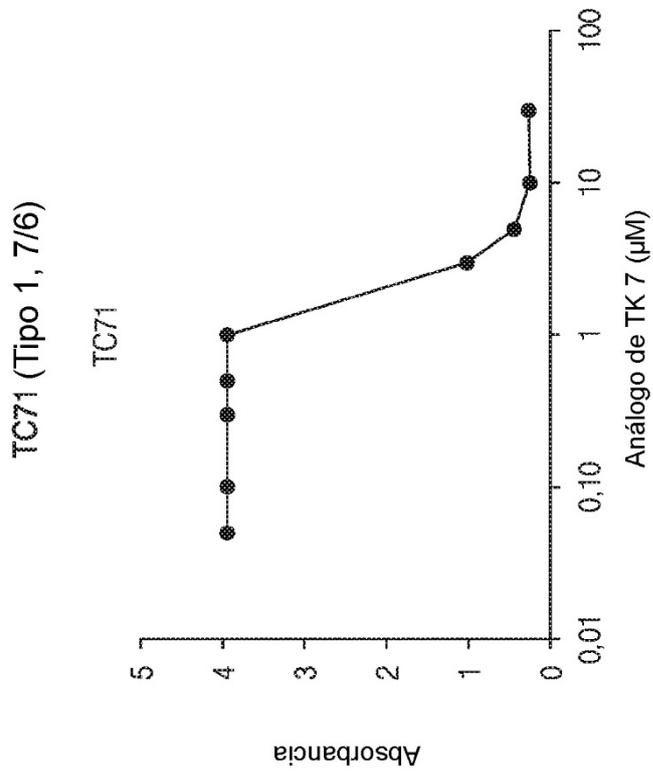


FIG. 5A

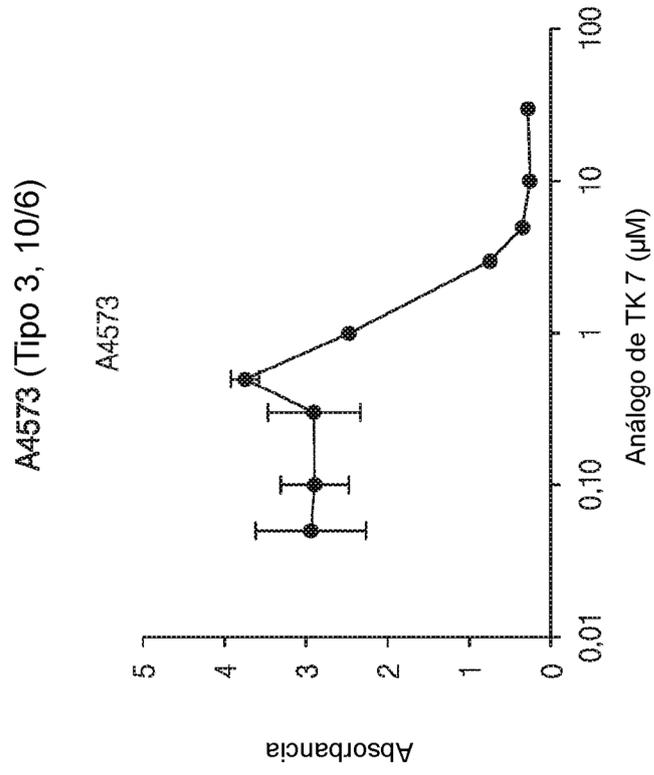


FIG. 5C

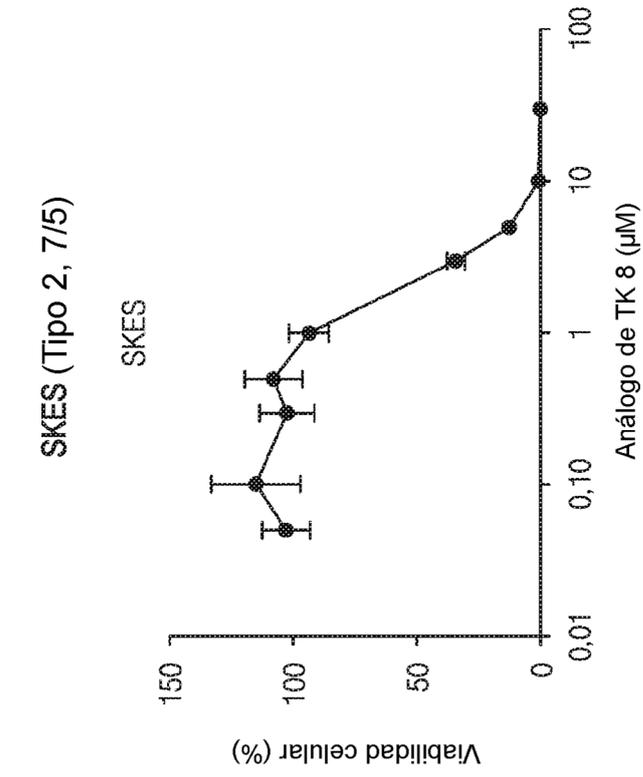


FIG. 6A

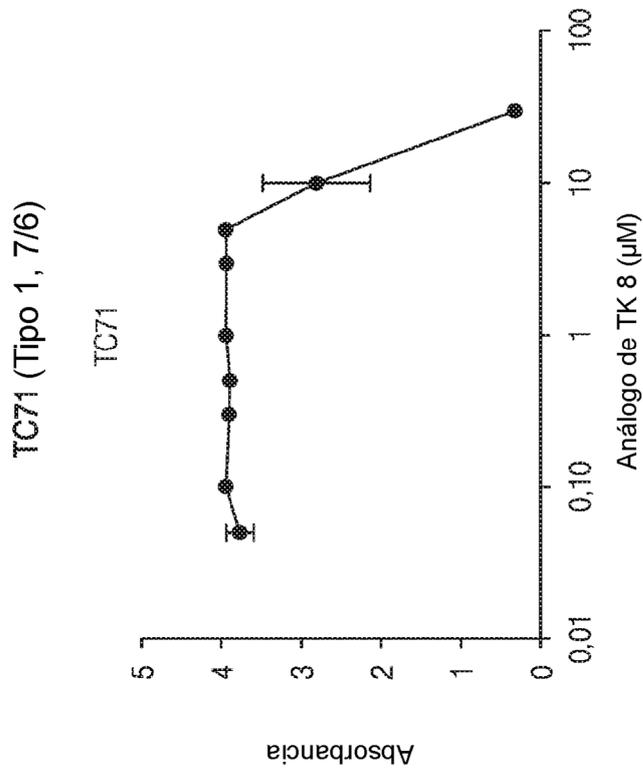


FIG. 6B

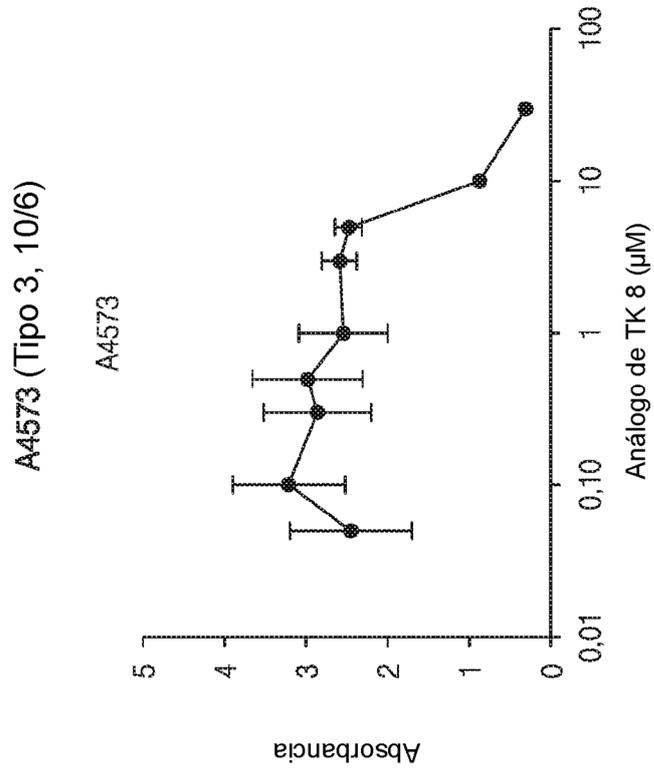


FIG. 6C

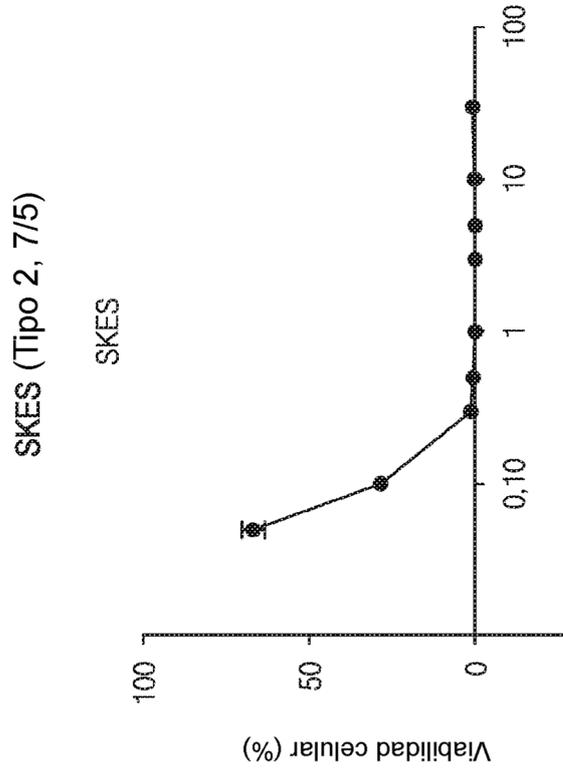


FIG. 7B

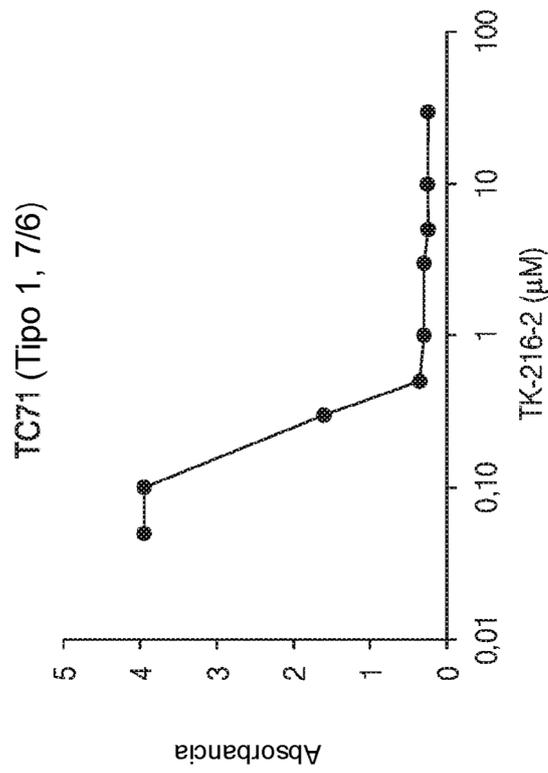


FIG. 7A

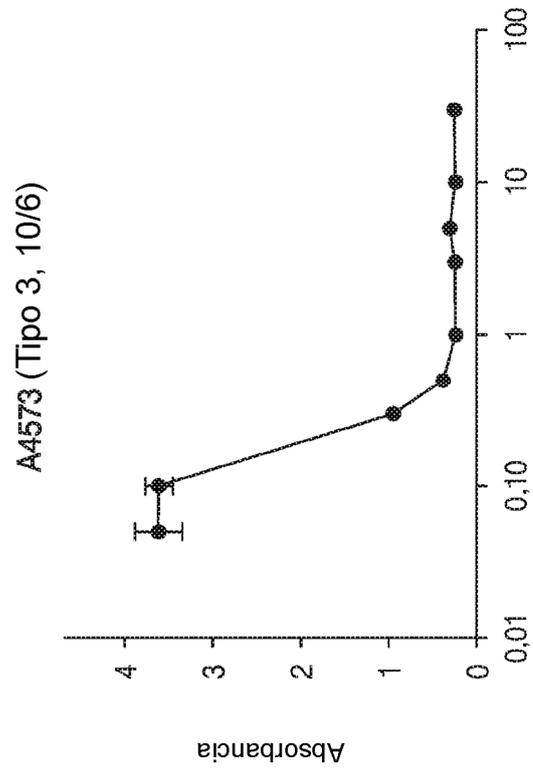


FIG. 7C

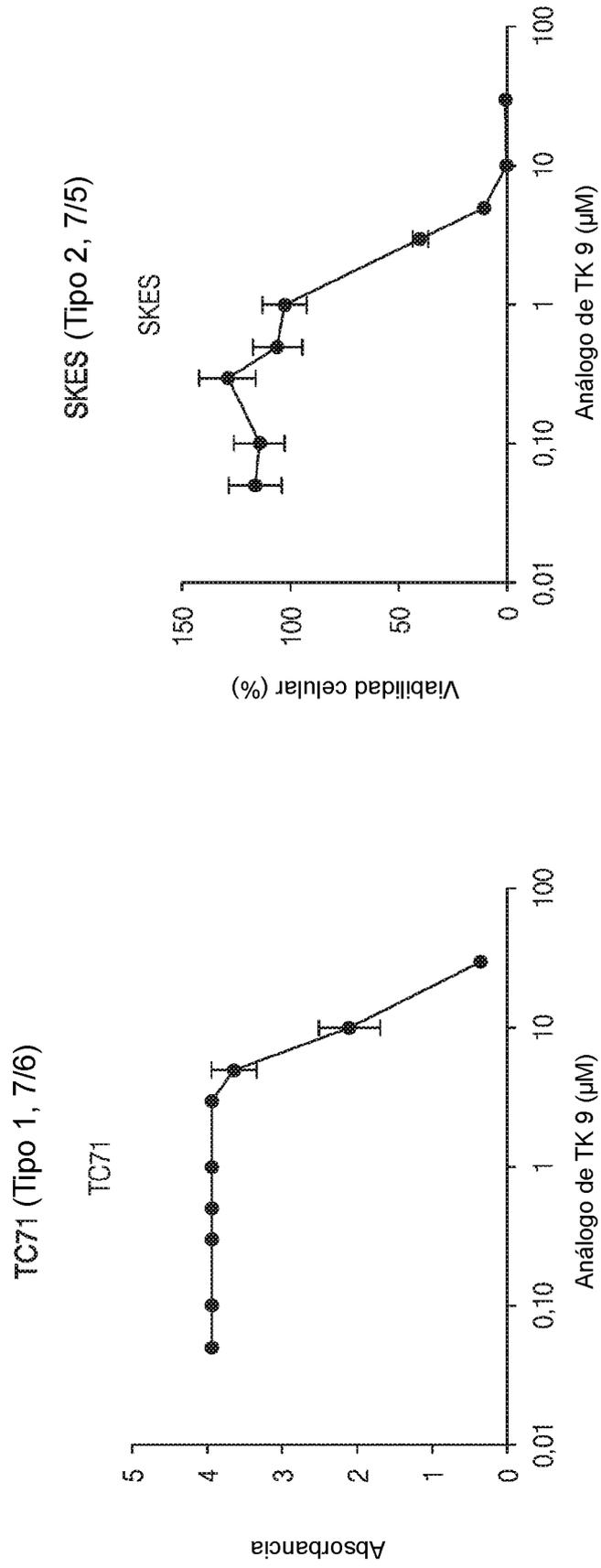


FIG. 8B

FIG. 8A

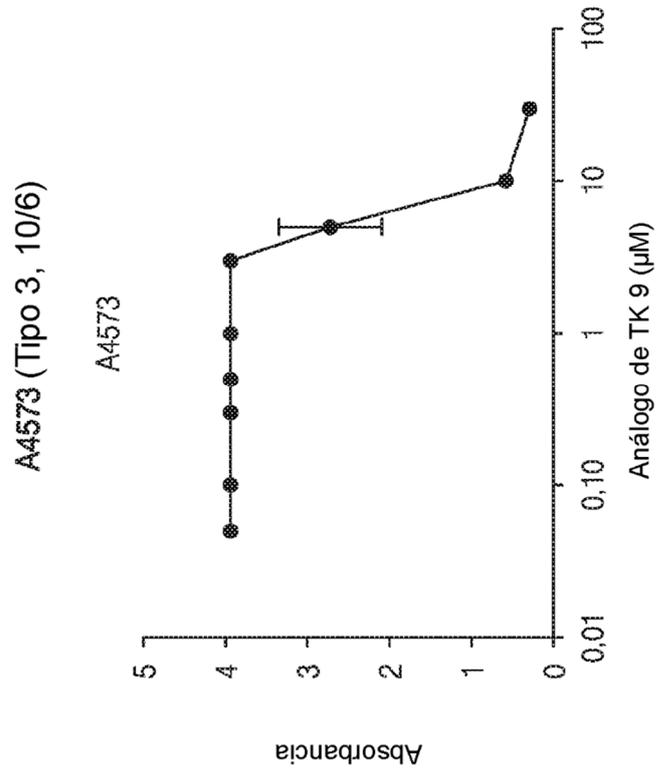


FIG. 8C

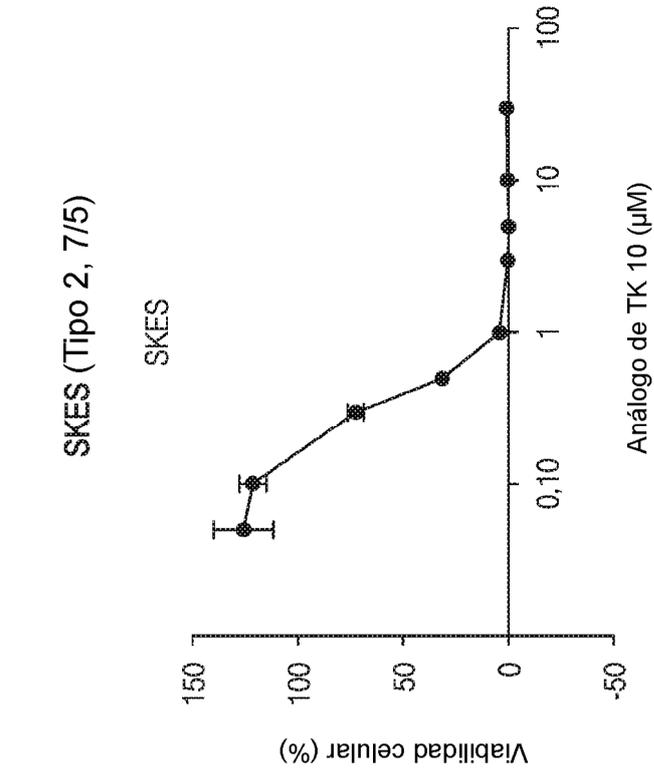


FIG. 9A

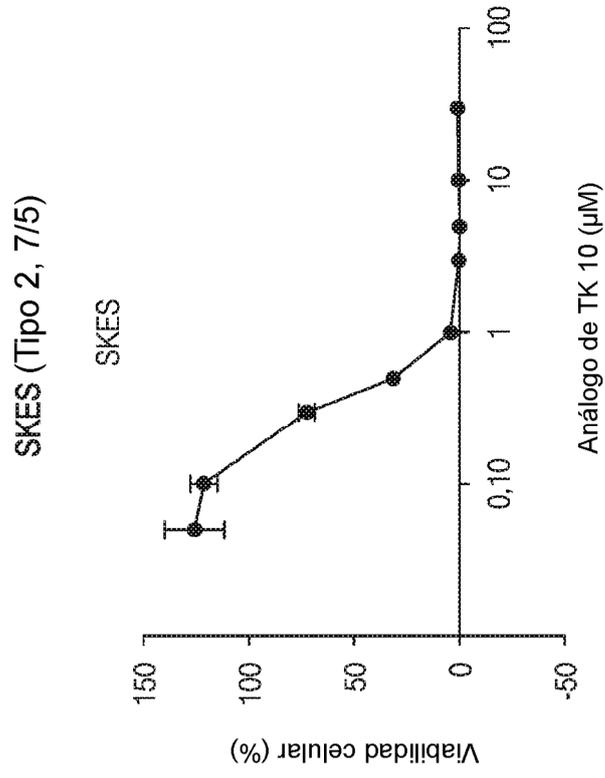


FIG. 9B

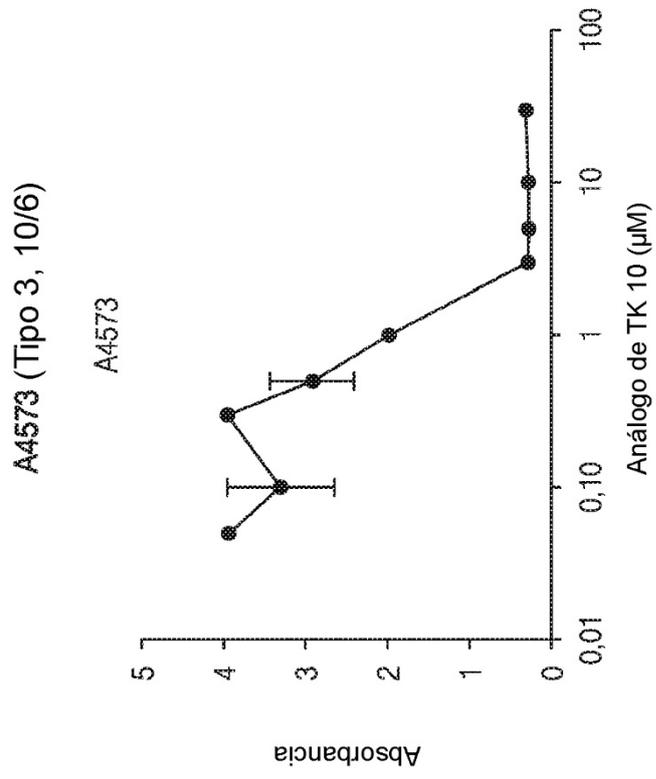


FIG. 9C

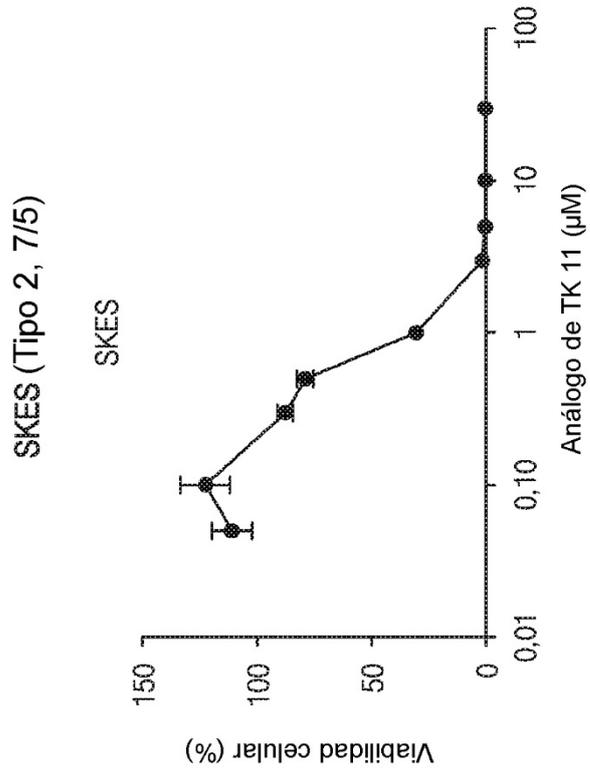


FIG. 10B

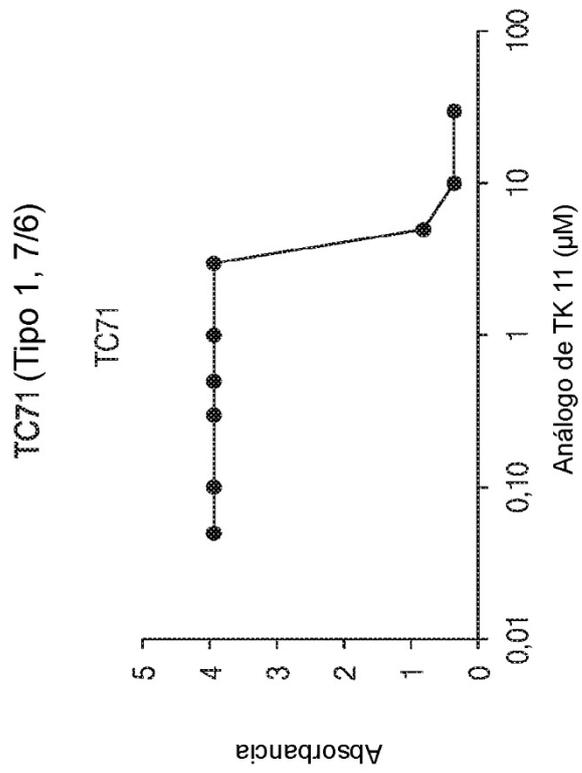


FIG. 10A

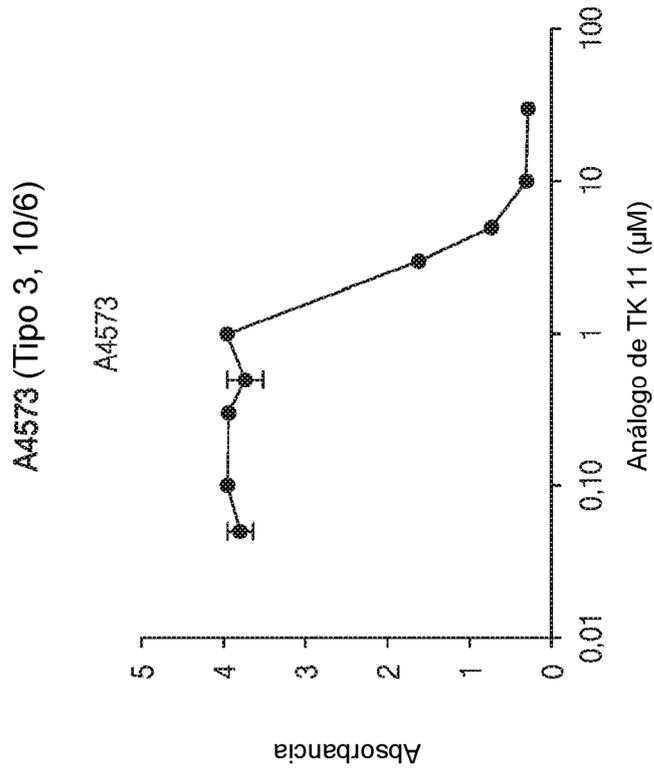


FIG. 10C

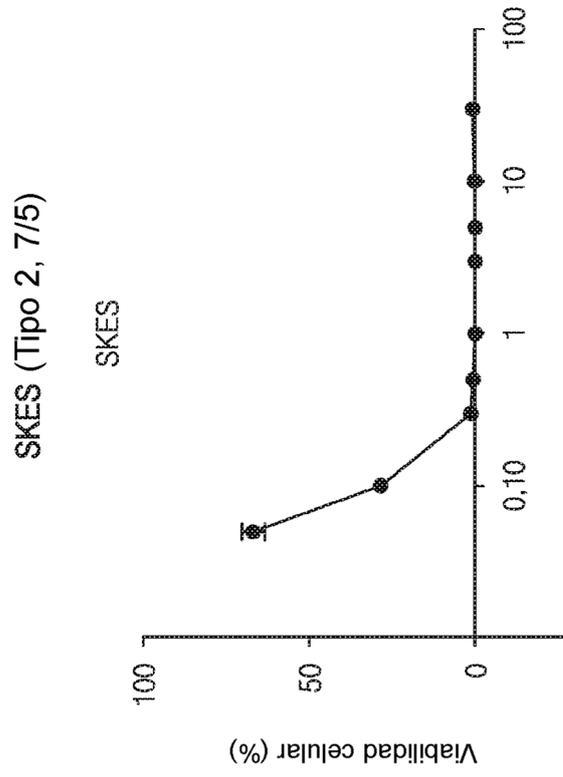


FIG. 11B

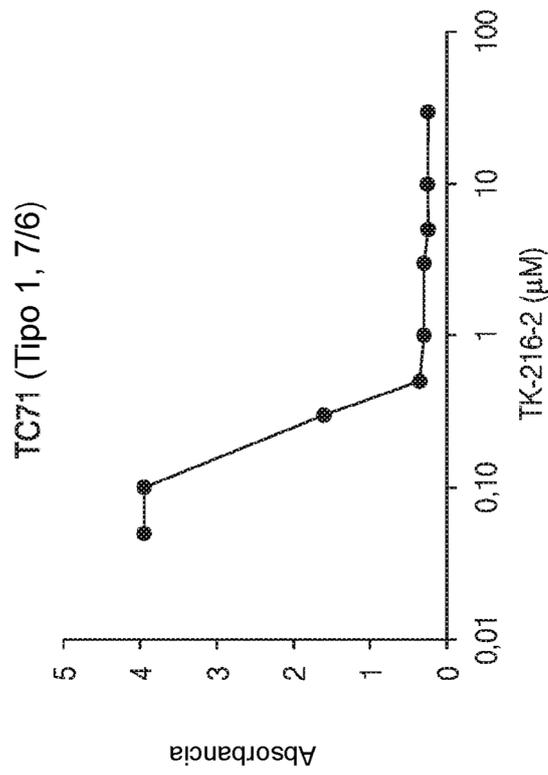


FIG. 11A

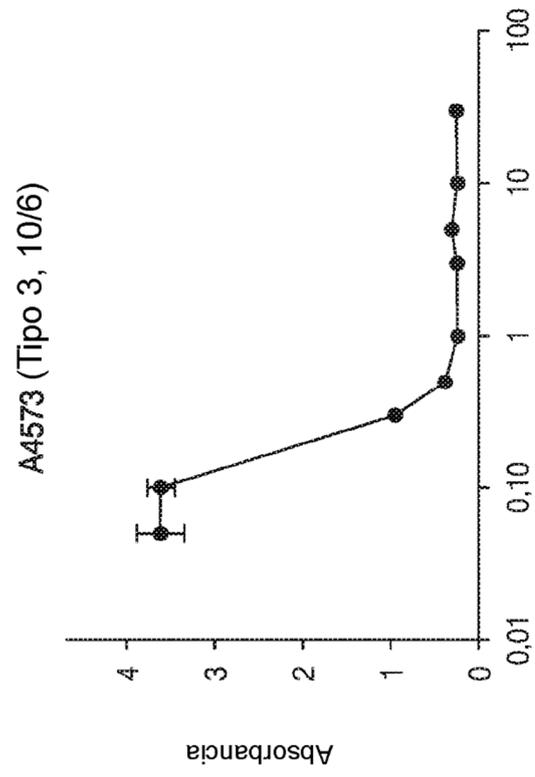


FIG. 11C

SKES (Tipo 2, 7/5)

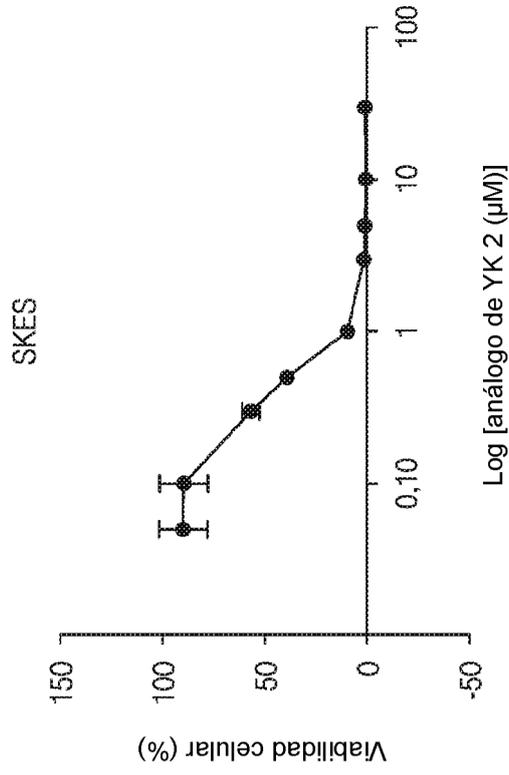


FIG. 12B

TC71 (Tipo 1, 7/6)

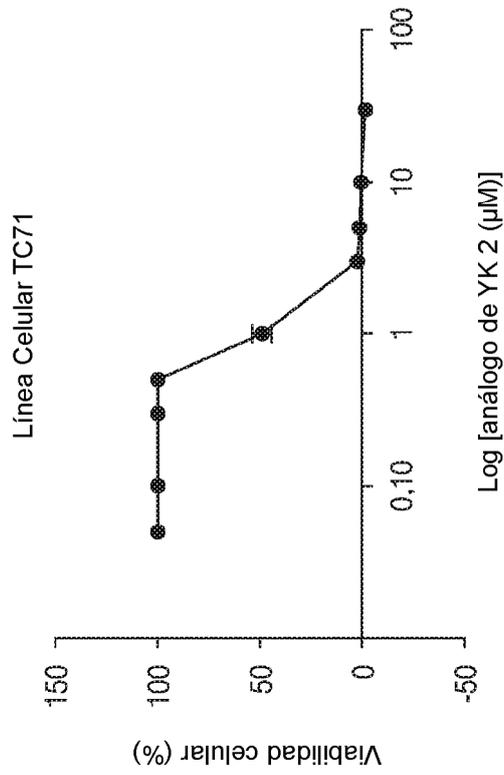


FIG. 12A

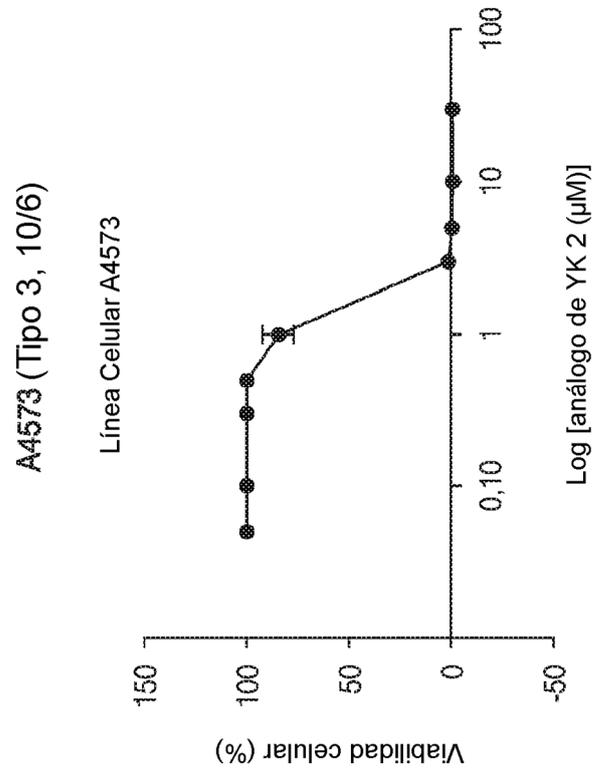


FIG. 12C

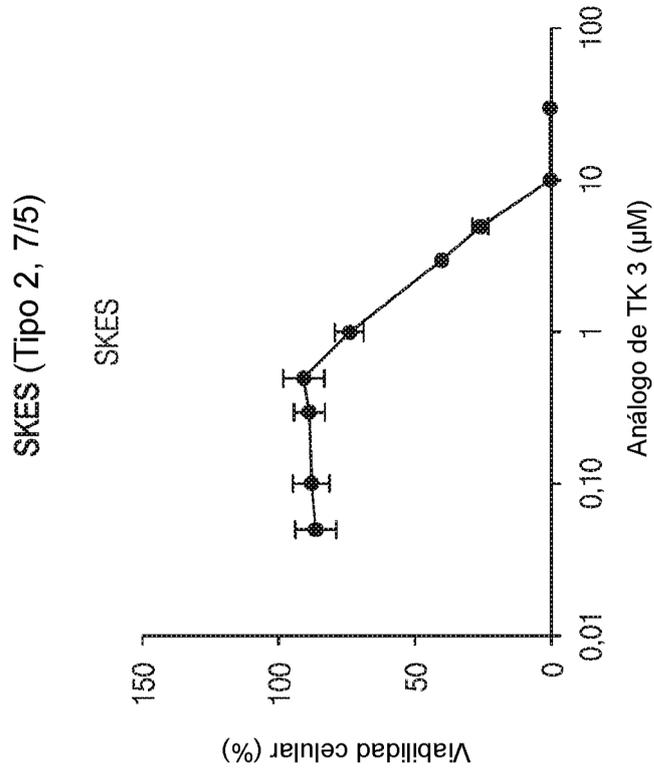


FIG. 13B

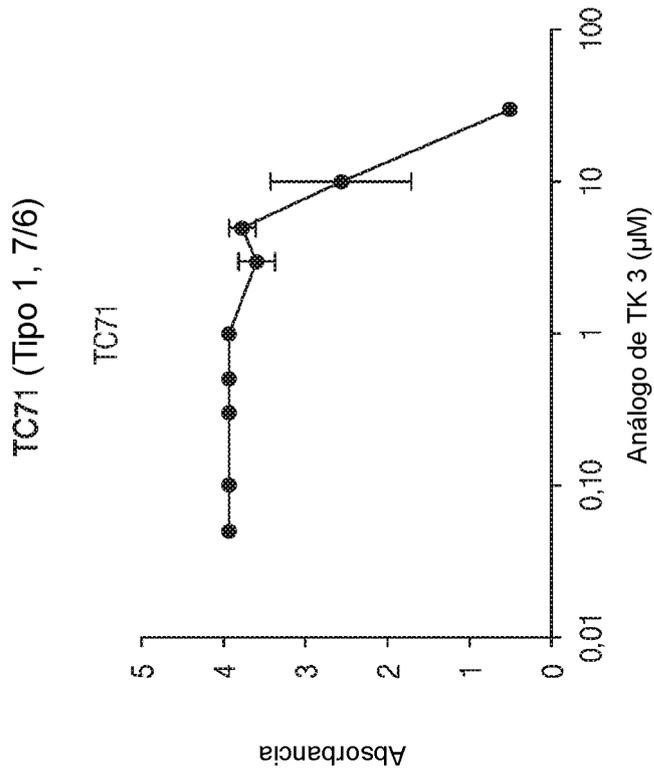


FIG. 13A

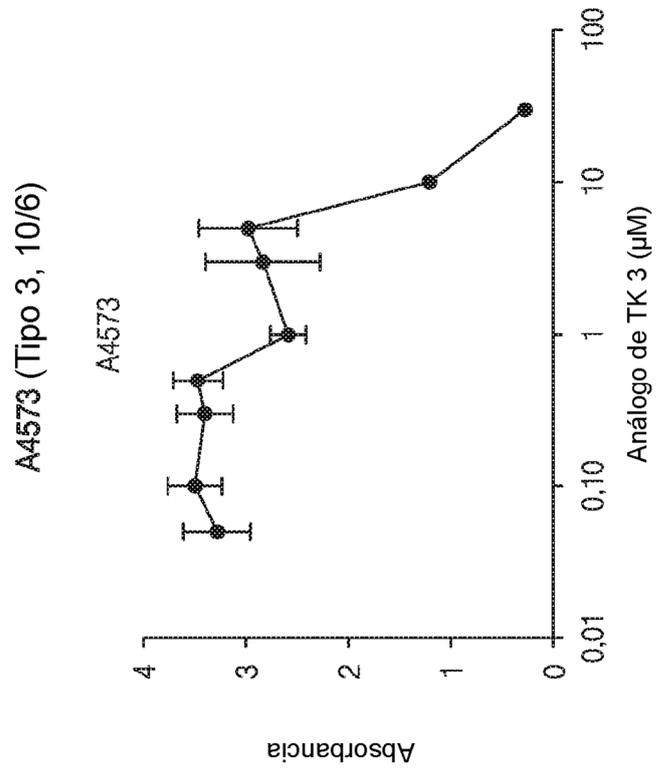


FIG. 13C

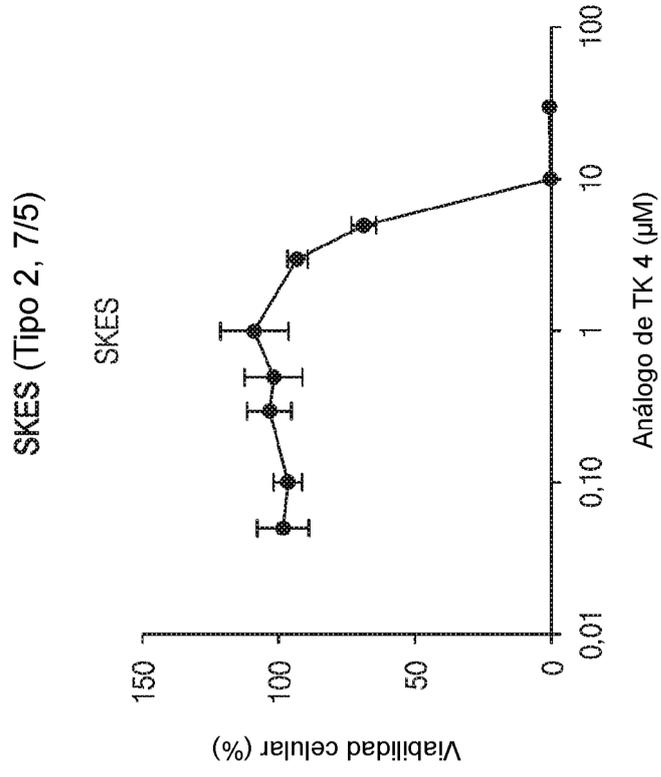


FIG. 14B

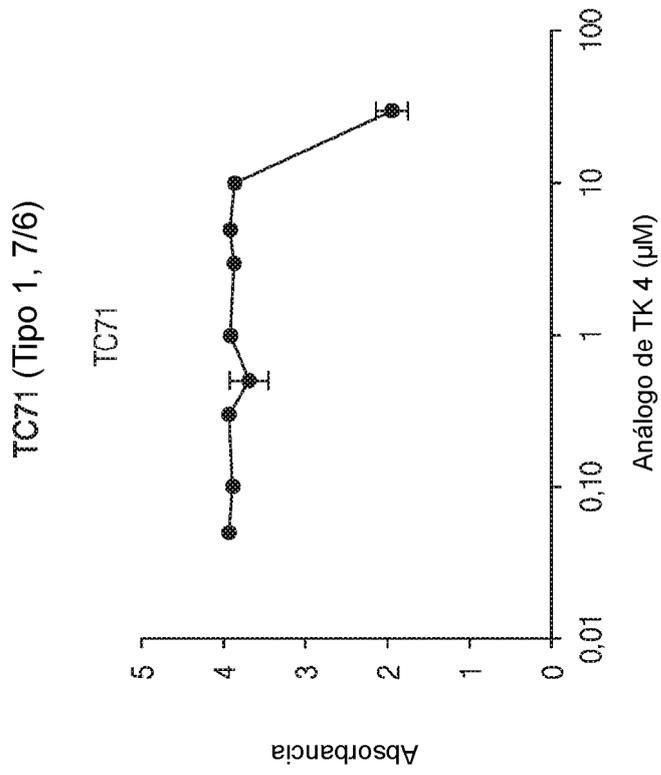


FIG. 14A

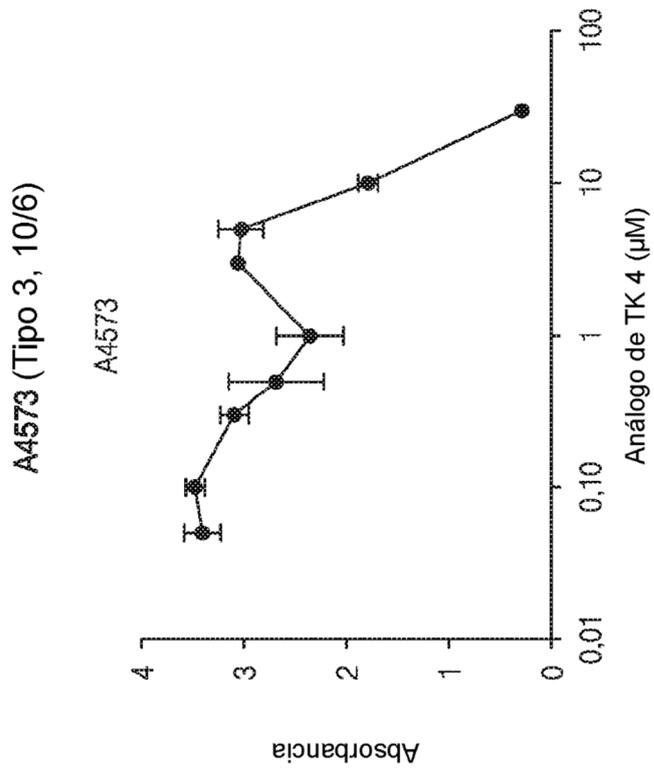


FIG. 14C

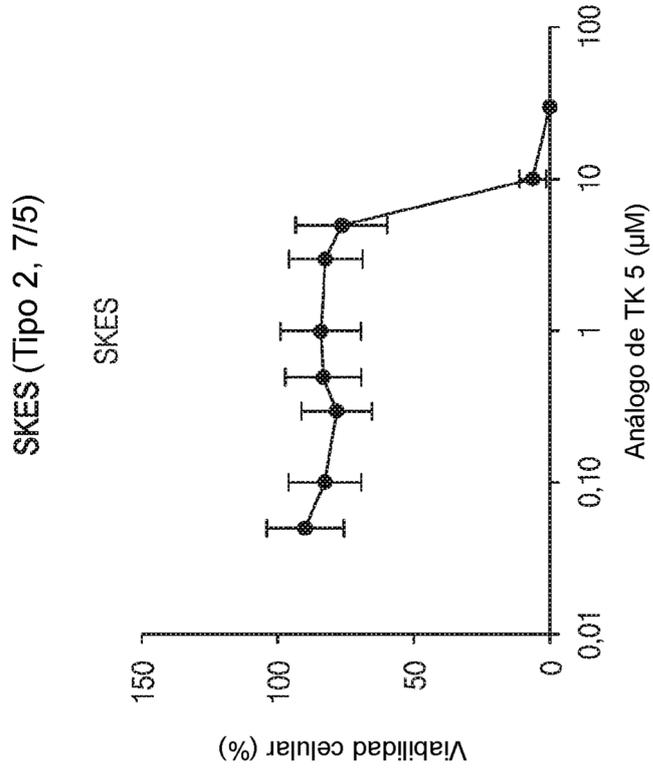


FIG. 15B

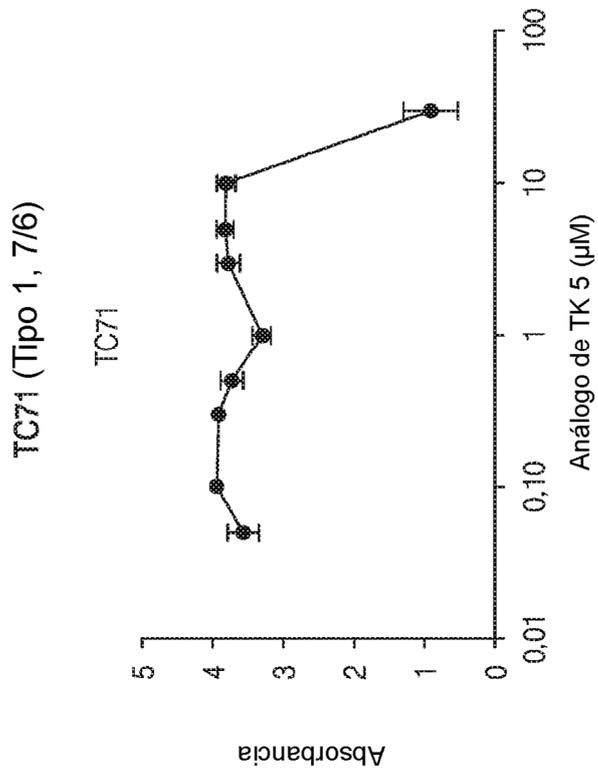


FIG. 15A

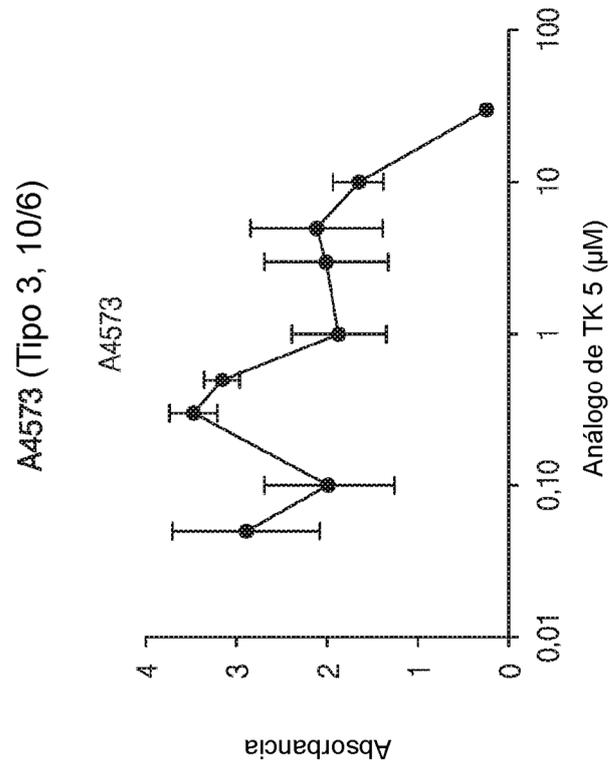


FIG. 15C

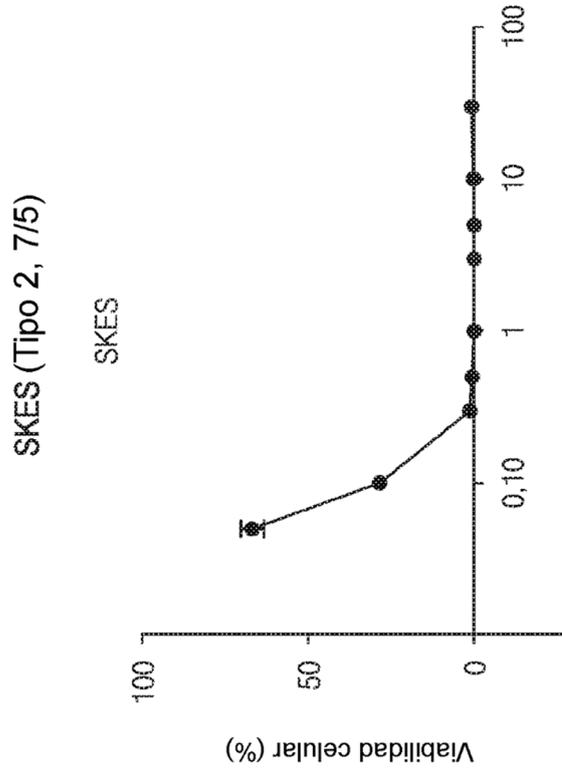


FIG. 16B

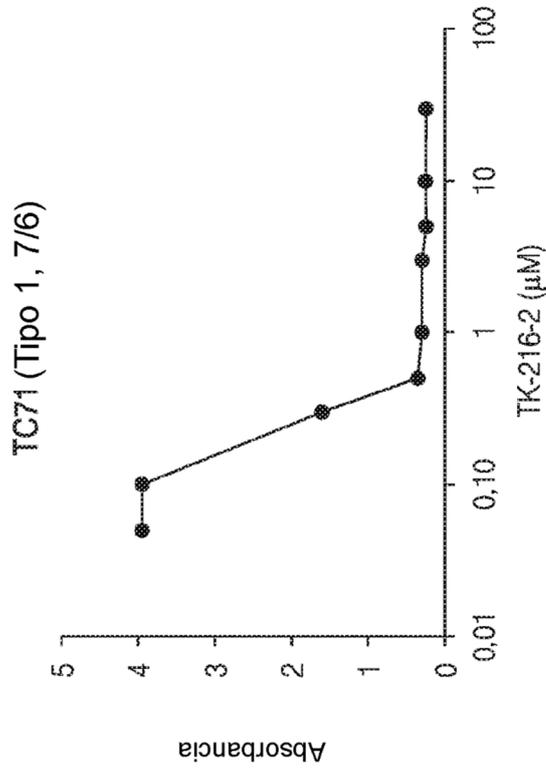


FIG. 16A

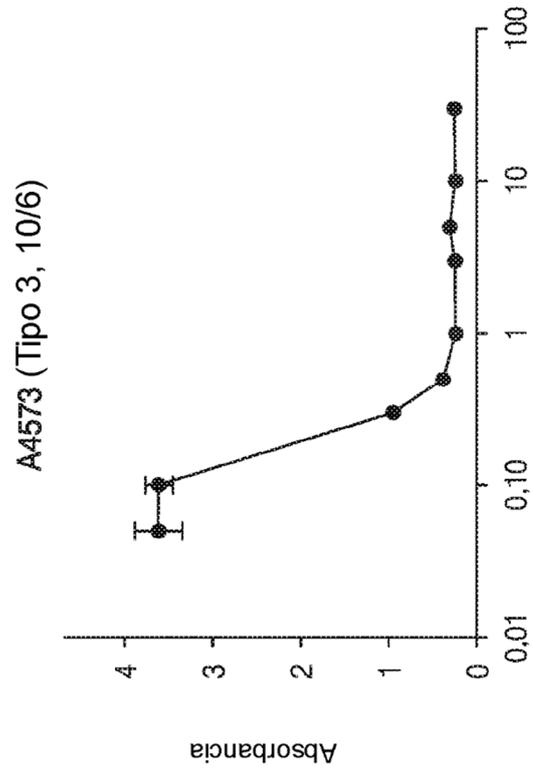


FIG. 16C

TC71 (Tipo 1, 7/6)

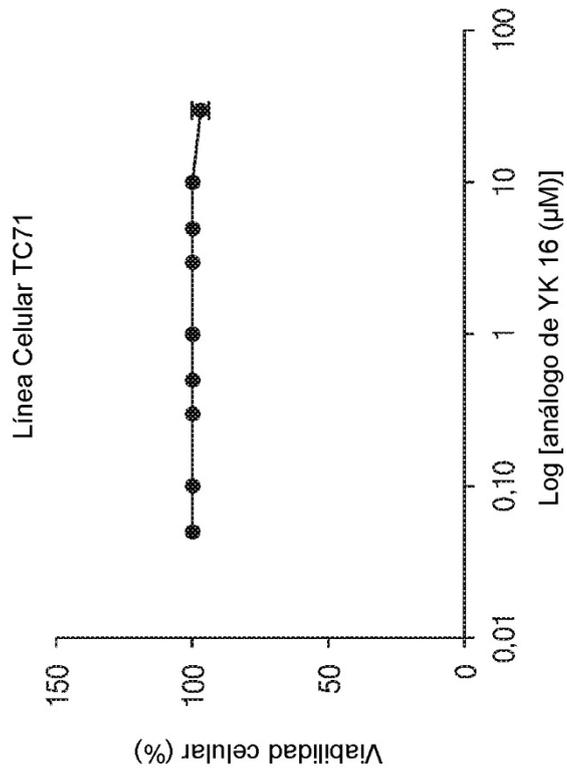


FIG. 17A

SKES (Tipo 2, 7/5)

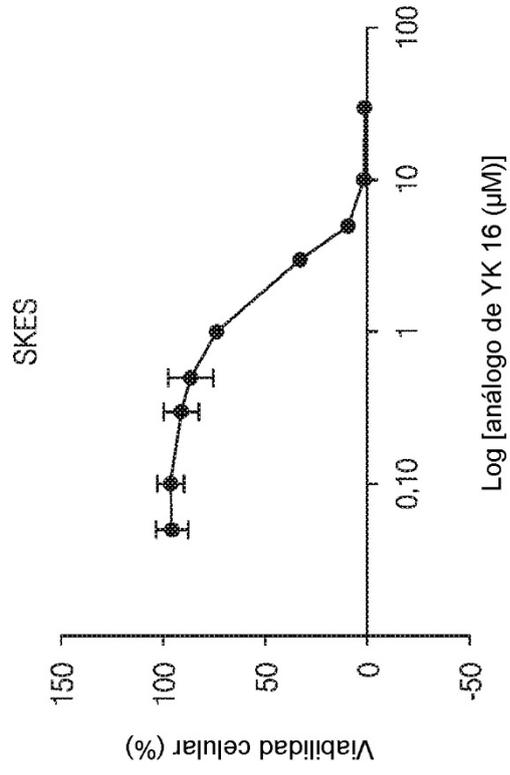


FIG. 17B

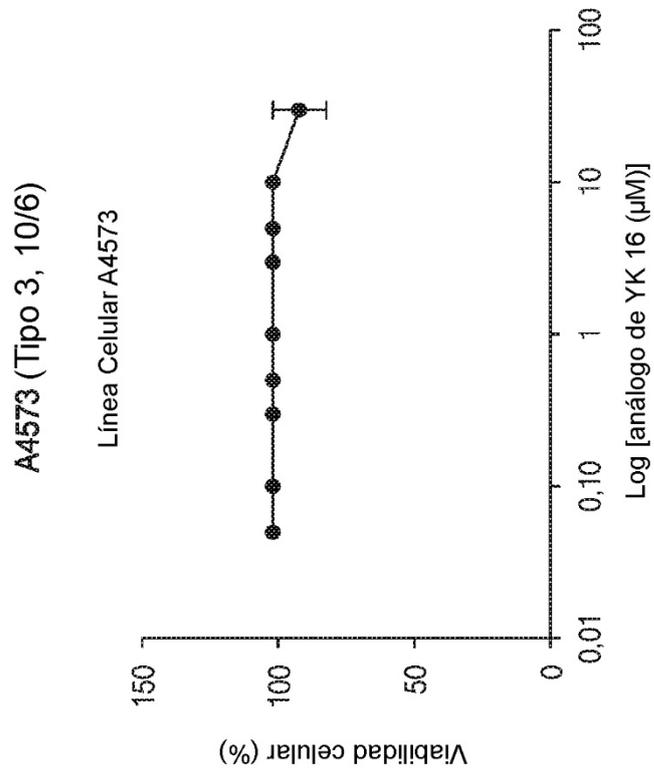


FIG. 17C

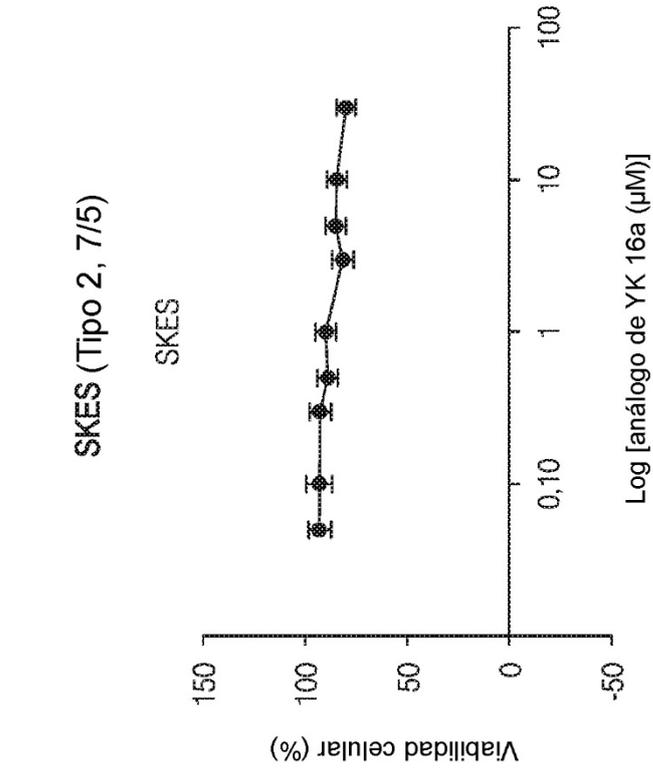


FIG. 18A

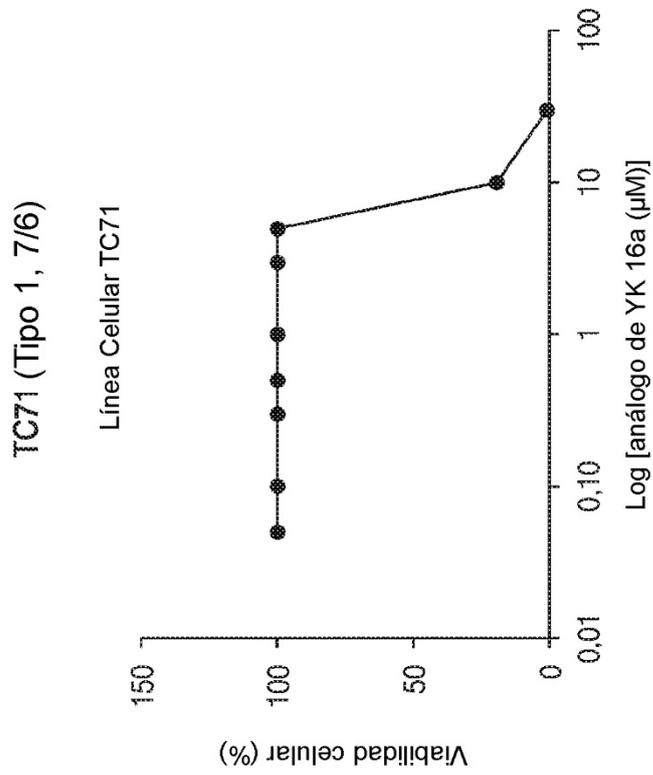


FIG. 18B

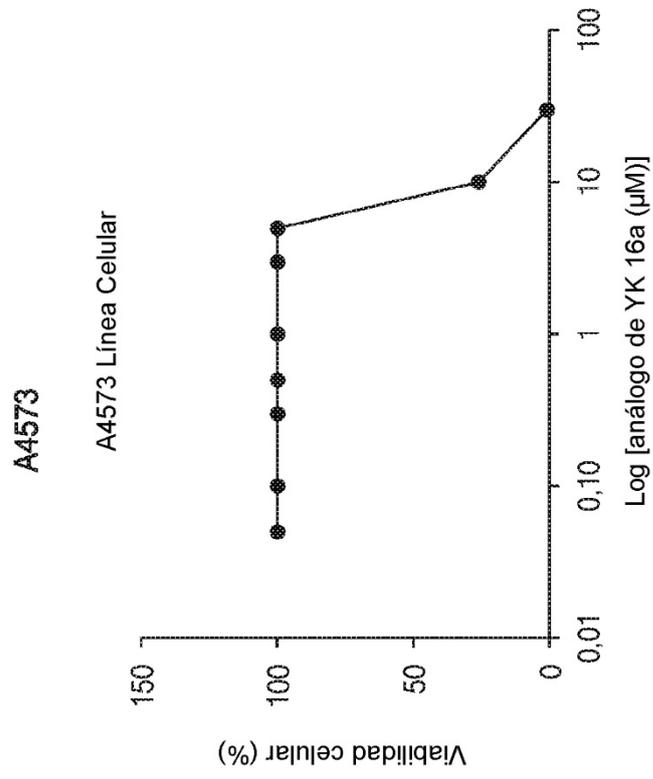


FIG. 18C

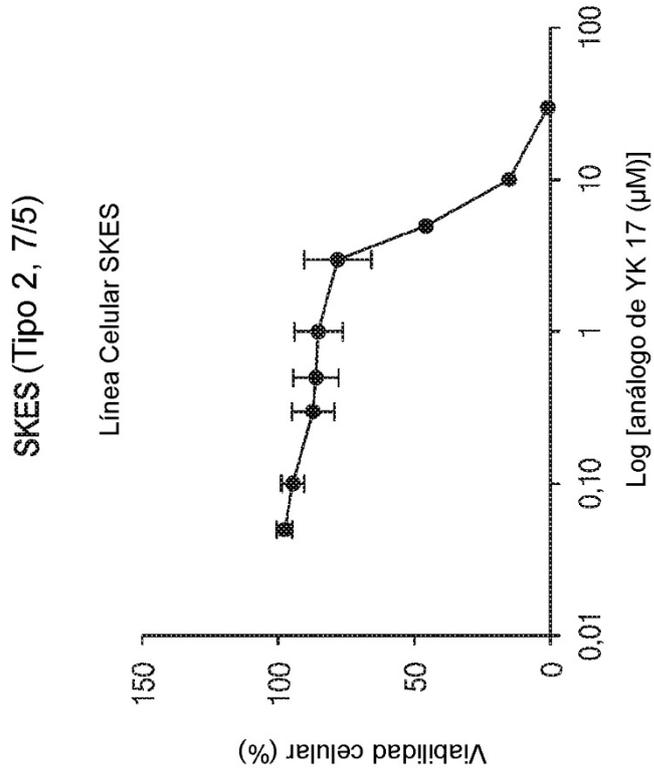


FIG. 19B

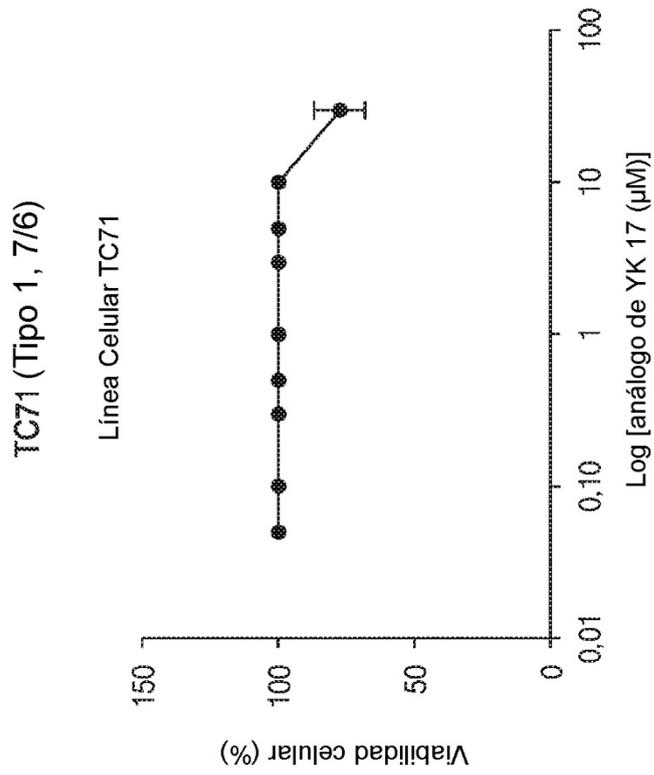


FIG. 19A

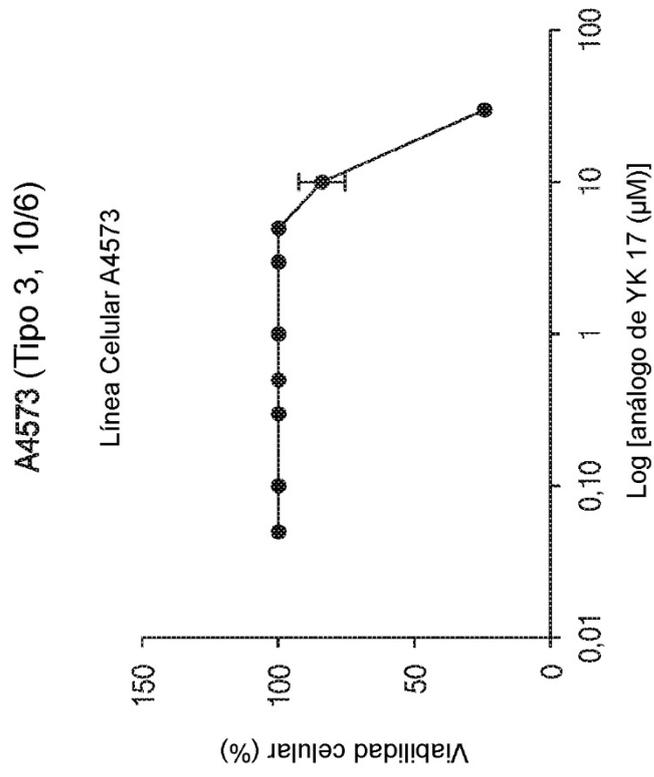


FIG. 19C

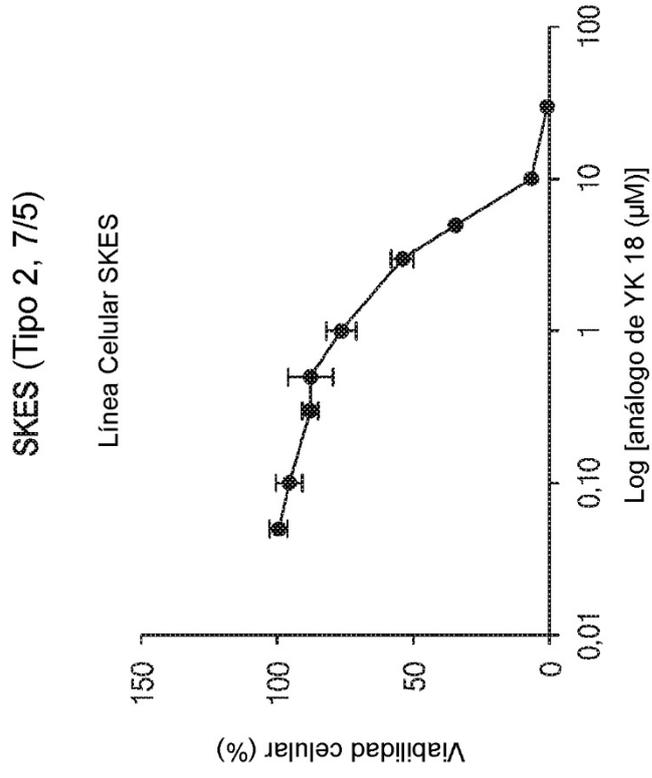


FIG. 20B

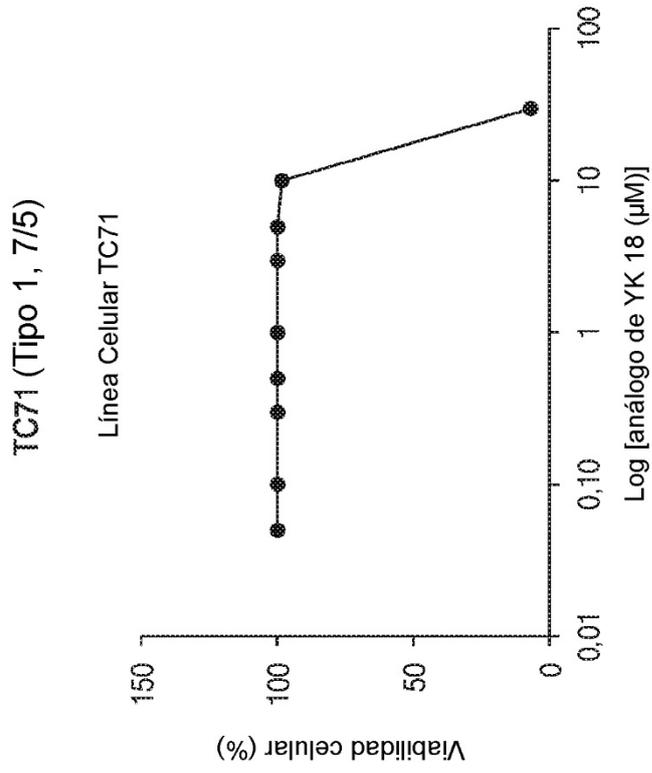


FIG. 20A

A4573 (Tipo 3, 10/6)

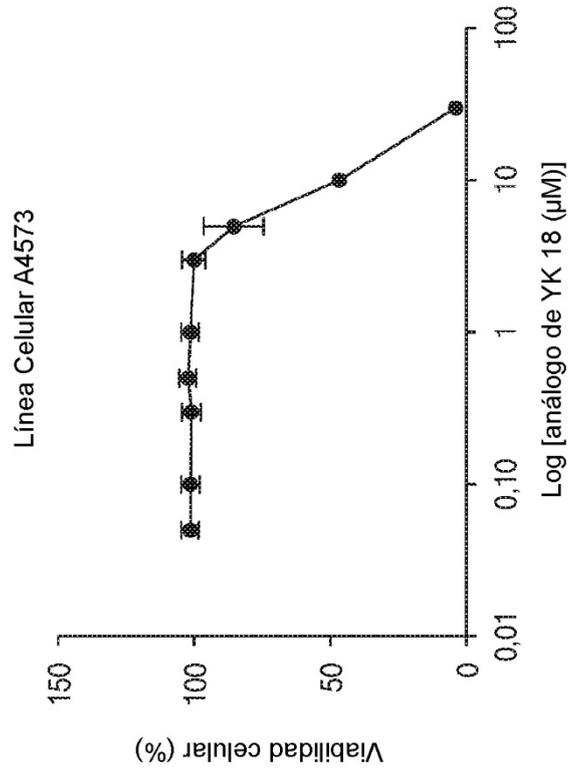


FIG. 20C

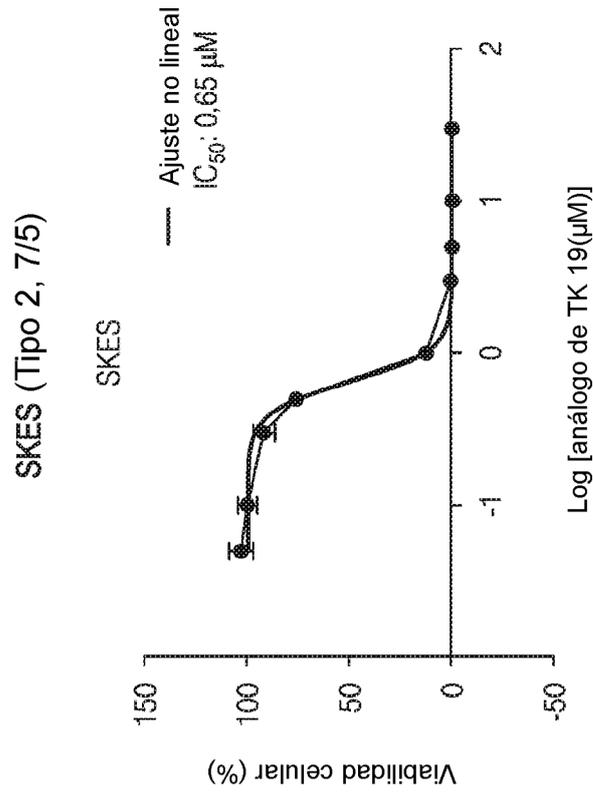


FIG. 21B

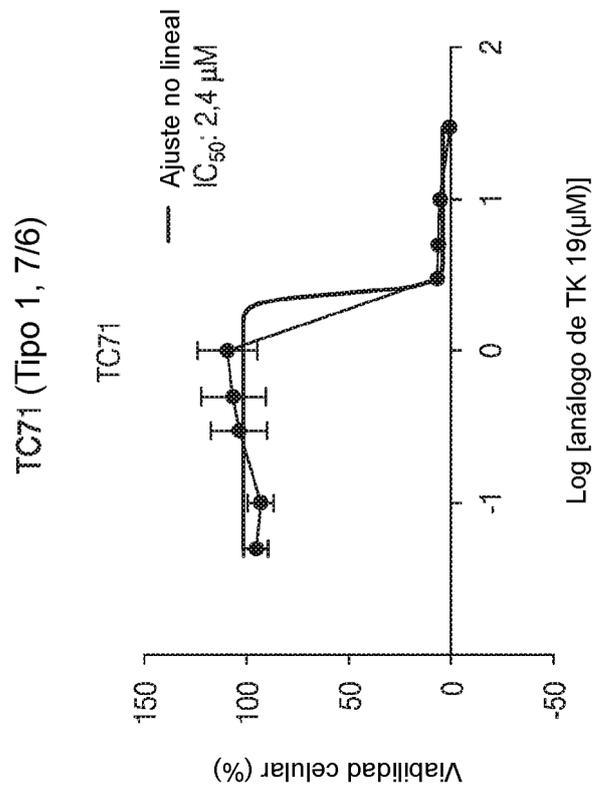


FIG. 21A

A4573 (Tipo 3, 10/6)

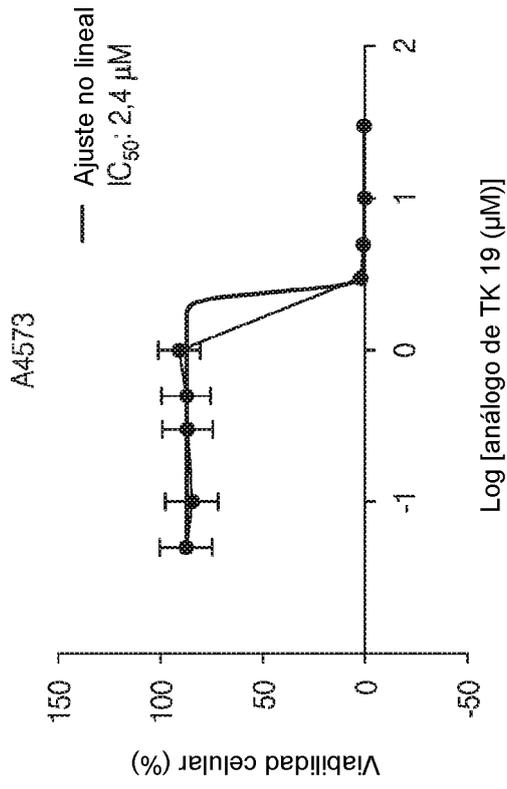


FIG. 21C

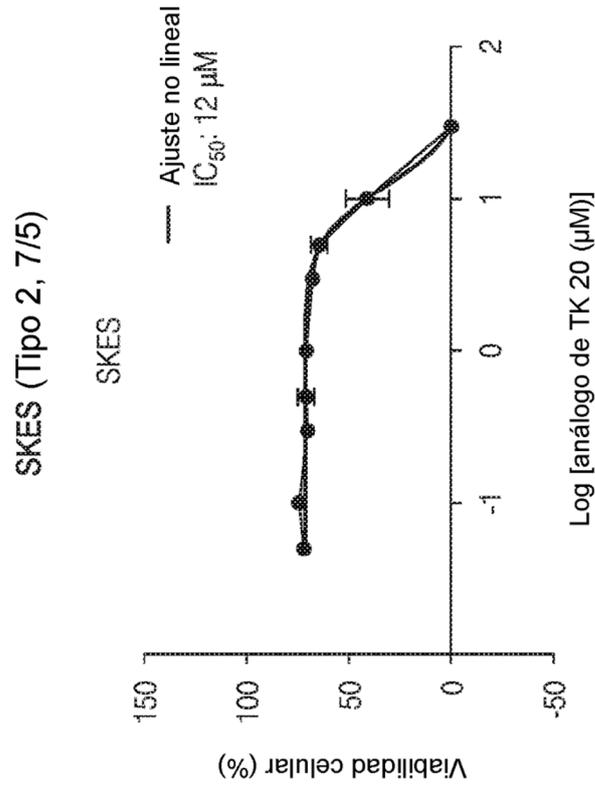


FIG. 22B

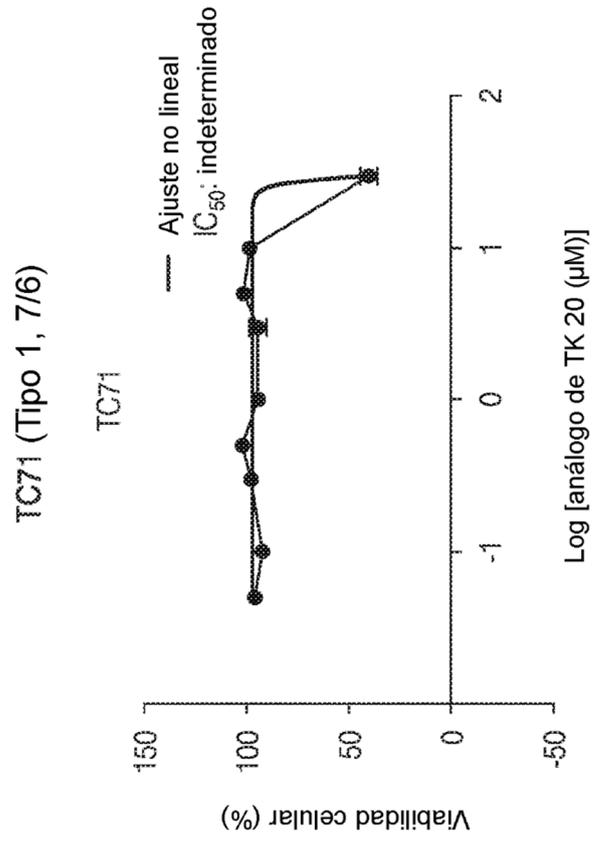


FIG. 22A

A4573 (Tipo 3, 10/6)

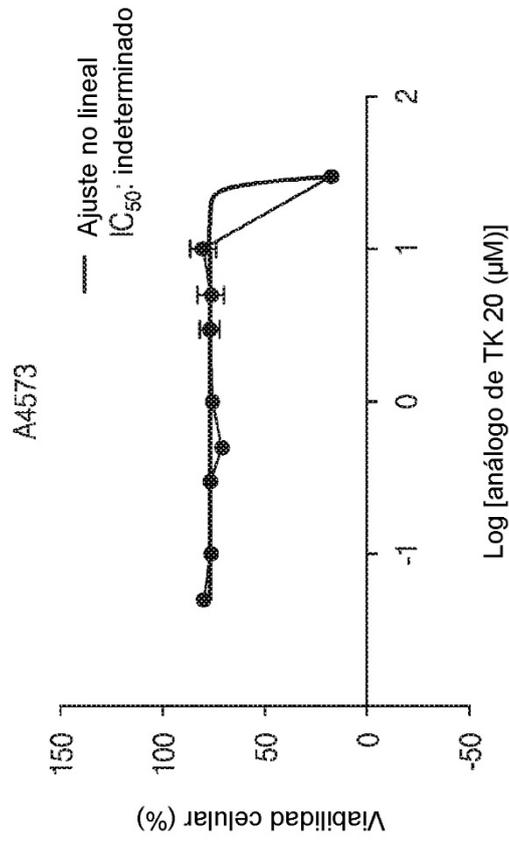


FIG. 22C

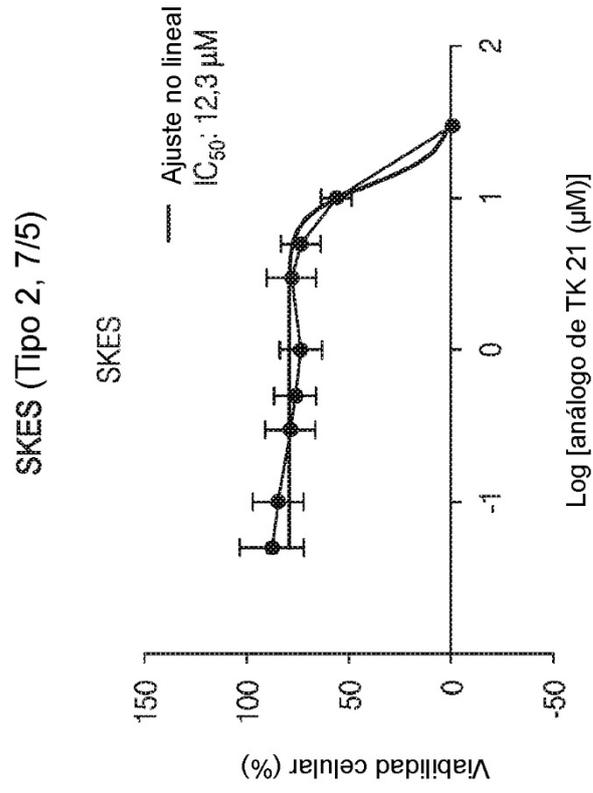


FIG. 23A

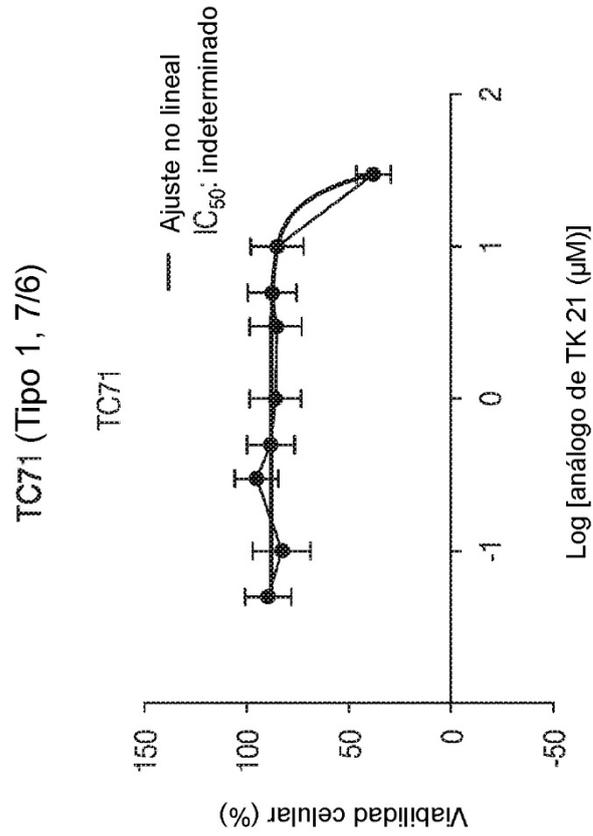


FIG. 23B

A4573 (Tipo 3, 10/6)

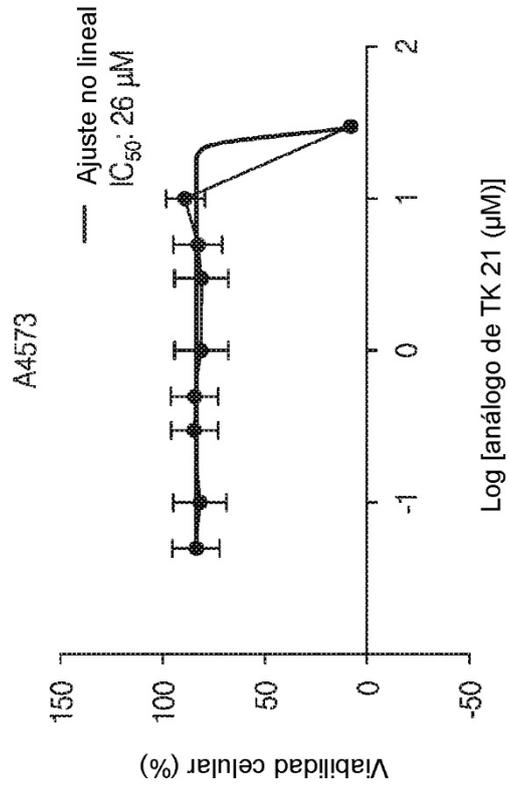


FIG. 23C

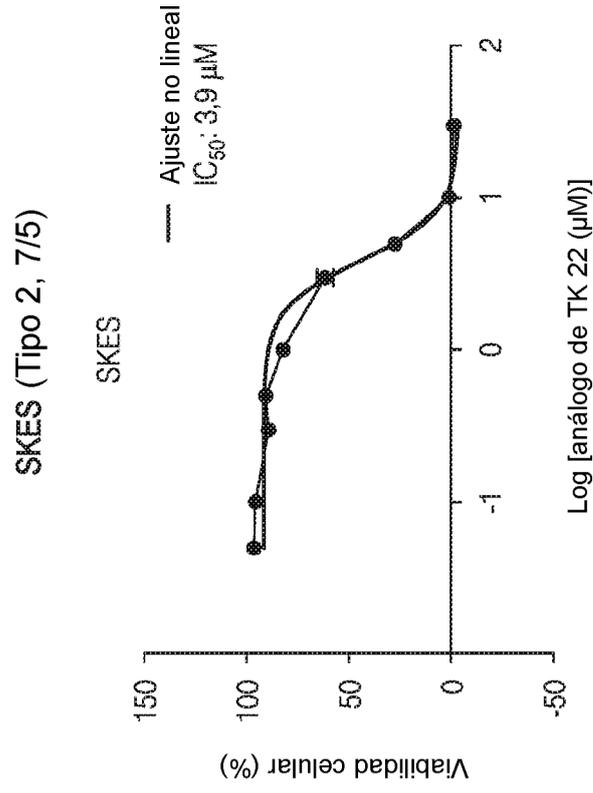


FIG. 24B

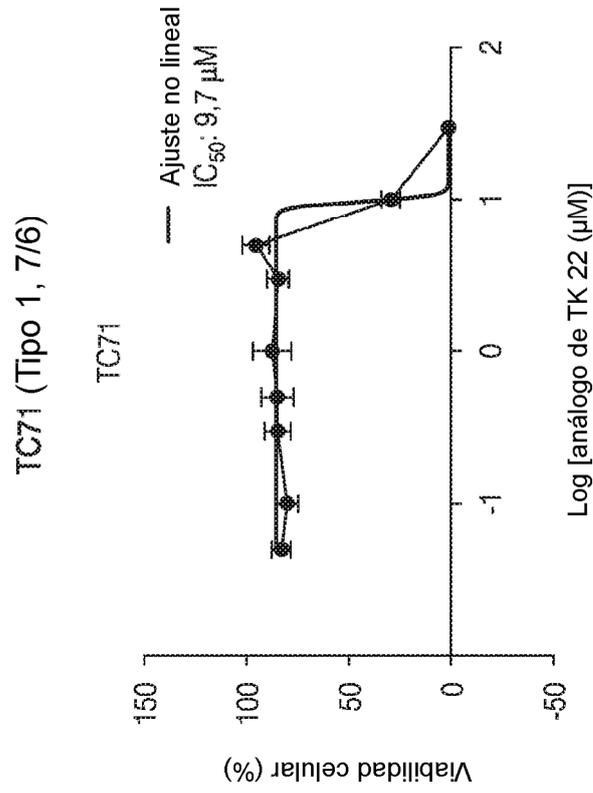


FIG. 24A

A4573 (Tipo 3, 10/6)

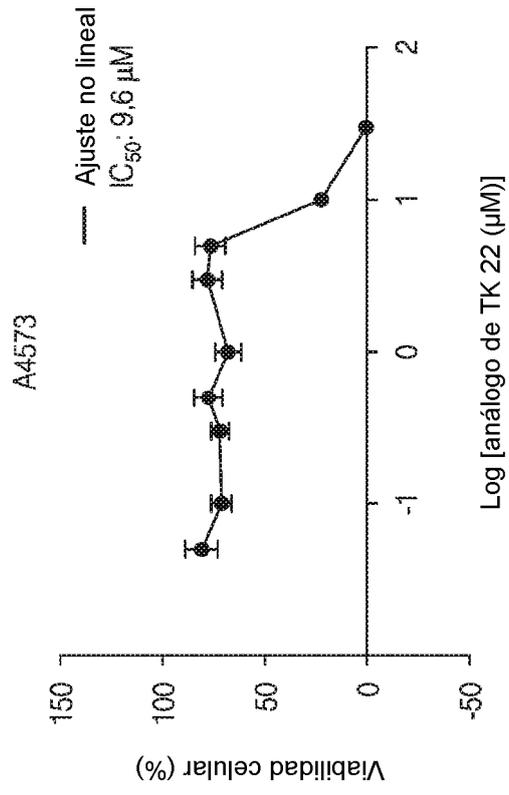


FIG. 24C

TC71 (Tipo 1, 7/6)

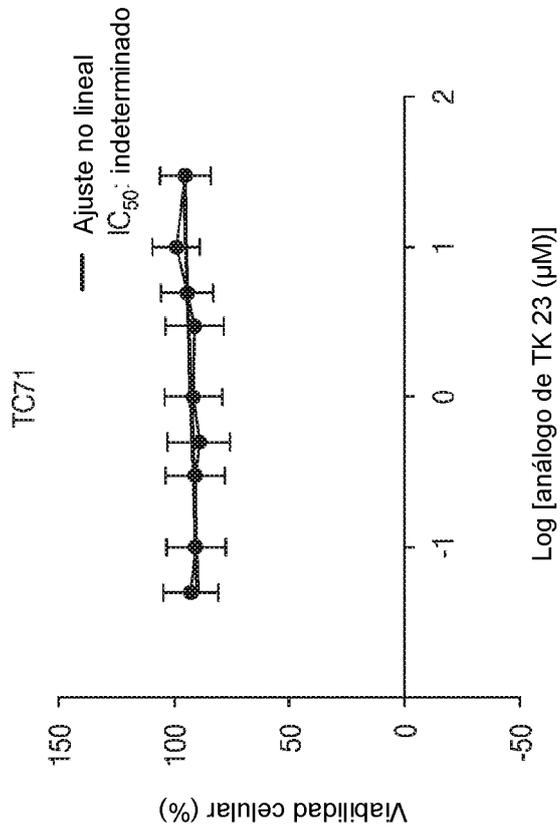


FIG. 25A

SKES (Tipo 2, 7/5)

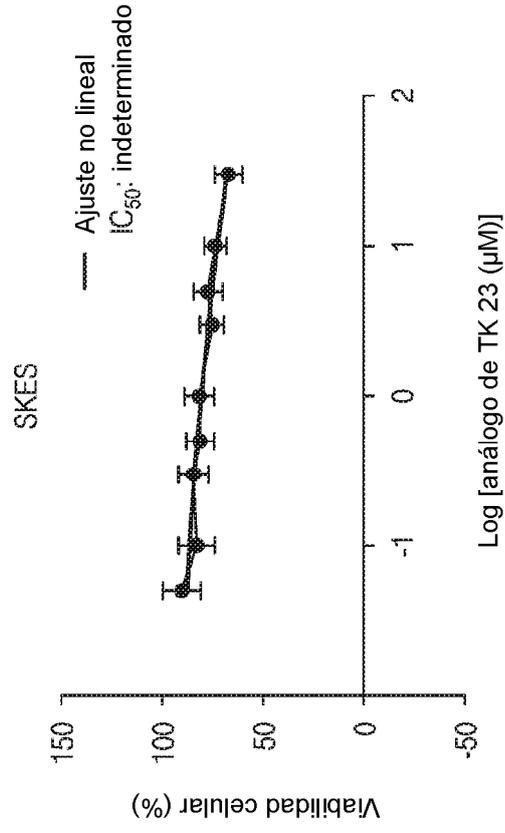


FIG. 25B

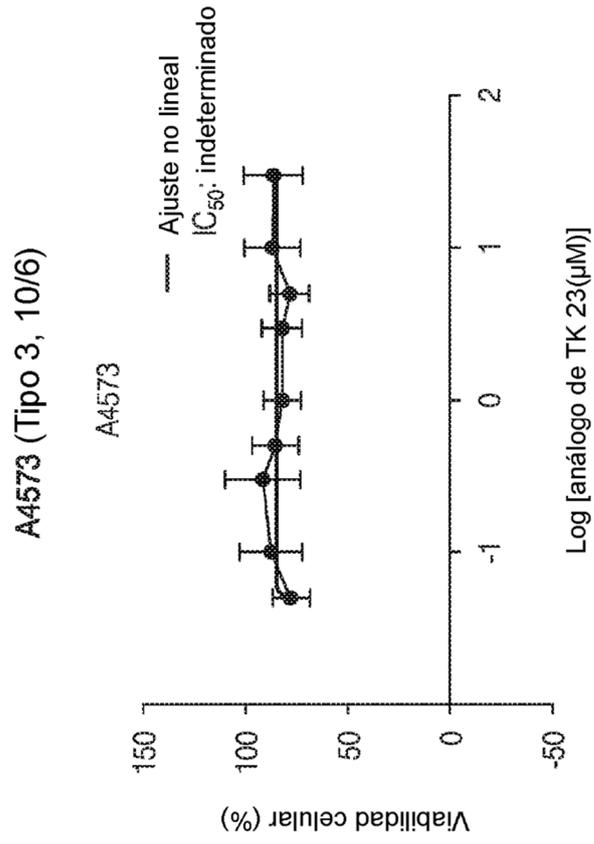


FIG. 25C

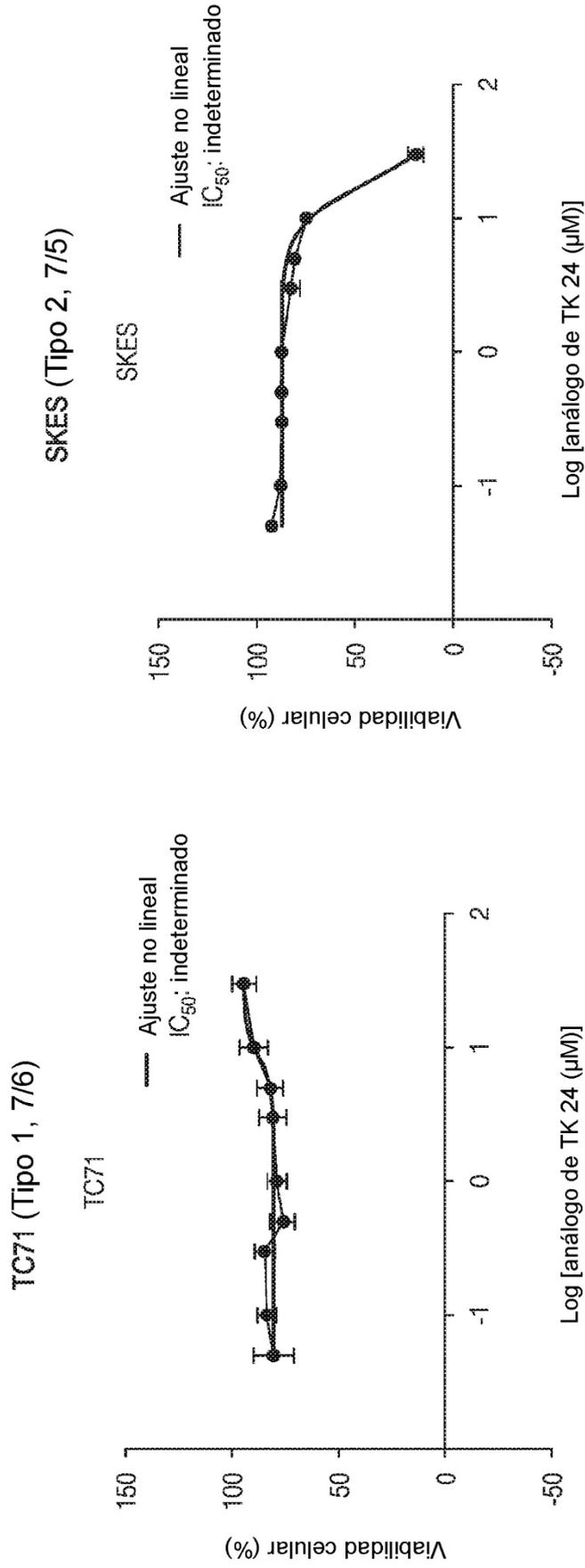


FIG. 26A

FIG. 26B

A4573 (Tipo 3, 10/6)

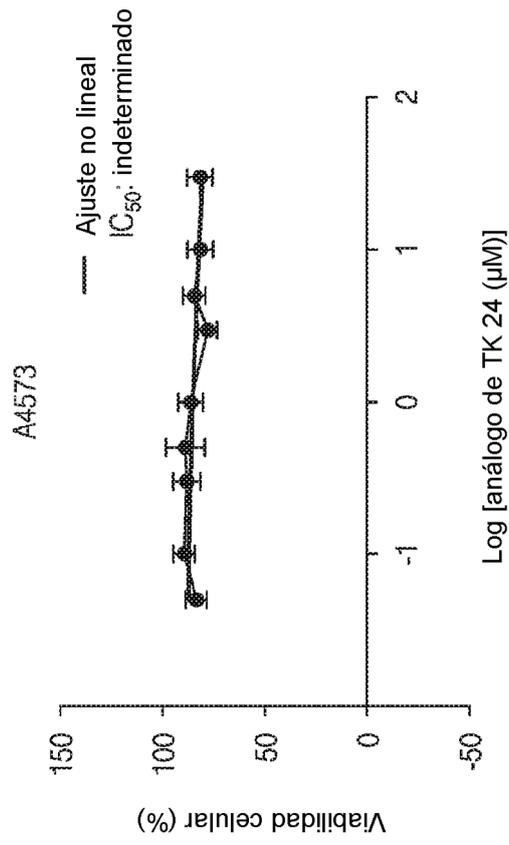


FIG. 26C

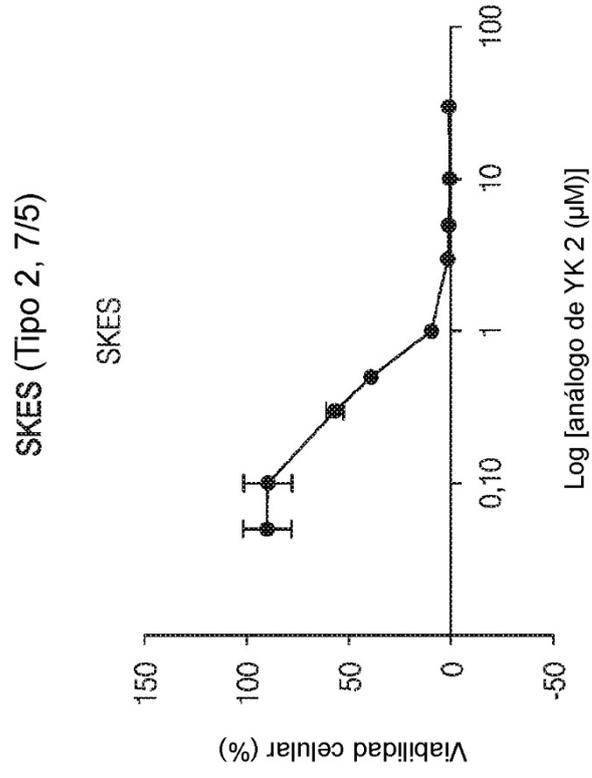


FIG. 27B

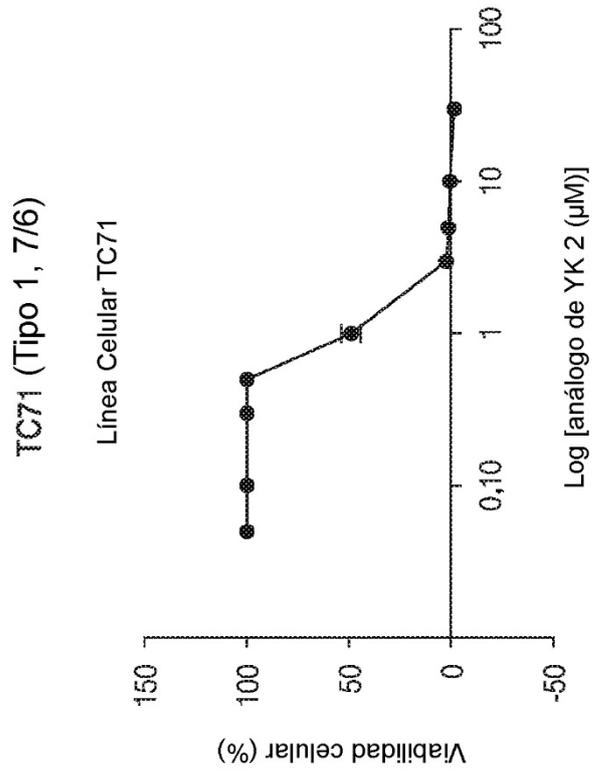


FIG. 27A

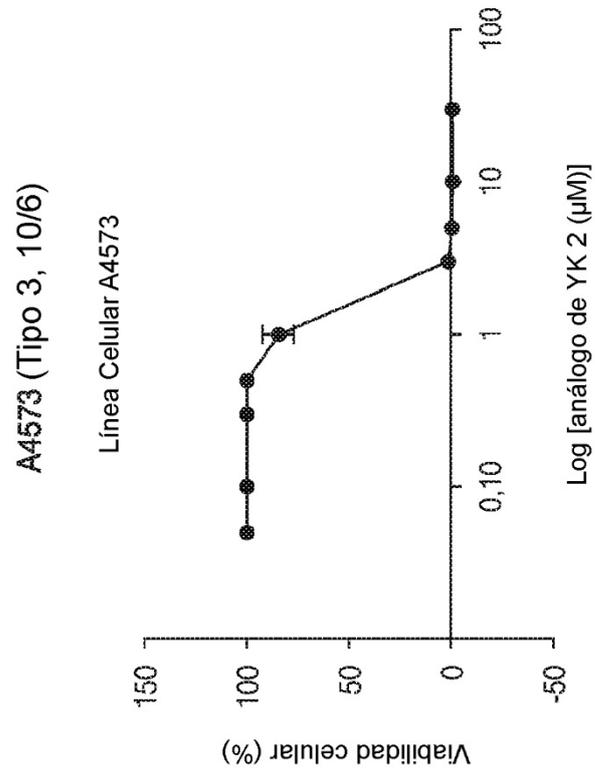


FIG. 27C

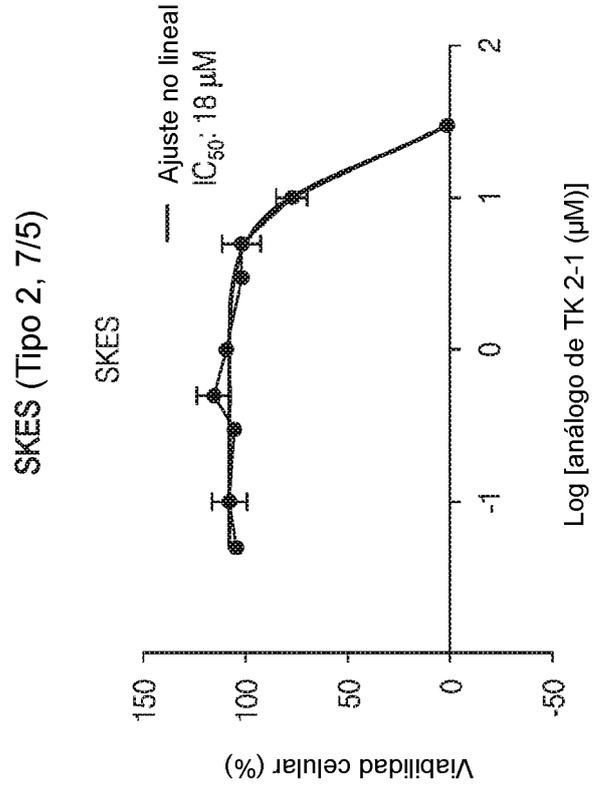


FIG. 28B

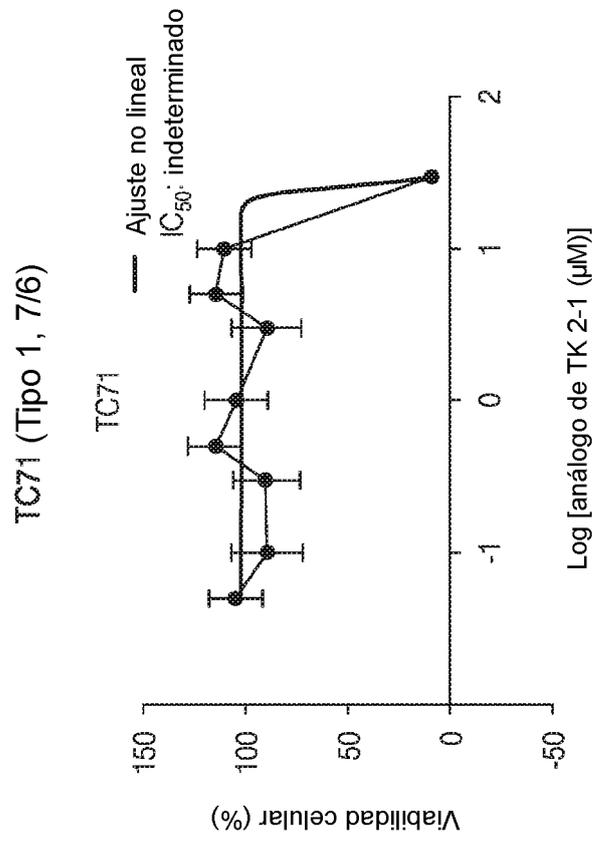


FIG. 28A

A4573 (Tipo 3, 10/6)

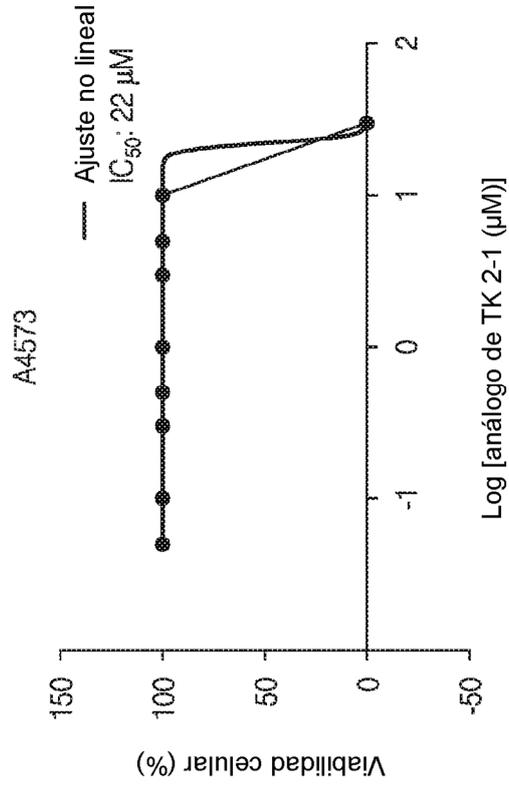


FIG. 28C

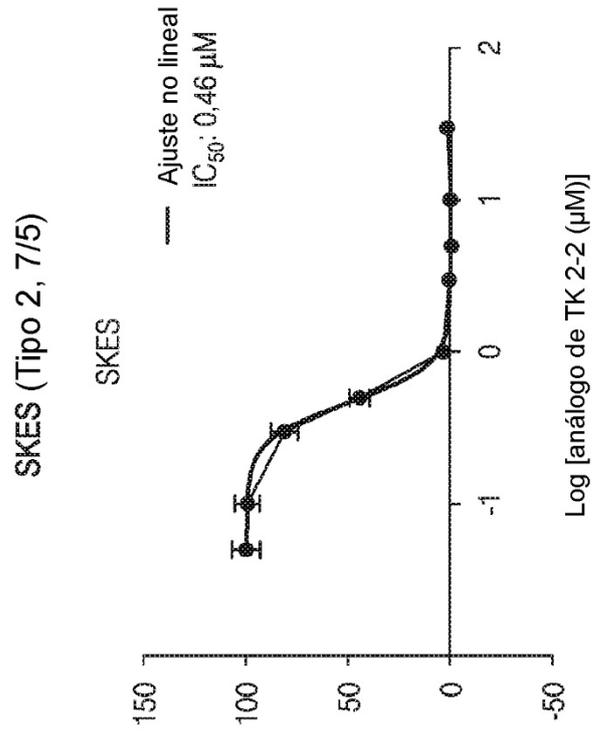


FIG. 29B

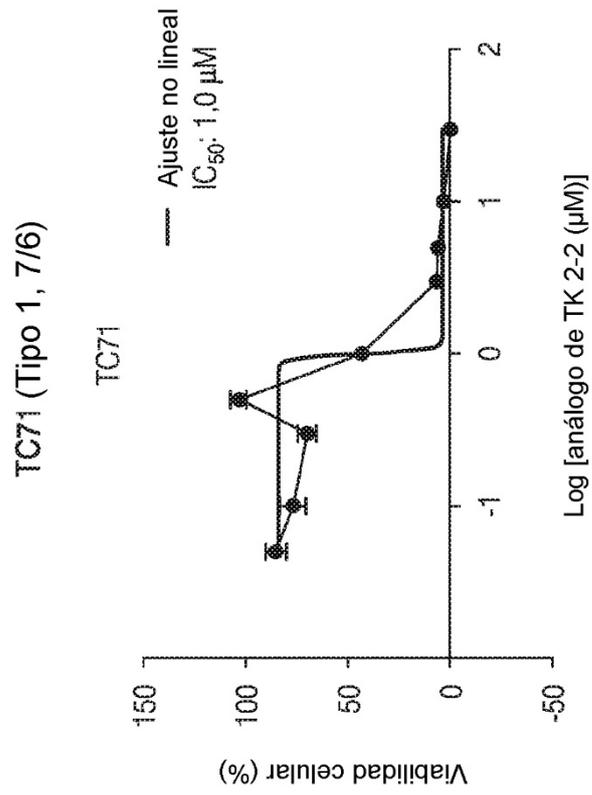


FIG. 29A

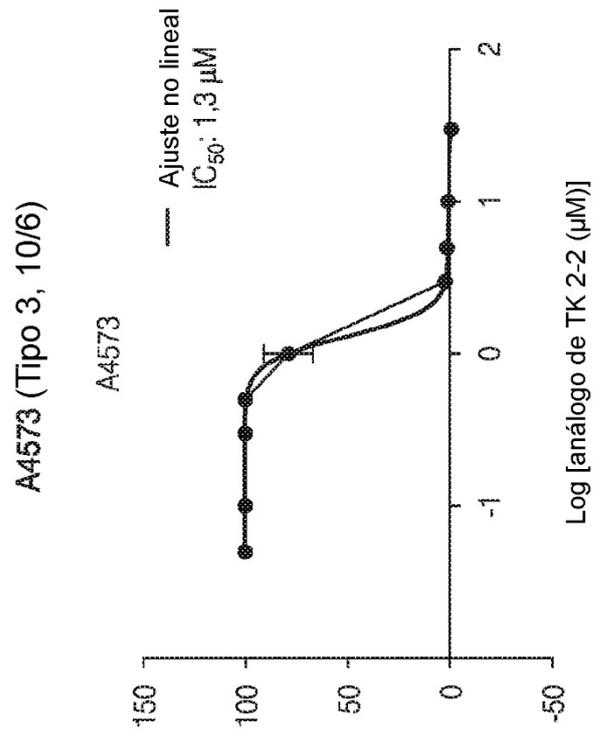


FIG. 29C

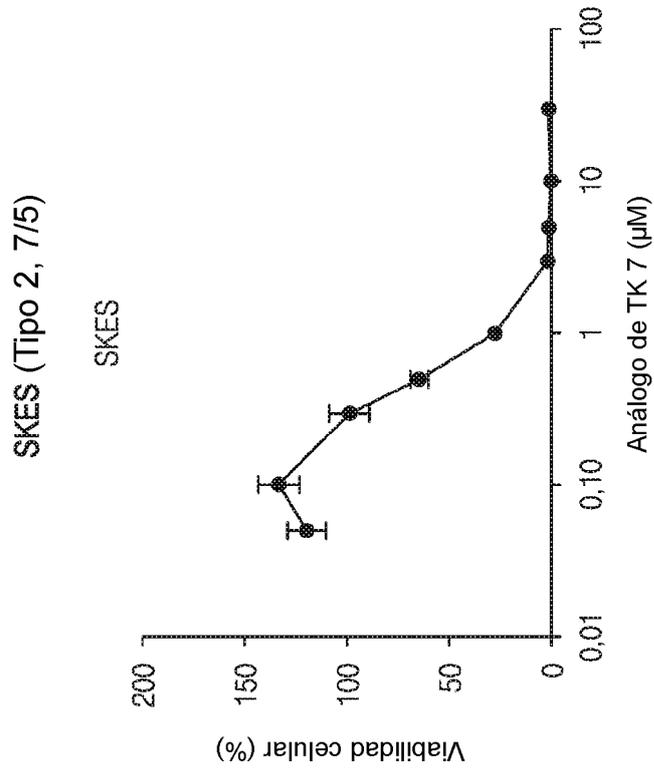


FIG. 30B

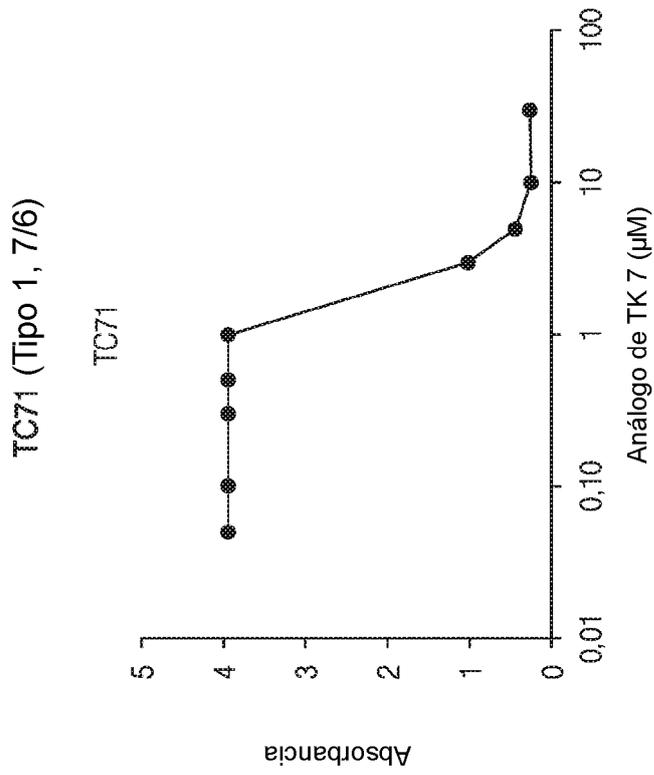


FIG. 30A

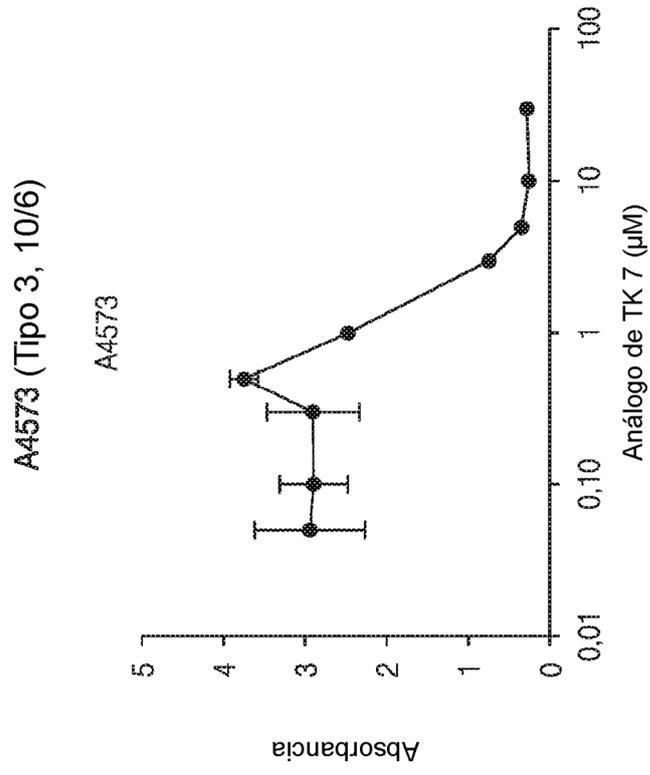


FIG. 30C

TC71 (Tipo 1, 7/6)

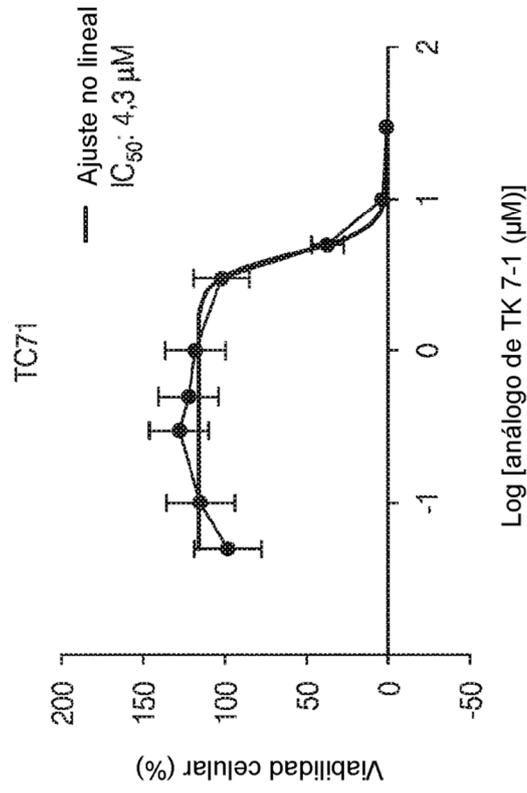


FIG. 31A

SKES (Tipo 2, 7/5)

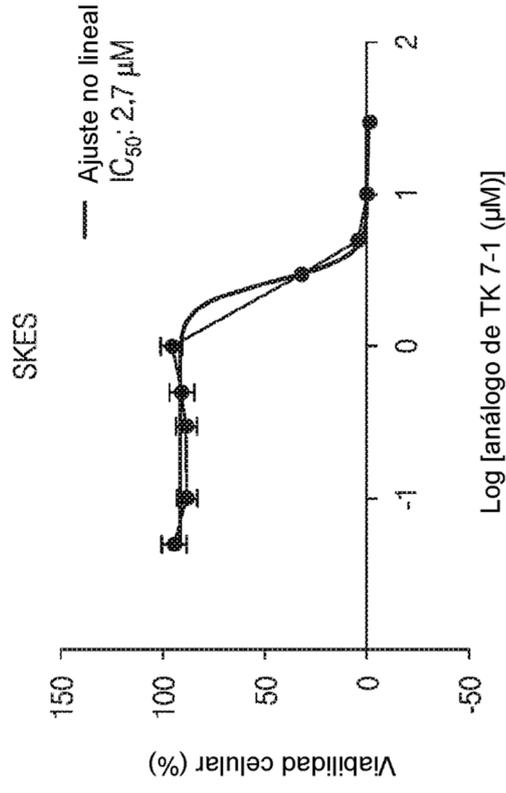


FIG. 31B

A4573 (Tipo 3, 10/6)

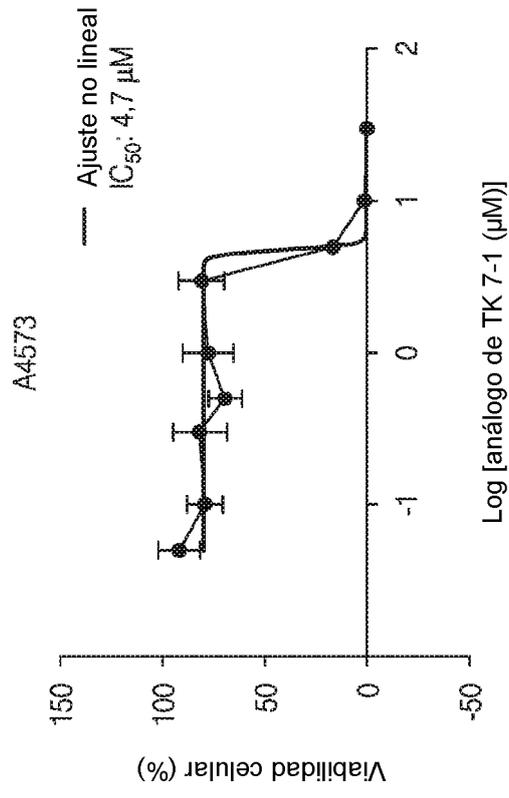


FIG. 31C

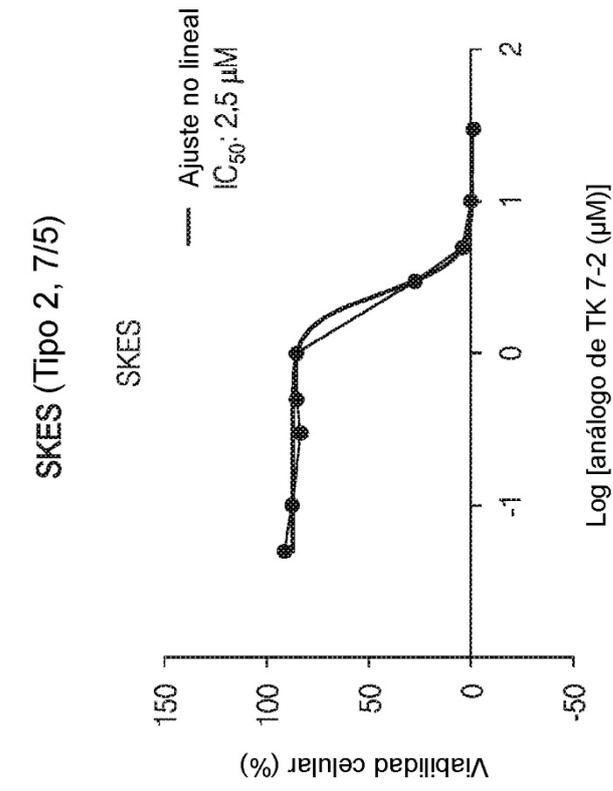


FIG. 32A

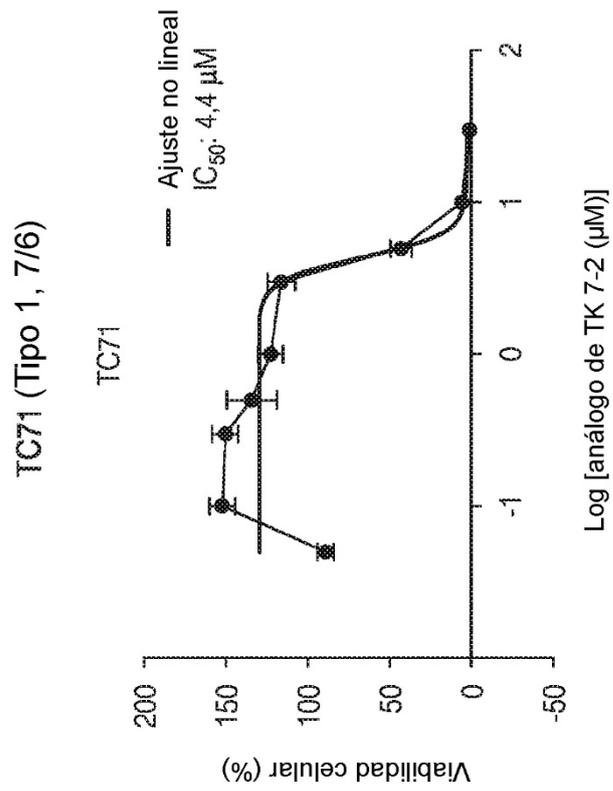


FIG. 32B

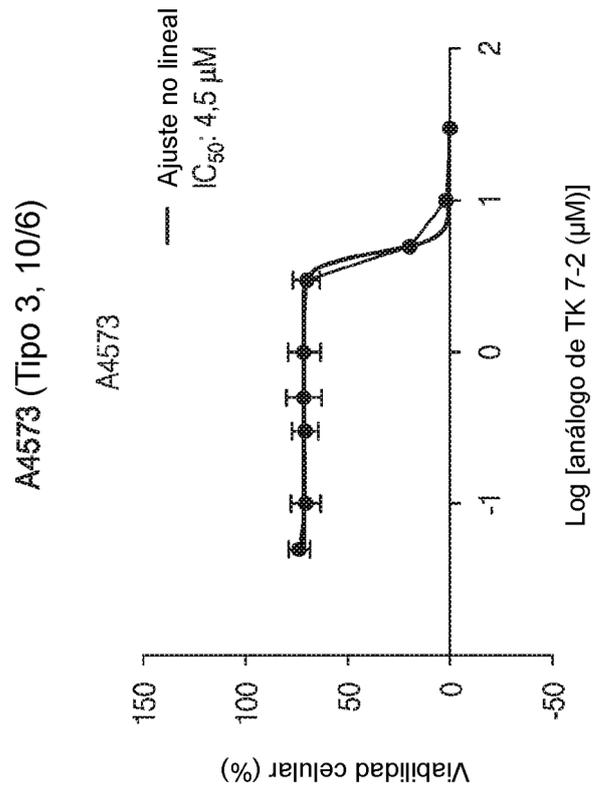


FIG. 32C

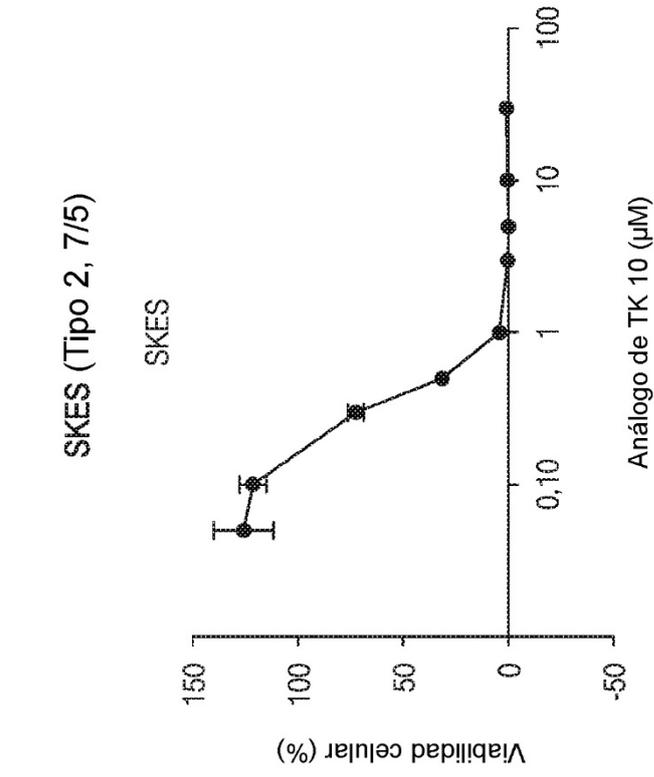


FIG. 33A

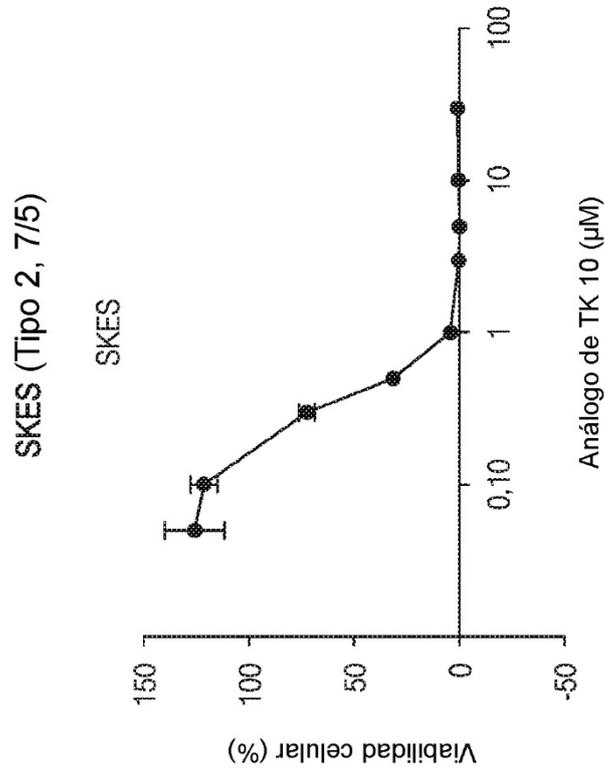


FIG. 33B

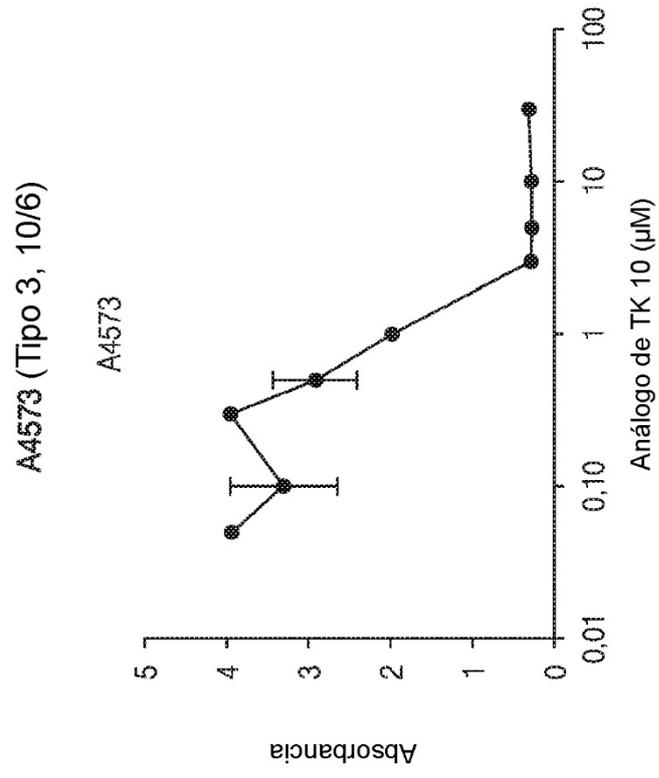


FIG. 33C

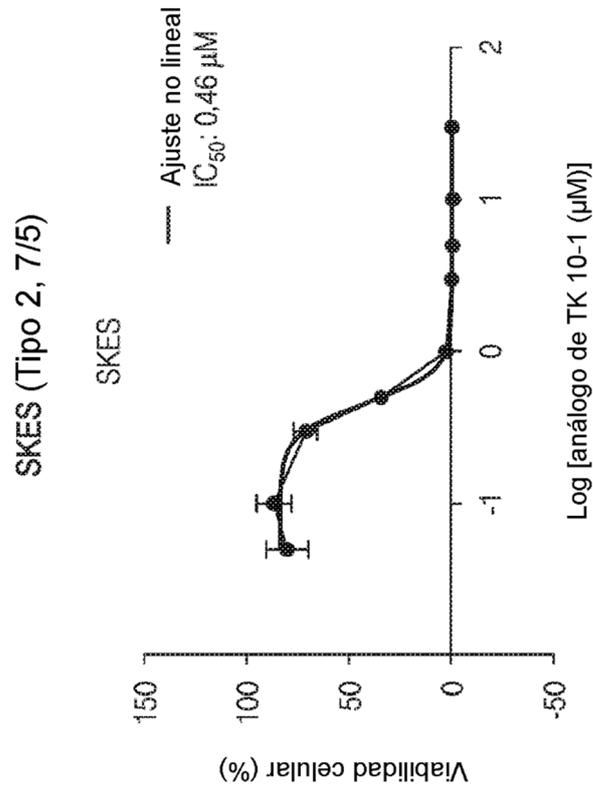


FIG. 34B

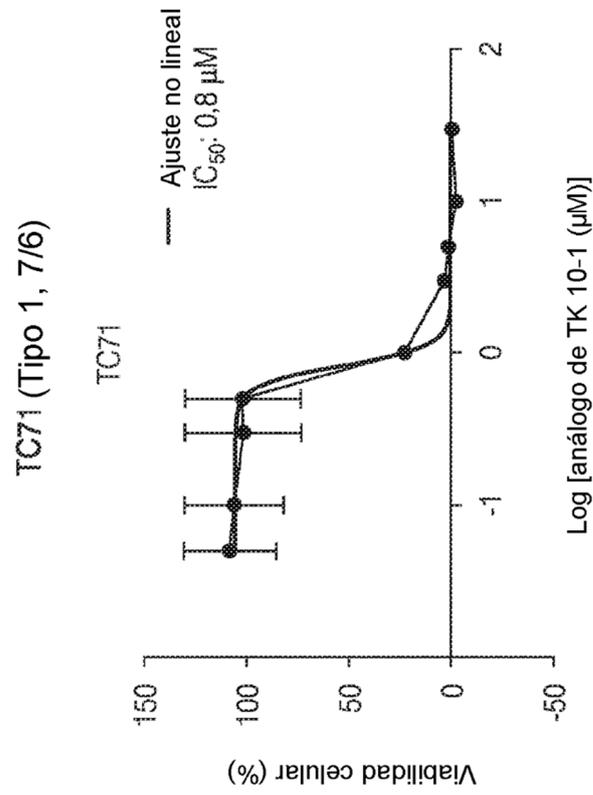


FIG. 34A

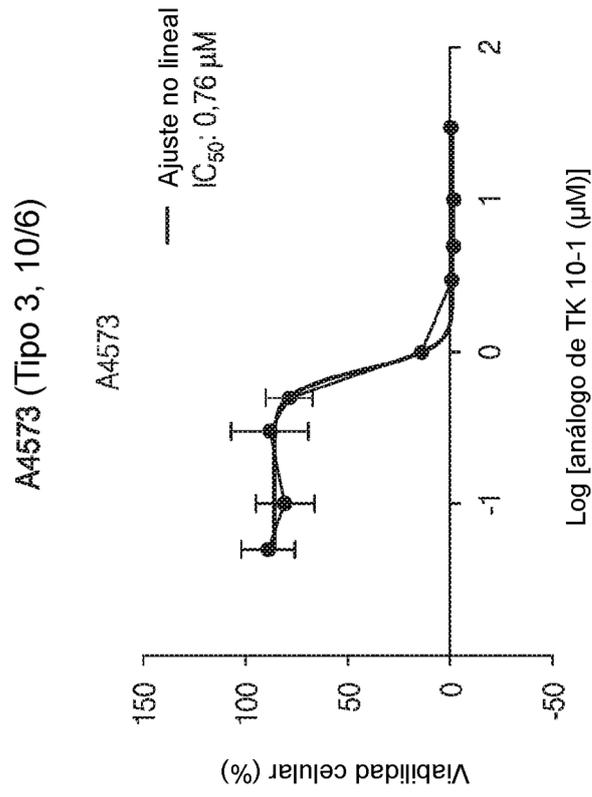


FIG. 34C

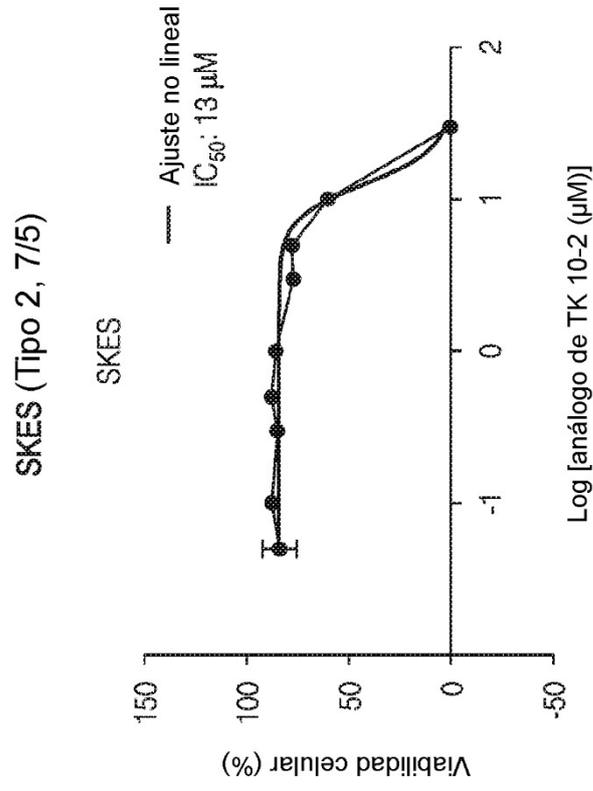


FIG. 35B

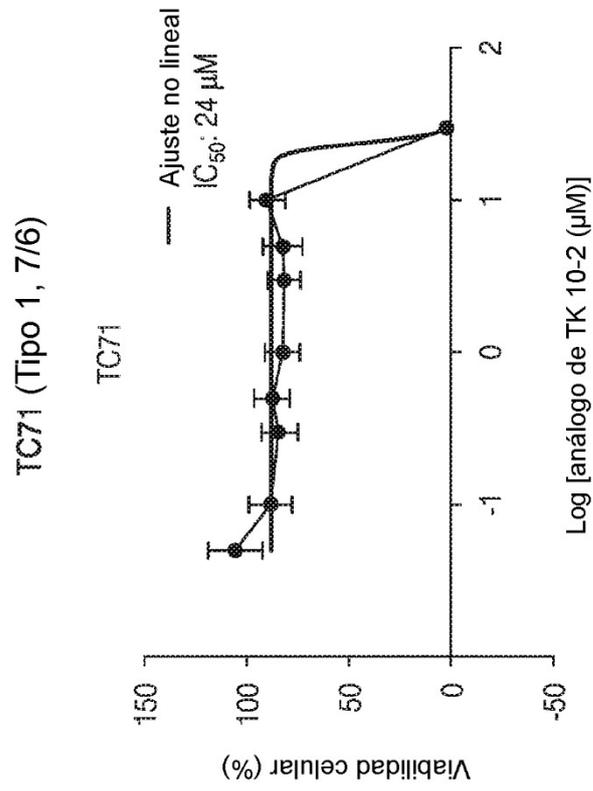


FIG. 35A

A4573 (Tipo 3, 10/6)

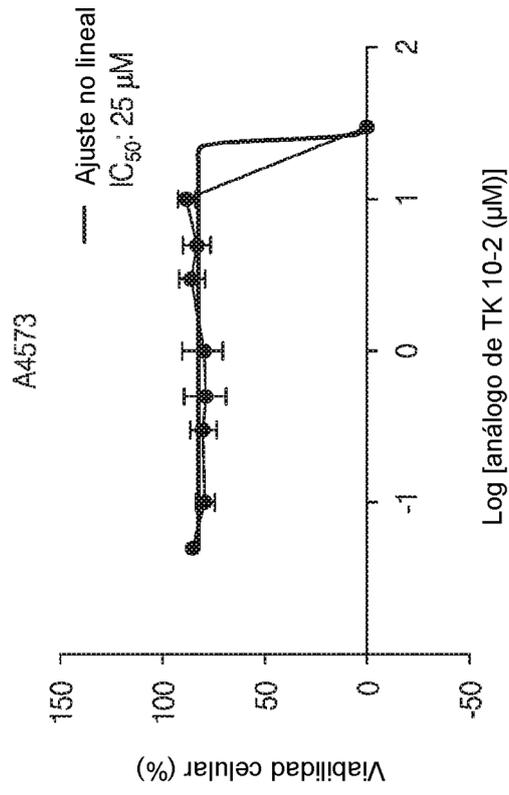


FIG. 35C

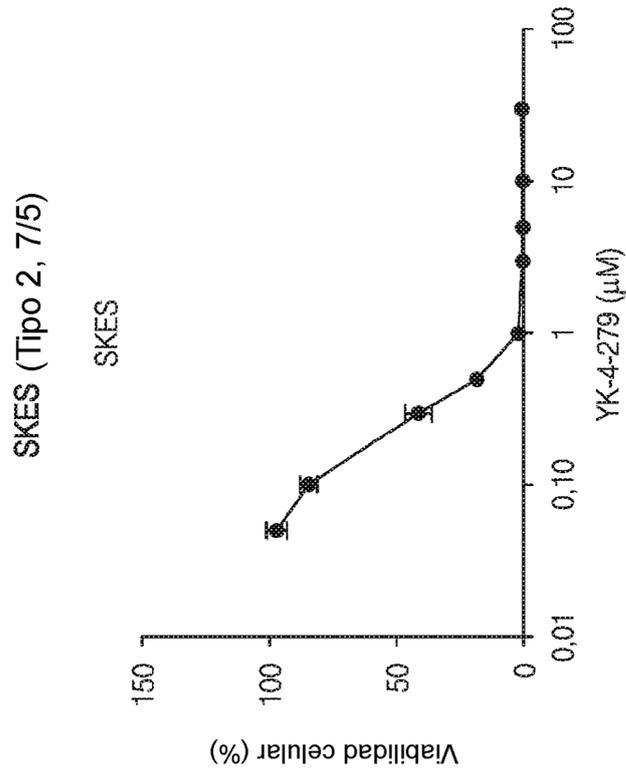


FIG. 36B

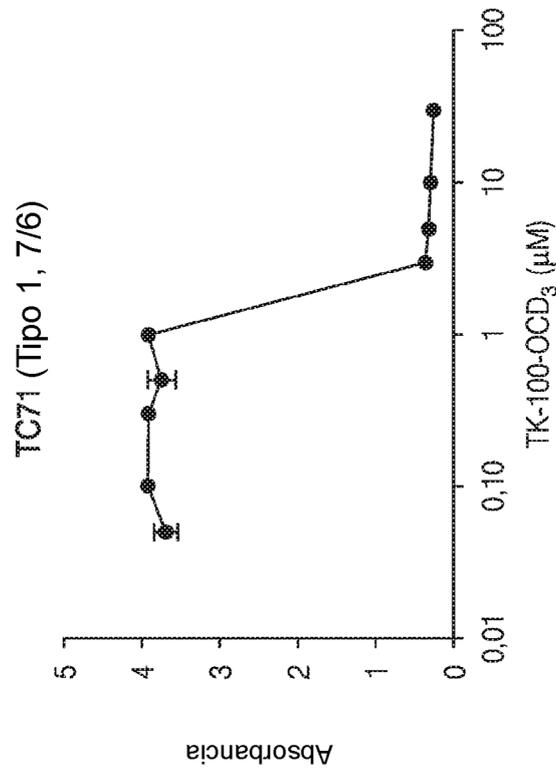


FIG. 36A

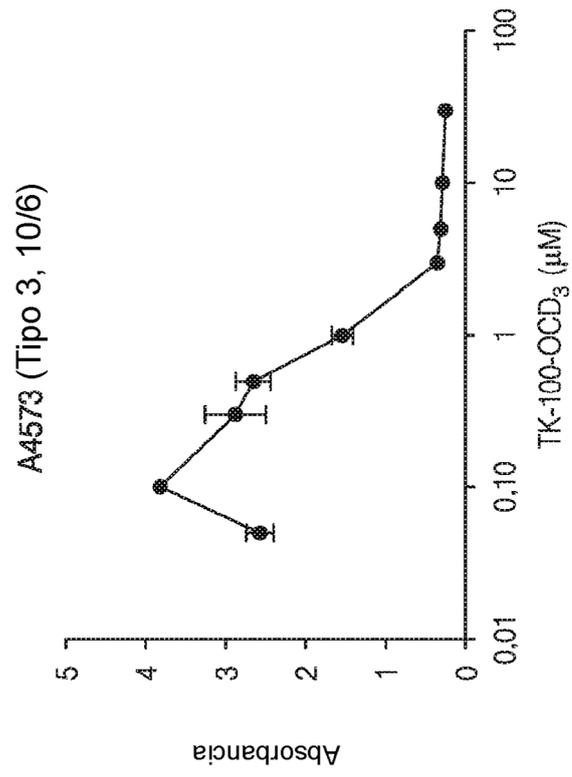


FIG. 36C

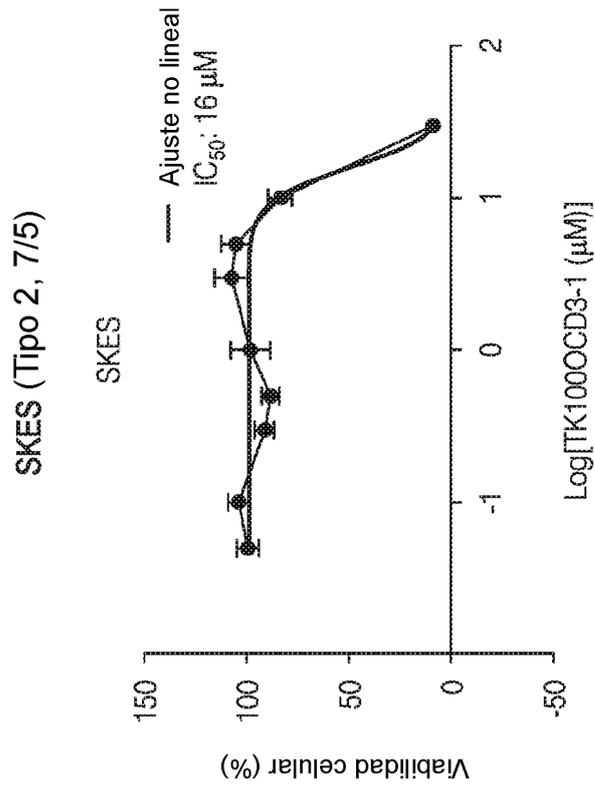


FIG. 37A

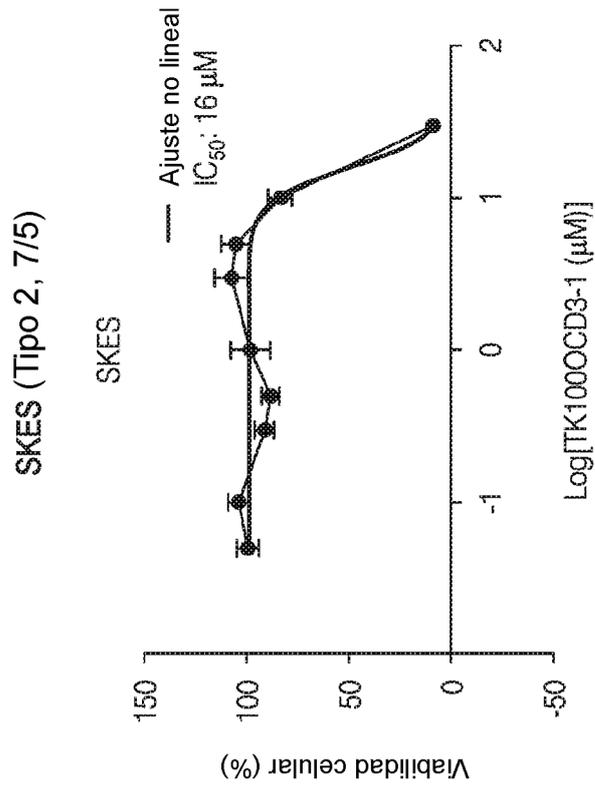


FIG. 37B

A4573 (Tipo 3, 10/6)

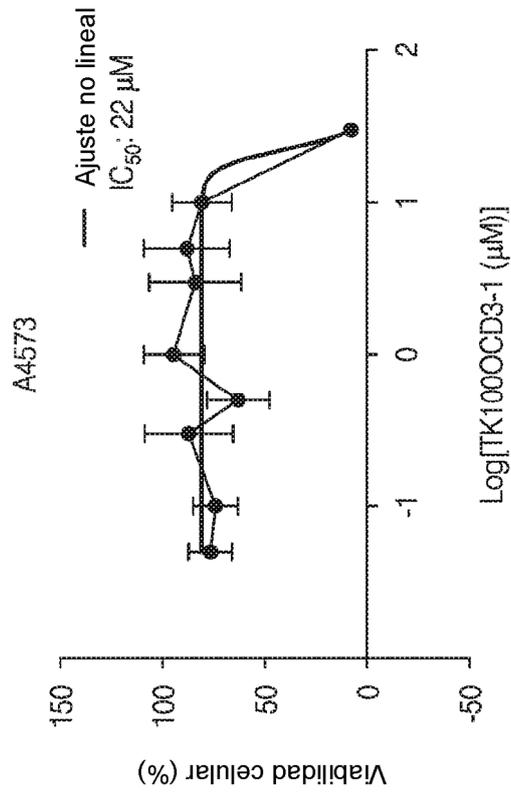


FIG. 37C

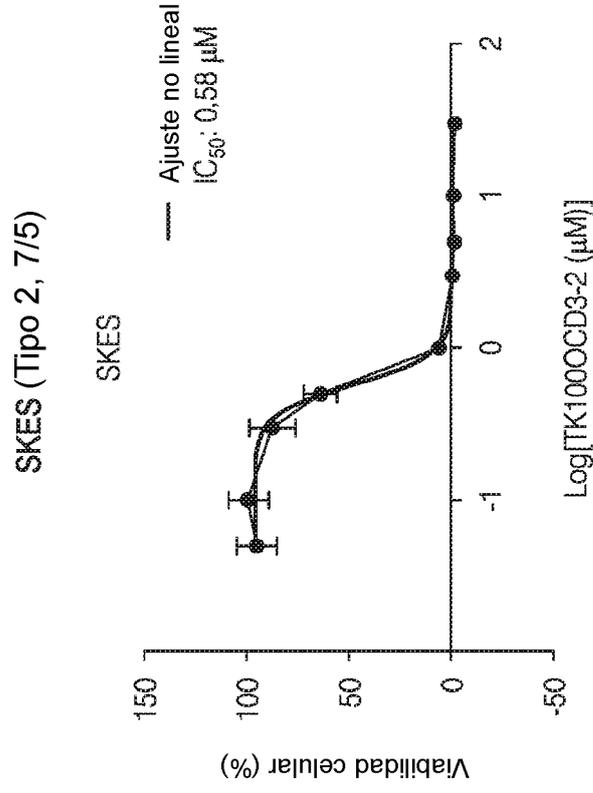


FIG. 38A

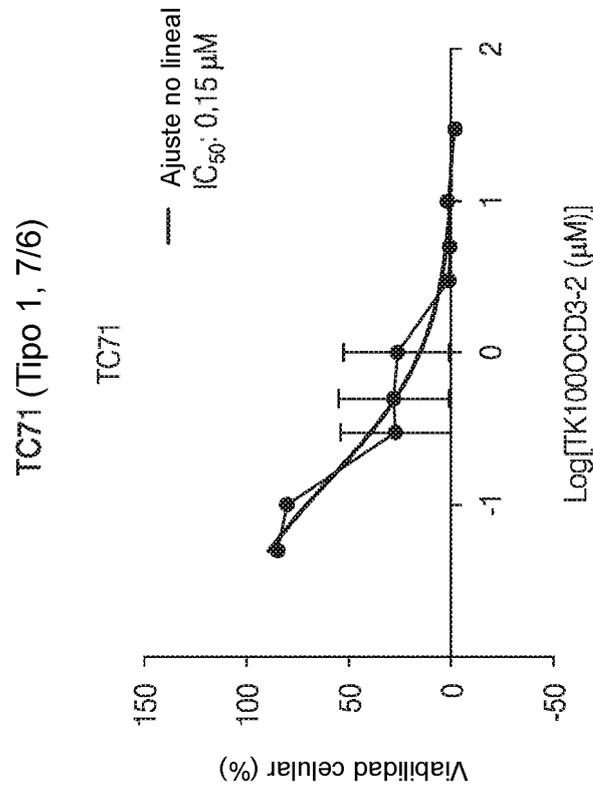


FIG. 38B

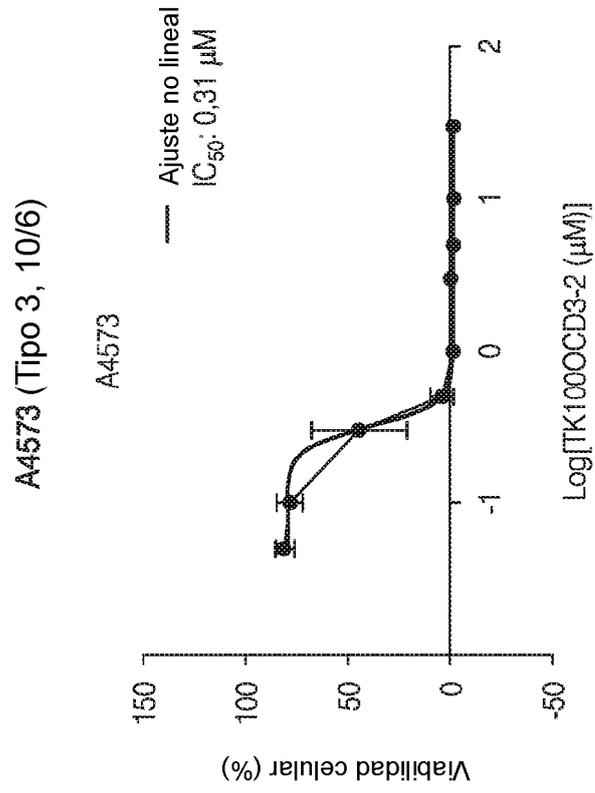


FIG. 38C

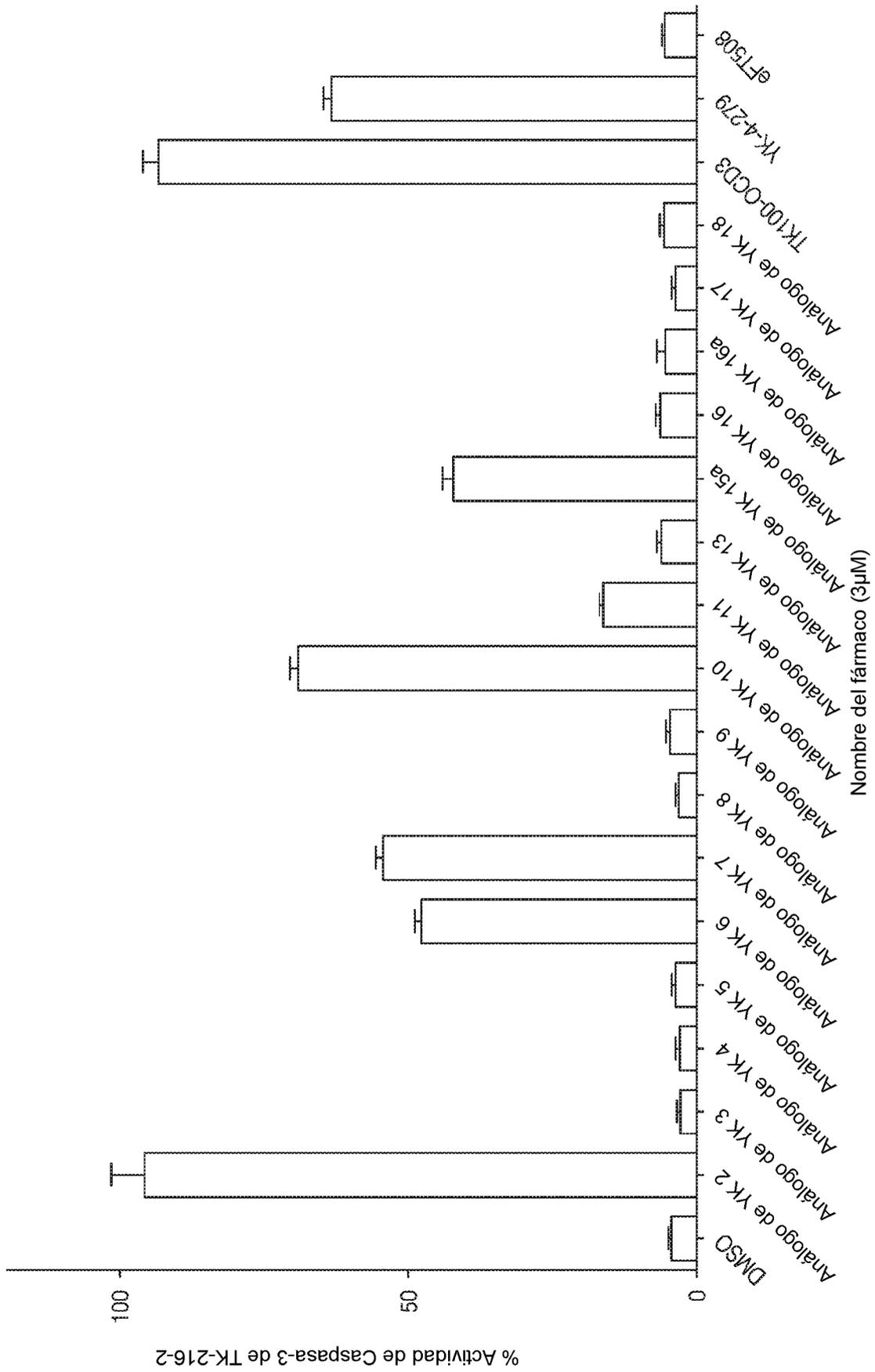


FIG. 39

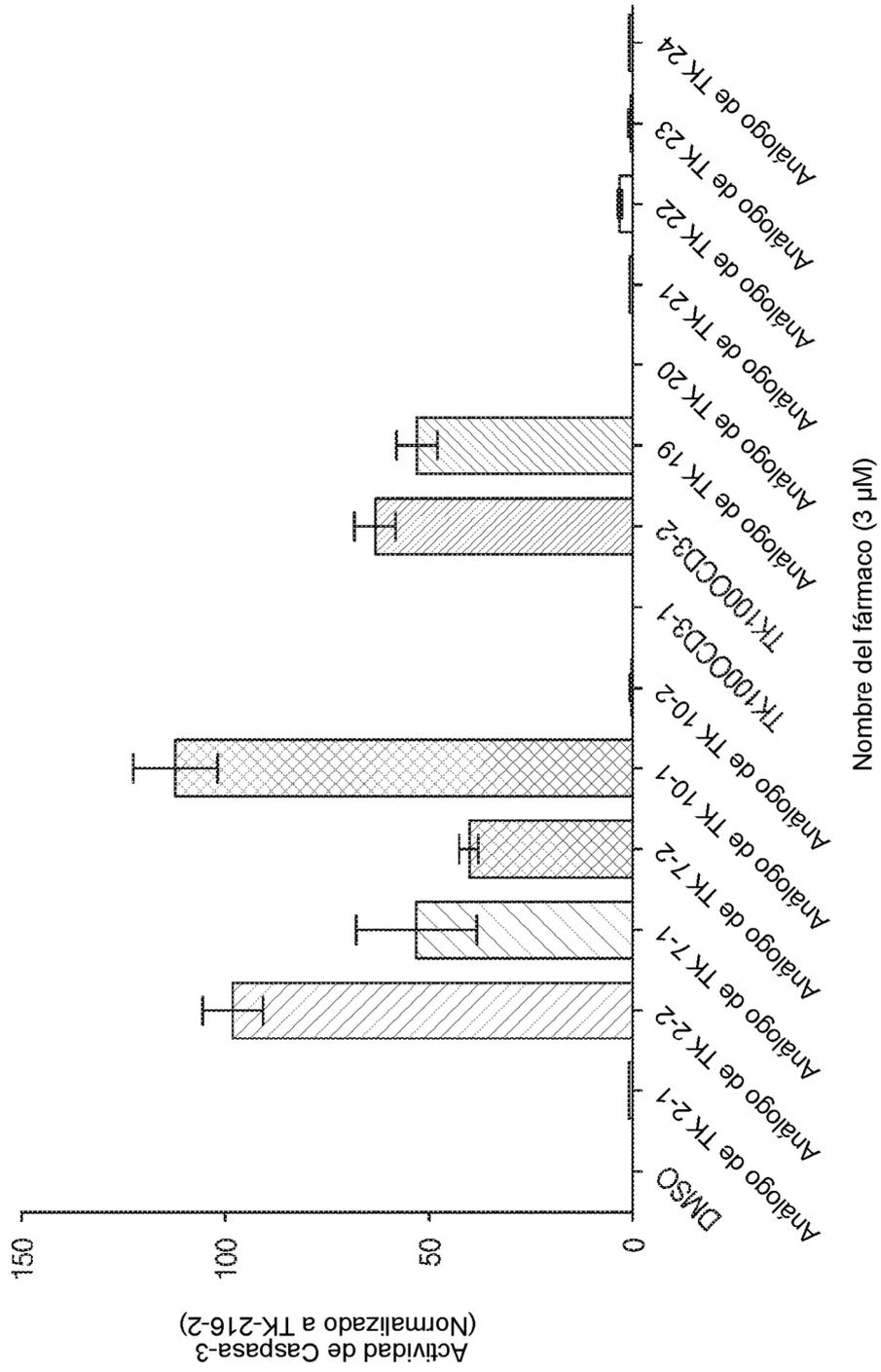


FIG. 40

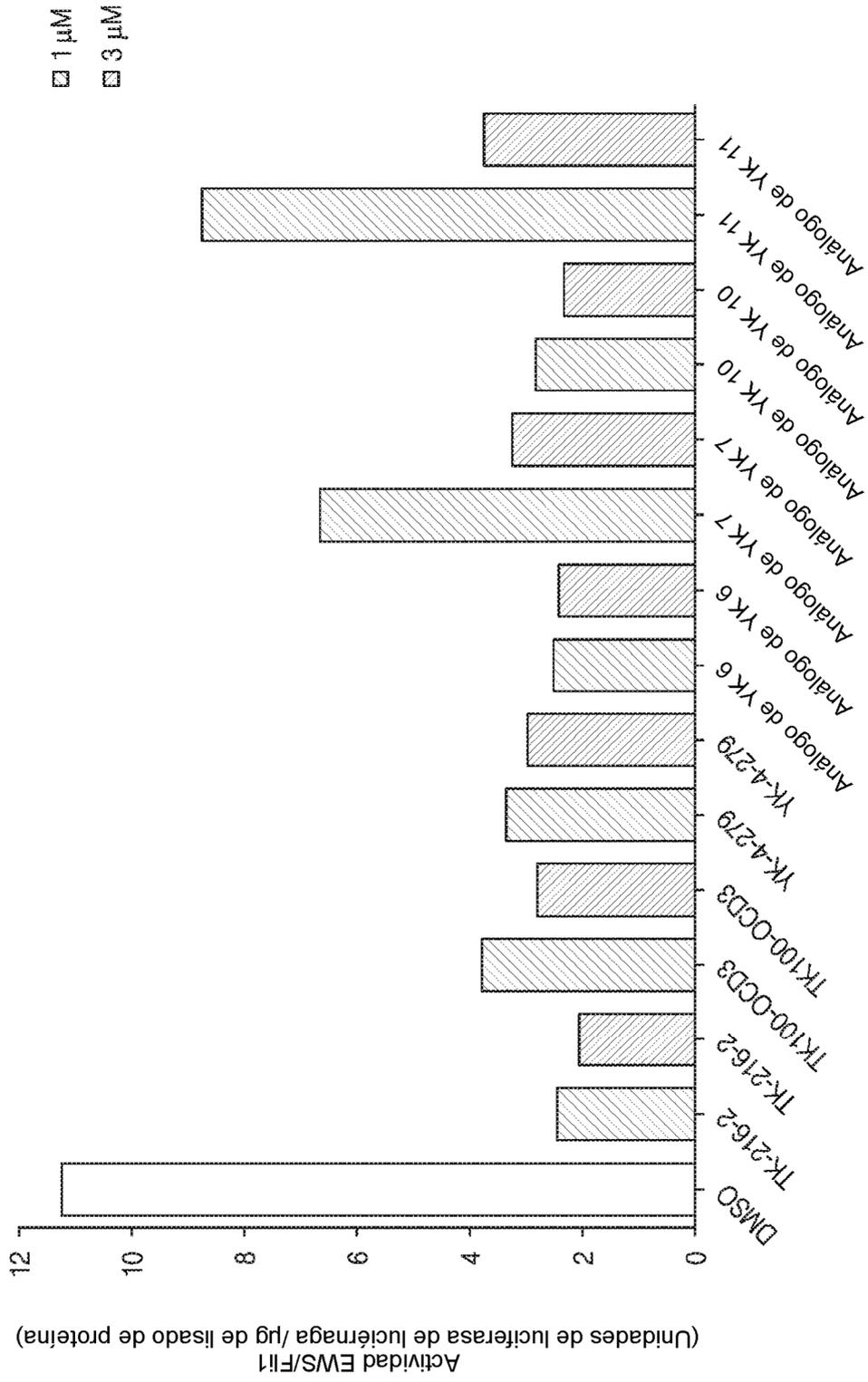


FIG. 41