

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 689 665**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/122	(2006.01)	A61K 31/5375	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)	A61K 31/573	(2006.01)
A61K 31/16	(2006.01)	A61K 31/704	(2006.01)
A61K 31/164	(2006.01)	A61P 35/02	(2006.01)
A61K 31/201	(2006.01)		
A61K 31/381	(2006.01)		
A61K 31/45	(2006.01)		
A61K 31/475	(2006.01)		
A61K 31/495	(2006.01)		
A61K 31/519	(2006.01)		

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2013 PCT/US2013/030748**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **19.09.2013 WO13138430**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2013 E 13761860 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2018 EP 2825162**

(54) Título: **Compuestos y métodos para tratar la leucemia**

(30) Prioridad:

14.03.2012 US 201261610722 P

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

15.11.2018

(73) Titular/es:

**INDIANA UNIVERSITY RESEARCH AND TECHNOLOGY CORPORATION (100.0%)
518 Indiana Avenue
Indianapolis, IN 46202, US**

(72) Inventor/es:

**KELLEY, MARK R.;
FISHEL, MELISSA L. y
CARDOSO, ANGELO A.**

(74) Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 689 665 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

Compuestos y métodos para tratar la leucemia

5 Campo técnico

La invención descrita en la presente descripción se refiere a compuestos para usar en el tratamiento de la leucemia. La invención descrita en la presente descripción, además, se refiere a compuestos para usar en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (ALL) en sus diversas formas.

10

Antecedentes y resumen de la invención

15

La leucemia linfoblástica aguda (ALL) es el cáncer pediátrico más frecuente, y la ALL de células T representa aproximadamente el 15 % de todos los casos. La ALL de células T es un trastorno linfoproliferativo caracterizado por la expansión no regulada de las células T transformadas. Independientemente de los éxitos en el tratamiento, la leucemia recidivante, la enfermedad refractaria, la inducción de fracaso, y la leucemia infantil representan desafíos significativos en la ALL pediátrica y en la ALL de células T pediátrica, así como también en la enfermedad del adulto, y esas enfermedades permanecen extremadamente difíciles de tratar. En la ALL de células T (T-ALL) en particular, la enfermedad recidivante y la respuesta deficiente a las terapias convencionales se asocian con un mal pronóstico. Por lo tanto, es necesario el desarrollo de terapias novedosas, más efectivas, para la ALL recidivante.

20

Se han realizado intentos previos para desarrollar estrategias que pueden interrumpir o eliminar de manera exitosa los efectores moleculares críticos en la leucemia recidivante, la leucemia de células T refractaria, y el progreso en la caracterización molecular de la ALL de células T aumentó las expectativas del desarrollo de terapias dirigidas más selectivas y eficientes. Se ha descrito el uso de E3330, que inhibe la función redox de Apel/Ref-1, para el tratamiento de la leucemia (documento US 2010/285008). Además, se ha descrito que E3330, proporciona una estrategia potencial para minimizar el riesgo del síndrome de diferenciación por medio de limitar la expansión de las células leucémicas y de acelerar la diferenciación terminal. Además, se ha descrito que el tratamiento con la combinación de ácido retinoico y E3330 resulta en una hipersensibilidad intensa de las células de leucemia mieloide a la diferenciación inducida por RA y a la apoptosis (Fishel y otros, 2010).

30

Sin embargo, independientemente de tales progresos, las intervenciones dirigidas a los controladores oncogénicos claves, tal como la señalización mediada por Notch, o los efectores moleculares únicos, demostraron una eficacia limitada. Permanece el desafío para identificar los principales reguladores moleculares que controlan la actividad de múltiples vías de señalización complementaria, no recurrente, en las células leucémicas, que integran las señales oncogénicas y los estímulos microambientales.

35

Una alternativa al uso de múltiples fármacos para interrumpir diversas vías moleculares es dirigirse a una molécula central como diana, cuya función regula diversas cascadas de señalización, tal como la actividad de diversos factores de transcripción (TF) implicados mediante señales aguas arriba (eventos oncogénicos, citocinas). Los compuestos, composiciones, y métodos descritos en la presente descripción se dirigen a múltiples vías de señalización que intervienen o regulan funciones claves en la resistencia a fármacos y en el mantenimiento de las células tumorales, particularmente en la enfermedad avanzada y en el cáncer recurrente. En la presente descripción se descubrió que la inhibición selectiva de la función redox de Ref-1 es útil en el tratamiento de la leucemia, que incluye la ALL en sus diversas formas. Hasta ahora se desconocía el papel de Ref-1 en la leucemia resistente a fármacos y en la ALL recidivante. En la presente descripción se descubrió que las células leucémicas, que incluyen las células de T-ALL, de leucemia humana, expresan Ref-1. Sin limitarse por la teoría, en la presente descripción se cree que la ALL es medicable mediante la inhibición selectiva de la función redox de Ref-1. En la presente descripción se describen compuestos y métodos para inhibir la función redox de Ref-1. Sin limitarse por la teoría, en la presente descripción se cree que la ALL es medicable al interferir con la señalización de STAT3. En la presente descripción se describen métodos para interferir directamente con la señalización de STAT3, e interferir indirectamente con la señalización de STAT3.

40

45

50

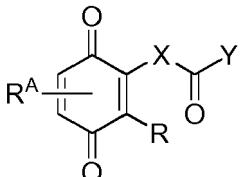
55

60

65

En una modalidad, la composición comprende, además, al menos un agente quimioterapéutico antileucémico adicional seleccionado del grupo que consiste en dexametasona, vincristina, doxorrubicina y metotrexato.

- 5 En la presente descripción se describe un método para tratar la leucemia en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar una cantidad con eficacia de al menos un inhibidor de la función redox de Ref-1 de la fórmula



o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde R, R^A, X e Y se definen más abajo.

Además, en la presente descripción se describen diversos géneros y subgéneros de cada uno de R, R^A, X e Y. Debe entenderse que, todas las combinaciones posibles de los diversos géneros y subgéneros de cada uno de R, R^A, X e Y descritos en la presente descripción representan ejemplos ilustrativos adicionales. Debe entenderse, además, que cada uno de esos ejemplos ilustrativos adicionales de compuestos puede usarse en cualquiera de las composiciones, métodos y/o usos descritos en la presente descripción.

25 En la presente descripción se describen, además, las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos. Las composiciones incluyen una cantidad con eficacia terapéutica del uno o más compuestos para tratar un paciente con una leucemia como se describe en la presente descripción. Debe entenderse que, las composiciones pueden incluir otros componentes y/o ingredientes, que incluyen, pero no se limitan a, otros compuestos terapéuticamente activos y/o uno o más portadores, diluyentes, excipientes y similares. En la presente descripción, además, se describen los métodos para usar los compuestos y las composiciones farmacéuticas para tratar pacientes con una leucemia como se 30 describe en la presente descripción. Los métodos incluyen la etapa de administrar uno o más de los compuestos y/o composiciones descritos en la presente descripción a un paciente con una leucemia, como se describe en la presente descripción. Los métodos incluyen administrar una cantidad con eficacia terapéutica, del uno o más compuestos y/o composiciones descritos en la presente descripción, para tratar pacientes con una leucemia como se describe en la 35 presente descripción. En la presente descripción se describen, además, los usos de los compuestos y composiciones en la fabricación de un medicamento para tratar pacientes con una leucemia como se describe en la presente descripción. Los medicamentos incluyen una cantidad con eficacia terapéutica del uno o más compuestos y/o composiciones para tratar a un paciente con una leucemia como se describe en la presente descripción.

40 En la presente descripción, se aprecia que los compuestos descritos en la presente descripción pueden usarse solos o en combinación con otros compuestos útiles para tratar una leucemia como se describe en la presente descripción, que incluyen aquellos compuestos que pueden ser terapéuticamente efectivos por los mismos o diferentes modos de acción. Además, en la presente descripción se aprecia que los compuestos descritos en la presente descripción pueden usarse en combinación con otros compuestos que se administran para tratar otros síntomas de una leucemia como se describe en la presente descripción.

45 Breve descripción de las figuras

La Figura 1 muestra la viabilidad dosis dependiente de las células TAIL7, derivadas de un paciente de ALL recidivante, tratadas con E3330.

50 La Figura 2A muestra la eficacia de E3330 contra células TAIL7 resistentes a dexametasona (barras abiertas), y células TAIL7 (barras sólidas), como una función de la concentración (μ M). La Figura 2B muestra la eficacia de los Ejemplos 5a, 5c, y 5e contra células TAIL7 resistentes a dexametasona (barras abiertas), y células TAIL7 (barras sólidas), como una función de la concentración (μ M).

55 La Figura 3A muestra la eficacia de E3330 contra células primarias de T-ALL de tres pacientes P₃, P_R, y P_B, como una función de la concentración (μ M). La Figura 2B muestra la eficacia de los Ejemplos 5a, 5c, y 5e contra células primarias de T-ALL de tres pacientes P₃, P_R, y P_B, como una función de la concentración (μ M).

La Figura 4 muestra el bloqueo de Ref-1 por E3330 en células de T-ALL. E3330 induce la apoptosis de células de leucemia, como se determinó en un ensayo convencional de Anexina V/PI, durante un período de cinco días (d1-d5), donde C=control vehículo, E1=E3330 25 μ M, y E2=E3330 40 μ M.

60 La Figura 5 muestra la potencia de E3330 (●), y los Ejemplos 5a (◆), 5c (■), y 5e (▼) para bloquear la transactivación de NF κ B.

La Figura 6 muestra la eficacia de E3330 contra las células leucémicas recolectadas a partir de médula ósea (BM), timo (T) y bazo (S) de ratones con T-ALL terminal inducida por Notch (ICN).

65 La Figura 7A muestra la eficacia de E3330 contra las líneas celulares de T-ALL resistente Jurkat, SupT1, MOLT4, y HPB-ALL obtenidas de pacientes de T-ALL recidivante, como una función de la concentración (μ M). La Figura 7B muestra la

eficacia de los Ejemplos 5a, 5c, y 5e contra las líneas celulares de T-ALL resistente Jurkat, SupT1, MOLT4, y HPB-ALL obtenidas de pacientes de T-ALL recidivante, como una función de la concentración (μM).

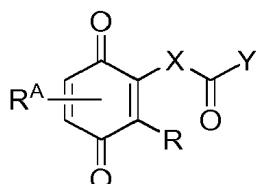
La Figura 8A muestra la potenciación de doxorrubicina con una dosis fija ($20 \mu\text{M}$) de E3330 (E), con respecto al vehículo.

La Figura 8B muestra la potenciación de STATTIC con una dosis fija ($20 \mu\text{M}$) de E3330 (E), con respecto al vehículo.

5 La Figura 9A muestra la eficacia de E3330 y del Ejemplo 5c con respecto al control vehículo en un modelo de xenoinjerto de leucemia, que se determina por la presencia de células blásticas de T-ALL humanas (huCD45+) en la sangre periférica (PB). La Figura 9B muestra la eficacia de E3330 y del Ejemplo 5c con respecto al control vehículo en un modelo de xenoinjerto de leucemia, que se determina por la presencia de células blásticas de T-ALL humana (huCD45+) en la médula ósea (BM).

10 Descripción detallada

En la presente descripción se describe un método para tratar la leucemia en un paciente que lo necesita, que comprende la etapa de administrar una cantidad con eficacia de al menos un inhibidor de la función redox de Ref-1 de la fórmula



20 25 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{A} representa dos sustituyentes cada uno seleccionado a partir de hidrógeno y alcoxilo, donde R^{A} no son ambos hidrógeno; o

30 R^{A} representa un anillo de arilo fusionado que está opcionalmente sustituido;

R es hidrógeno o halo, o alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o ciclocetralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

X es alqueno, alquenileno o alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; e

Y forma un ácido carboxílico, éster o amida.

35 Adecuadamente, cada R^{A} es alcoxilo. Adecuadamente, cada R^{A} es metoxilo.

Adecuadamente, R^{A} representa un grupo benzo opcionalmente sustituido. Adecuadamente, R^{A} representa un grupo benzo.

Adecuadamente, R es alquilo o heteroalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. Adecuadamente, R es alquilo opcionalmente sustituido. Adecuadamente, R es alquilo.

40 Adecuadamente, R es alcoxilo. Adecuadamente, R es metoxilo.

Adecuadamente, R es alquilitio.

Adecuadamente, X es alqueno opcionalmente sustituido.

Adecuadamente, X es un alqueno epoxi.

Adecuadamente, X es alquenileno opcionalmente sustituido.

45 Adecuadamente, X es alquenileno sustituido con alquilo. Adecuadamente, X es 2-alquiletienileno.

Adecuadamente, Y es OH.

Adecuadamente, Y forma un éster.

Adecuadamente, Y forma una amida.

50 Adecuadamente, Y es $\text{N}(\text{R}^1)^2$ donde cada R^1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, y ciclocetralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o ambos R^1 se toman juntos con el nitrógeno unido para formar un heterociclo opcionalmente sustituido. Adecuadamente, al menos un R^1 es hidroxialquilo. Adecuadamente, al menos un R^1 es polihidroxialquilo. Adecuadamente, cada R^1 es alquilo opcionalmente sustituido. Adecuadamente, cada R^1 es alquilo. Adecuadamente, ambos R^1 se toman juntos con el nitrógeno unido para formar un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado a partir del grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina.

55 Adecuadamente, Y es NR^2OR^2 , donde cada R^2 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo heteroalquilo, cicloalquilo, y ciclocetralquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y un grupo profármaco, o ambos R^2 se toman juntos con el nitrógeno y el oxígeno unidos para formar un heterociclo opcionalmente sustituido. Adecuadamente, al menos un R^2 es hidrógeno. Adecuadamente, al menos un R^2 es alquilo opcionalmente sustituido. Adecuadamente, al menos un R^2 es alquilo. Adecuadamente, ambos R^2 se toman juntos con el nitrógeno y el oxígeno unidos para formar un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado a partir del grupo que consiste en oxazolidina, oxazina, y oxazapina.

Adecuadamente, al menos un inhibidor de la función redox de Ref-1 es E3330 (conocido, además, como APX3330).

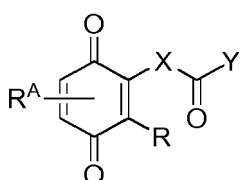
Adecuadamente, al menos un inhibidor de la función redox de Ref-1 es diferente de E3330.

En la presente descripción se describe el método que comprende, además, administrar un agente quimioterapéutico antileucémico o un inhibidor de enzimas antileucémico.

5 En una modalidad de cualquiera de las anteriores, la leucemia es leucemia linfoblástica aguda (ALL). En otra modalidad de cualquiera de las anteriores, la leucemia es ALL pediátrica (infantil). En otra modalidad de cualquiera de las anteriores, la leucemia es ALL infantil. En otra modalidad de cualquiera de las anteriores, la leucemia es ALL de células T (T-ALL). En otra modalidad de cualquiera de las anteriores, la leucemia es ALL recidivante. En otra modalidad de cualquiera de las anteriores, la leucemia es ALL refractaria. En otra modalidad de cualquiera de las anteriores, la leucemia es ALL resistente a fármacos. En una modalidad adicional, la leucemia es ALL resistente a glucocorticoides.

10 Diversos ejemplos ilustrativos de los métodos descritos en la presente descripción se describen mediante las siguientes cláusulas enumeradas:

15 1. Un método para tratar la leucemia en un paciente, el método comprende la etapa de administrar una cantidad con eficacia de al menos un compuesto de la fórmula



25 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{A} representa dos sustituyentes cada uno seleccionado a partir de hidrógeno y alcoxilo, donde R^{A} no son ambos hidrógeno; o

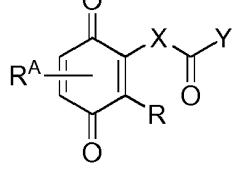
30 R^{A} representa un anillo de arilo fusionado que está opcionalmente sustituido;

R es hidrógeno o halo, o alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o ciclheteroalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

X es alquíleno, alquenileno o alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; e

Y forma un ácido carboxílico, éster o amida.

35 2. El uso de uno o más compuestos en la fabricación de un medicamento para tratar la leucemia, en donde al menos un compuesto es de la fórmula



45 o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^{A} representa dos sustituyentes cada uno seleccionado a partir de hidrógeno y alcoxilo, donde R^{A} no son ambos hidrógeno; o

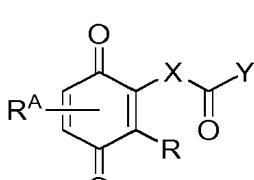
50 R^{A} representa un anillo de arilo fusionado que está opcionalmente sustituido;

R es hidrógeno o halo, o alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o ciclheteroalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;

X es alquíleno, alquenileno o alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; e

Y forma un ácido carboxílico, éster o amida.

55 3. Una composición para tratar la leucemia, la composición comprende al menos un compuesto de la fórmula



65

o una sal farmacéuticamente aceptable de este, en donde:

R^A representa dos sustituyentes cada uno seleccionado a partir de hidrógeno y alcoxilo, donde R^A no son ambos hidrógeno; o

- 5 R^A representa un anillo de arilo fusionado que está opcionalmente sustituido;
 R es hidrógeno o halo, o alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo o cicloheteroalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido;
 X es alquíleno, alquenileno o alquinileno, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido; e
 Y forma un ácido carboxílico, éster o amida.

10 4. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-3, en donde la composición comprende, además, uno o más portadores, diluyentes o excipientes, o una combinación de estos.

15 5. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-4, en donde el compuesto es un inhibidor selectivo de la función redox de Ref-1.

6. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde cada R^A es alcoxilo.

7. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde cada R^A es metoxilo.

20 8. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde R^A representa un grupo benzo opcionalmente sustituido.

25 9. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-5, en donde R^A representa un grupo benzo.

10. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-9 en donde R es alquilo o heteroalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

30 11. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-9 en donde R es alquilo opcionalmente sustituido.

12. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-9 en donde R es alquilo.

13. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-9 en donde R es alcoxilo.

35 14. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-9 en donde R es metoxilo.

15. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-9 en donde R es alquilitio.

40 16. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-15 en donde X es alquíleno opcionalmente sustituido.

17. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-15 en donde X es alquíleno epoxi.

45 18. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-15 en donde X es alquenileno opcionalmente sustituido.

19. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-15 en donde X es alquenileno sustituido con alquilo.

20. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-15 en donde X es 2-alquiletienileno.

50 21. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-20 en donde Y es OH.

22. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-20 en donde Y forma un éster.

23. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-20 en donde Y forma una amida.

55 24. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-20 en donde Y es $N(R^1)_2$ donde cada R^1 se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, heteroalquilo, cicloalquilo, y cicloheteroalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, o ambos R^1 se toman juntos con el nitrógeno unido para formar un heterociclo opcionalmente sustituido.

60 25. El método, uso o composición de la cláusula 24 en donde al menos un R^1 es hidroxialquilo.

26. El método, uso o composición de la cláusula 24 en donde al menos un R^1 es polihidroxialquilo.

65 27. El método, uso o composición de la cláusula 24 en donde cada R^1 es alquilo opcionalmente sustituido.

28. El método, uso o composición de la cláusula 24 en donde cada R¹ es alquilo.
29. El método, uso o composición de la cláusula 24 en donde ambos R¹ se toman juntos con el nitrógeno unido para formar un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado a partir del grupo que consiste en pirrolidina, piperidina, piperazina, y morfolina.
- 5 30. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-20 en donde Y es NR²OR², donde cada R² se selecciona independientemente a partir del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo heteroalquilo, cicloalquilo, y cicloheteroalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, y un grupo profármaco, o ambos R² se toman juntos con el nitrógeno y el oxígeno unidos para formar un heterociclo opcionalmente sustituido.
- 10 31. El método, uso o composición de la cláusula 30 en donde al menos un R² es hidrógeno.
32. El método, uso o composición de la cláusula 30 en donde al menos un R² es alquilo opcionalmente sustituido.
- 15 33. El método, uso o composición de la cláusula 30 en donde al menos un R² es alquilo.
34. El método, uso o composición de la cláusula 30 en donde ambos R² se toman juntos con el nitrógeno y el oxígeno unidos para formar un heterociclo opcionalmente sustituido seleccionado a partir del grupo que consiste en oxazolidina, oxazina, y oxazapina.
- 20 35. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-34 en donde al menos un compuesto es E3330.
36. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas 1-34 en donde al menos un compuesto es diferente de E3330.
- 25 37. El método de cualquiera de las cláusulas anteriores que comprende, además, administrar uno o más agentes quimioterapéuticos antileucémicos o uno o más inhibidores de enzimas antileucémicos, o una combinación de estos.
38. El uso de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde el medicamento comprende, además, uno o más agentes quimioterapéuticos antileucémicos o uno o más inhibidores de enzimas antileucémicos, o una combinación de estos.
- 30 39. La composición de cualquiera de las cláusulas anteriores comprende, además, uno o más agentes quimioterapéuticos antileucémicos o uno o más inhibidores de enzimas antileucémicos, o una combinación de estos.
- 40 40. El método, uso o composición de cualquiera de las cláusulas anteriores en donde la leucemia es leucemia linfoblástica aguda (ALL).
41. El método, uso o composición de la cláusula 40 en donde la leucemia es ALL pediátrica.
42. El método, uso o composición de la cláusula 40 en donde la leucemia es ALL infantil.
43. El método, uso o composición de la cláusula 40 en donde la leucemia es ALL de células T (T-ALL).
44. El método, uso o composición de la cláusula 40 en donde la leucemia es ALL recidivante.
45. El método, uso o composición de la cláusula 40 en donde la leucemia es ALL refractaria.
46. El método, uso o composición de la cláusula 40 en donde la leucemia es ALL resistente a fármacos.
- 50 47. El método, uso o composición de la cláusula 40 en donde la leucemia es ALL resistente a glucocorticoides.

En cada uno de los ejemplos anteriores y siguientes, debe entenderse que, las fórmulas incluyen y representan no solo todas las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos, sino que incluyen, además, cualquier y todos los hidratos y/o solvatos de las fórmulas compuestas. Se aprecia que determinados grupos funcionales, tales como los grupos hidroxi, amino y similares forman complejos y/o compuestos de coordinación con el agua y/o diversos disolventes, en las diversas formas físicas de los compuestos. En consecuencia, debe entenderse que, las fórmulas anteriores incluyen y representan los diversos hidratos y/o solvatos. En cada uno de los ejemplos anteriores y siguientes, debe entenderse, además, que las fórmulas incluyen y representan cada isómero posible, tal como estereoisómeros e isómeros geométricos, tanto individualmente como en cualquier y todas las mezclas posibles. En cada uno de los ejemplos anteriores y siguientes, debe entenderse, además, que las fórmulas incluyen y representan cualquier y todas las formas cristalinas, formas parcialmente cristalinas, y formas no cristalinas y/o amorfas de los compuestos.

Debe entenderse que, cada uno de los ejemplos anteriores puede combinarse de manera químicamente relevante para generar subconjuntos de los ejemplos descritos en la presente descripción.

- Los compuestos descritos en la presente descripción contienen uno o más centros quirales, o pueden de cualquier otra manera ser capaces de existir como estereoisómeros múltiples. Debe entenderse que, en un ejemplo, el compuesto para usar de acuerdo con el primer aspecto no se limita a ningún requisito estereoquímico particular, y que los compuestos, y composiciones, métodos, usos y medicamentos que los incluyen pueden ser ópticamente puros, o pueden ser cualquiera de una variedad de mezclas estereoisoméricas, que incluyen mezclas racémicas y otras mezclas de enantiómeros, otras mezclas de diastereómeros y similares. Además, debe entenderse que, tales mezclas de estereoisómeros pueden incluir una única configuración estereoquímica en uno o más centros quirales, mientras que incluyen mezclas de configuraciones estereoquímicas en uno o más centros quirales diferentes.
- De manera similar, los compuestos descritos en la presente descripción pueden incluir centros geométricos, tales como dobles enlaces cis, trans, E y Z. Debe entenderse que, en otro ejemplo, el compuesto para usar de acuerdo con el primer aspecto no se limita a ningún requisito de isómero geométrico particular, y que los compuestos, y composiciones, métodos, usos y medicamentos que los incluyen pueden ser puros, o pueden ser cualquiera de una variedad de mezclas de isómeros geométricos. Debe entenderse, además, que tales mezclas de isómeros geométricos pueden incluir una única configuración en uno o más dobles enlaces, mientras que incluyen mezclas de geometría en uno o más dobles enlaces diferentes.
- Como se usa en la presente descripción, el término "alquilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada. Como se usa en la presente descripción, los términos "alquenilo" y "alquinilo" incluyen una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada, e incluyen al menos un doble enlace o triple enlace, respectivamente. Debe entenderse que, el alquinilo puede incluir, además, uno o más dobles enlaces. Debe entenderse, además, que en determinados ejemplos, el alquilo es ventajosamente de longitud limitada, que incluyen C₁-C₂₄, C₁-C₁₂, C₁-C₈, C₁-C₆, y C₁-C₄. Debe entenderse, además, que en determinados ejemplos, el alquenilo y/o el alquinilo cada uno pueden ser ventajosamente de longitud limitada, que incluyen C₂-C₂₄, C₂-C₁₂, C₂-C₈, C₂-C₆, y C₂-C₄. En la presente descripción se aprecia que los grupos alquilo, alquenilo y/o alquinilo más cortos pueden añadir menos lipofilicidad al compuesto y, en consecuencia, tendrán un comportamiento farmacocinético diferente. Los grupos alquilo ilustrativos son, pero no se limitan a, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, s-butilo, t-butilo, pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, neopentilo, hexilo, heptilo, octilo y similares.
- El alquieno representa un grupo alcanodiilo, tal como metileno, etileno o trimetileno. El alquenileno representa un grupo alquenodiilo en el que los enlaces no están sobre el mismo carbono, por ejemplo, etenileno (1,2-etenediilo). El alquinileno representa un grupo alquinediilo, por ejemplo, etinileno.
- Como se usa en la presente descripción, el término "cicloalquilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada, donde al menos una porción de la cadena es cíclica. Debe entenderse que, el cicloalquilalquilo es un subgrupo del cicloalquilo. Debe entenderse que, el cicloalquilo puede ser policíclico. Los cicloalquilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, 2-metilciclopropilo, ciclopentilet-2-il, adamantilo, y similares. Como se usa en la presente descripción, el término "cicloalquenilo" incluye una cadena de átomos de carbono, que está opcionalmente ramificada, e incluye al menos un doble enlace, donde al menos una porción de la cadena es cíclica. Debe entenderse que, el uno o más enlaces dobles pueden estar en la porción cíclica del cicloalquenilo y/o en la porción no cíclica del cicloalquenilo. Debe entenderse que, el cicloalquenilalquilo y el cicloalquilalquenilo son cada uno subgrupos del cicloalquenilo. Debe entenderse que, el cicloalquilo puede ser policíclico. Los cicloalquenilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ciclopentenilo, ciclohexileten-2-il, cicloheptenilpropenilo, y similares. Debe entenderse que, además, la cadena que forma el cicloalquilo y/o cicloalquenilo es ventajosamente de longitud limitada, que incluyen C₃-C₂₄, C₃-C₁₂, C₃-C₈, C₃-C₆, y C₅-C₆. En la presente descripción se aprecia que las cadenas más cortas de alquilo y/o alquenilo que forman cicloalquilo y/o cicloalquenilo, respectivamente, pueden añadir menos lipofilicidad al compuesto y, en consecuencia, tendrán un comportamiento farmacocinético diferente.
- Como se usa en la presente descripción, el término "heteroalquilo" incluye una cadena de átomos que incluye carbono y al menos un heteroátomo, y está opcionalmente ramificada. Los heteroátomos ilustrativos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En determinadas variaciones, los heteroátomos ilustrativos incluyen, además, fósforo y selenio. Como se usa en la presente descripción, el término "cycloheteroalquilo" que incluye heterociclo y heterociclo, incluye una cadena de átomos que incluye carbono y al menos un heteroátomo, tal como heteroalquilo, y está opcionalmente ramificada, donde al menos una porción de la cadena es cíclica. Los heteroátomos ilustrativos incluyen nitrógeno, oxígeno y azufre. En determinadas variaciones, los heteroátomos ilustrativos incluyen, además, fósforo y selenio. Los cycloheteroalquilos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, tetrahidrofurilo, pirrolidinilo, tetrahidropiranilo, piperidinilo, morfolinilo, piperazinilo, homopiperazinilo, quinuclidinilo y similares.
- Como se usa en la presente descripción, el término "arilo" incluye grupos carbocílicos aromáticos monocíclicos y policíclicos, cada uno de los cuales puede sustituirse opcionalmente. Los grupos carbocílicos aromáticos ilustrativos descritos en la presente descripción incluyen, pero no se limitan a, fenilo, naftilo y similares. Como se usa en la presente descripción, el término "heteroarilo" incluye grupos heterocílicos aromáticos, cada uno de los cuales puede estar opcionalmente sustituido. Los grupos heterocílicos aromáticos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, triazinilo, tetrazinilo, quinolinilo, quinazolinilo, tienilo, pirazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, triazolilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencisoxazolilo, bencisotiazolilo y similares.

- Como se usa en la presente descripción, el término "amino" incluye el grupo NH₂, alquilamino, y dialquilamino, donde los dos grupos alquilo en el dialquilamino pueden ser iguales o diferentes, es decir alquilalquilamino. Los grupos amino ilustrativos incluyen metilamino, etilamino, dimetilamino, metiletilamino y similares. Además, debe entenderse que, cuando el amino se modifica o se modifica por otro término, tal como aminoalquilo, o acilamino, las variaciones anteriores del término amino se incluyen en estos. Los aminoalquilos ilustrativos incluyen H₂N-alquilo, metilaminoalquilo, etilaminoalquilo, dimetilaminoalquilo, metiletilaminoalquilo, y similares. Los acilaminos ilustrativos incluyen acilmethylamino, acetylamino, y similares.
- Como se usa en la presente descripción, el término "amino y sus derivados" incluyen el amino como se describe en la presente descripción, y alquilamino, alquenilamino, alquinilamino, heteroalquilamino, heteroalquenilamino, heteroalquinilamino, cicloalquilamino, cicloalquenilamino, cicloheteroalquilamino, cicloheteroalquenilamino, arilamino, arilalquilamino, arilalquenilamino, arilalquinilamino, heteroarilamino, heteroarilalquilamino, heteroarilalquenilamino, heteroarilalquinilamino, acilamino y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. El término "derivado de amino" incluye, además, urea, carbamato y similares.
- Como se usa en la presente descripción, el término "hidroxilo y sus derivados" incluyen OH, y alquiloglio, alqueniloglio, alquiniloglio, heteroalquiloglio, heteroalqueniloglio, heteroalquiniloglio, cicloalquiloglio, cicloalqueniloglio, cicloheteroalquiloglio, cicloheteroalqueniloglio, ariloglio, arilalquiloglio, arilalqueniloglio, arilalquiniloglio, heteroariloglio, heteroarilalqueniloglio, heteroarilalquiniloglio, heteroarilalquinilamino, aciloxilo, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. El término "derivado de hidroxilo" incluye, además, carbamato y similares.
- Como se usa en la presente descripción, el término "tio y sus derivados" incluyen SH, y alquiltio, alqueniltio, alquiniltio, heteroalquiltio, heteroalqueniltio, heteroalquiniltio, cicloalquiltio, cicloalqueniltio, cicloheteroalquiltio, cicloheteroalqueniltio, ariltio, arilalquiltio, arilalqueniltio, arilalquiniltio, heteroariltio, heteroarilalquiltio, heteroarilalqueniltio, heteroarilalquiniltio, aciltio, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido. El término "derivado de tio" incluye, además, tiocarbamato y similares.
- Como se usa en la presente descripción, el término "acilo" incluye formilo, y alquilcarbonilo, alquenilcarbonilo, alquinilcarbonilo, alquinilcarbonilo, heteroalquilcarbonilo, heteroalquenilcarbonilo, heteroalquinilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, cicloalquenilcarbonilo, cicloheteroalquilcarbonilo, cicloheteroalquenilcarbonilo, arilcarbonilo, arilalquilcarbonilo, arilalquenilcarbonilo, arilalquinilcarbonilo, heteroarilcarbonilo, heteroarilalquilcarbonilo, heteroarilalquenilcarbonilo, heteroarilalquinilcarbonilo, acilcarbonilo, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- Como se usa en la presente descripción, el término "carbonilo y sus derivados" incluye los grupos C(O), C(S), C(NH) y sus derivados amino sustituidos.
- Como se usa en la presente descripción, el término "ácido carboxílico y sus derivados" incluyen el grupo CO₂H y sus sales, y sus ésteres y amidas, y CN.
- Como se usa en la presente descripción, el término "ácido sulfínico o un derivado de este" incluyen SO₂H y sus sales, y sus ésteres y amidas.
- Como se usa en la presente descripción, el término "ácido sulfónico o un derivado de este" incluyen SO₃H y sus sales, y sus ésteres y amidas.
- Como se usa en la presente descripción, el término "sulfonilo" incluye alquilsulfonilo, alquenilsulfonilo, alquinilsulfonilo, heteroalquilsulfonilo, heteroalquenilsulfonilo, heteroalquinilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, cicloalquenilsulfonilo, cicloheteroalquilsulfonilo, cicloheteroalquenilsulfonilo, arilsulfonilo, arilalquilsulfonilo, arilalquenilsulfonilo, arilalquinilsulfonilo, heteroarilsulfonilo, heteroarilalquilsulfonilo, heteroarilalquenilsulfonilo, heteroarilalquinilsulfonilo, acilsulfonilo, y similares cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- Como se usa en la presente descripción, el término "ácido fosfínico o un derivado de este" incluyen P(R)O₂H y sus sales, y sus ésteres y amidas, donde R es alquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, heteroalquilo, heteroalquenilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquenilo, arilo, heteroarilo, arilalquilo, o heteroarilalquilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.
- Como se usa en la presente descripción, el término "ácido fosfónico o un derivado de este" incluyen PO₃H₂ y sus sales, y sus ésteres y amidas.
- Como se usa en la presente descripción, el término "hidroxilamino y sus derivados" incluyen NHOH, y alquiloglioNH, alqueniloglioNH, alquiniloglioNH, heteroalquiloglioNH, heteroalqueniloglioNH, heteroalquiniloglioNH, cicloalquiloglioNH, cicloalqueniloglioNH, cicloheteroalquiloglioNH, cicloheteroalqueniloglioNH, ariloglioNH, arilalquiloglioNH, arilalqueniloglioNH, arilalquiniloglioNH, heteroariloglioNH, heteroarilalquiloglioNH, heteroarilalquiniloglioNH, aciloxilo, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

Como se usa en la presente descripción, el término "hidrazino y sus derivados" incluyen alquilNHNH, alquenilNHNH, alquinilNHNH, heteroalquilNHNH, heteroalquenilNHNH, heteroalquinilNHNH, cicloalquilNHNH, cicloalquenilNHNH, cicloheteroalquilNHNH, cicloheteroalquenilNHNH, arilNHNH, arilalkylNHNH, arilalquenilNHNH, arilalquinilNHNH, heteroarilNHNH, heteroarilalquilNHNH, heteroarilalquenilNHNH, heteroarilalquinilNHNH, acilNHNH, y similares, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido.

El término "opcionalmente sustituido" como se usa en la presente descripción, incluye la sustitución de átomos de hidrógeno con otros grupos funcionales en el radical que se sustituye opcionalmente. De manera ilustrativa, tales otros grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, amino, hidroxilo, halo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo, nitro, ácidos sulfónicos y sus derivados, ácidos carboxílicos y sus derivados, y similares. De manera ilustrativa, cualquiera de los grupos amino, hidroxilo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo y/o ácido sulfónico están opcionalmente sustituidos.

Como se usa en la presente descripción, los términos "arilo opcionalmente sustituido" y "heteroarilo opcionalmente sustituido" incluyen la sustitución de átomos de hidrógeno con otros grupos funcionales en el arilo o heteroarilo que están opcionalmente sustituidos. De manera ilustrativa, tales otros grupos funcionales incluyen, pero no se limitan a, amino, hidroxilo, halo, tio, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo, nitro, ácidos sulfónicos y sus derivados, ácidos carboxílicos y sus derivados, y similares. De manera ilustrativa, cualquiera de los grupos amino, hidroxilo, tiol, alquilo, haloalquilo, heteroalquilo, arilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilheteroalquilo y/o ácido sulfónico están opcionalmente sustituidos.

Los sustituyentes ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, un radical $-(CH_2)_xZ^X$, donde x es un número entero de 0-6 y Z^X se selecciona a partir de halógeno, hidroxilo, alcanoiloxilo, que incluyen alcanoiloxilo de C₁-C₆, aroiloxilo opcionalmente sustituido, alquilo, que incluye alquilo de C₁-C₆, alcoxilo, que incluye alcoxilo de C₁-C₆, cicloalquilo, que incluye cicloalquilo de C₃-C₈, cicloalcoxilo, que incluye cicloalcoxilo de C₃-C₈, alquenilo, que incluye alquenilo de C₂-C₆, alquinilo, que incluye alquinilo de C₂-C₆, haloalquilo, que incluye haloalquilo de C₁-C₆, haloalcoxilo, que incluye haloalcoxilo de C₁-C₆, halocicloalquilo, que incluye halocicloalquilo de C₃-C₈, halocicloalcoxilo, que incluye halocicloalcoxilo de C₃-C₈, amino, alquilamino de C₁-C₆, (alquilo de C₁-C₆)(alquilo de C₁-C₆)amino, alquilcarbonilamino, N-(alquilo de C₁-C₆)alquilcarbonilamino, aminoalquilo, alquilaminoalquilo de C₁-C₆, (alquilo de C₁-C₆)(alquilo de C₁-C₆)aminoalquilo, alquilcarbonilaminoalquilo, N-(alquilo de C₁-C₆)alquilcarbonilaminoalquilo, ciano, y nitro; o Z^X se selecciona a partir de -CO₂R⁴ y -CONR⁵R⁶, donde R⁴, R⁵, y R⁶ cada uno se selecciona independientemente en cada caso a partir de hidrógeno, alquilo de C₁-C₆, aril alquilo de C₁-C₆, y heteroaril alquilo de C₁-C₆.

El término "profármaco" como se usa en la presente descripción se refiere, generalmente, a cualquier compuesto que cuando se administra a un sistema biológico genera un compuesto biológicamente activo como un resultado de una o más reacciones químicas espontáneas, reacción(es) química(s) catalizada por enzimas, y/o reacción(es) química(s) metabólica(s), o una combinación de estas. In vivo, típicamente, el profármaco se activa mediante una enzima (tal como esterasas, amidasas, fosfatasas y similares), química biológica simple u otro procedimiento in vivo para liberar o regenerar el fármaco más activo farmacológicamente. Esta activación puede ocurrir a través de la acción de una enzima endógena del huésped o de una enzima no endógena que se administra al huésped antes, después o durante la administración del profármaco. Los detalles adicionales sobre el uso de profármacos se describen en la patente de los EE.UU. Núm. 5,627,165; y en Pathalk y otros, Enzymic protecting group techniques in organic synthesis, Stereosel. Biocatal. 775-797 (2000). Se aprecia que el profármaco se convierte, ventajosamente, en el fármaco original tan pronto como se alcanza la diana, tal como la liberación dirigida, la seguridad, la estabilidad y similares, seguido de la eliminación rápida posterior de los restos liberados del grupo que forma el profármaco.

Los profármacos pueden prepararse a partir de los compuestos descritos en la presente descripción mediante la unión de grupos, que finalmente se escinden in vivo, a uno o más grupos funcionales presentes en el compuesto, tales como -OH-, -SH, -CO₂H, -NR₂. Los profármacos ilustrativos incluyen, pero no se limitan a, ésteres de carboxilato donde el grupo es alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, aciloxialquilo, alcoxycarboniloxialquilo, así como también ésteres de hidroxilo, tiol y aminas donde el grupo unido es un grupo acilo, un alcoxycarbonilo, aminocarbonilo, fosfato o sulfato. Los ésteres ilustrativos, denominados, además, como ésteres activos, incluyen, pero no se limitan a, 1-indanilo, N-oxisuccinimida; grupos aciloxialquilo tales como acetoximetilo, pivaloioximetilo, β-acetoxietilo, β-pivaloioxietilo, 1-(ciclohexilcarboniloxi)prop-1-ilo, (1-aminoethyl)carboniloximetilo, y similares; grupos alcoxycarboniloxialquilo, tales como etoxicarboniloximetilo, α-etoxicarboniloxietilo, β-etoxicarboniloxietilo, y similares; grupos dialquilaminoalquilo, que incluyen grupos alquilo dialquilamino inferiores, tales como dimetilaminometilo, dimetilaminoetilo, dietilaminometilo, dietilaminoetilo, y similares; grupos 2-(alcoxycarbonil)-2-alquenilo tales como 2-(isobutoxicarbonil) pent-2-enilo, 2-(etoxicarbonil)but-2-enilo, y similares; y grupos lactona tales como ftalidilo, dimetoxiftalidilo, y similares.

Los profármacos ilustrativos adicionales contienen una porción química, tal como un grupo amida o fósforo que funciona para aumentar la solubilidad y/o la estabilidad de los compuestos descritos en la presente descripción. Los profármacos ilustrativos adicionales para los grupos amino incluyen, pero no se limitan a, alcanoilo de (C₃-C₂₀); halo-anoilo de (C₃-C₂₀); alquenoilo de (C₃-C₂₀); cicloalcanoilo de (C₄-C₇); cicloalquilo de (C₃-C₆)-alcanoilo de (C₂-C₁₆); aroilo opcionalmente sustituido, tal como aroilo no sustituido o aroilo sustituido mediante 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometanosulfoniloxilo, alquilo de (C₁-C₃) y alcoxilo de (C₁-C₃), cada uno de los

cuales está opcionalmente sustituido, además, con uno o más de 1 a 3 átomos de halógeno; aril alcanoilo de (C₂-C₁₆) opcionalmente sustituido y heteroaril alcanoilo de (C₂-C₁₆) opcionalmente sustituido, tal como el radical arilo o heteroarilo que son no sustituidos o sustituidos mediante 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, alquilo de (C₁-C₃) y alcoxilo de (C₁-C₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 a 3 átomos de halógeno; y heteroarilalcanoilo opcionalmente sustituido que tienen de uno a tres heteroátomos seleccionados a partir de O, S y N en la porción heteroarilo y de 2 a 10 átomos de carbono en la porción alcanoilo, tal como el radical heteroarilo es no sustituido o sustituido mediante 1 a 3 sustituyentes seleccionados a partir del grupo que consiste en halógeno, ciano, trifluorometanosulfoniloxilo, alquilo de (C₁-C₃), y alcoxilo de (C₁-C₃), cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido, además, con 1 a 3 átomos de halógeno. Los grupos ilustrados son representativos, no exhaustivos, y pueden prepararse mediante procesos convencionales.

Se entiende que los profármacos por si mismos pueden no poseer actividad biológica significativa, sino que experimentan una o más reacciones químicas espontáneas, reacciones químicas catalizadas por enzimas y/o reacciones químicas metabólicas, o una combinación de estas después de la administración *in vivo* para producir el compuesto descrito en la presente descripción que es biológicamente activo o es un precursor del compuesto biológicamente activo. Sin embargo, se aprecia que en algunos casos, el profármaco es biológicamente activo. Además, se aprecia que con frecuencia los profármacos pueden servir para mejorar la eficacia o la seguridad del fármaco a través de una biodisponibilidad oral y tiempo de vida media farmacodinámico mejorados y similares. Los profármacos se refieren, además, a derivados de los compuestos descritos en la presente descripción que incluyen grupos que simplemente enmascaran las propiedades indeseables del fármaco o mejoran la administración del fármaco. Por ejemplo, uno o más compuestos descritos en la presente descripción pueden exhibir una propiedad indeseable, que se bloquea o minimiza ventajosamente, que pueden convertirse en barreras farmacológicas, farmacéuticas o farmacocinéticas en la aplicación clínica del fármaco, tales como la absorción oral baja del fármaco, la falta de especificidad en el sitio, la inestabilidad química, toxicidad, y la mala aceptación del paciente (mal gusto, olor, dolor en el sitio de la inyección, y similares) y otras. En la presente descripción se aprecia que un profármaco, u otra estrategia que use derivados reversibles, pueden ser útiles en la optimización de la aplicación clínica de un fármaco.

El término "cantidad con eficacia terapéutica" como se usa en la presente descripción, se refiere a una cantidad del compuesto o agente farmacéuticamente activo que evoca la respuesta médica o biológica en un sistema de tejidos, animal o humano que busca un investigador, veterinario, doctor en medicina u otro clínico, la cual incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o el trastorno a tratar. Adecuadamente, la cantidad con eficacia terapéutica es esa que puede tratar la enfermedad o aliviar los síntomas de la enfermedad con una relación riesgo/beneficio razonable aplicable a cualquier tratamiento médico. Sin embargo, se entiende que el uso diario total del compuesto y las composiciones descritas en la presente descripción pueden decidirse por el médico que trata el enfermo dentro del alcance del criterio médico bien fundado. El nivel de dosis específico con eficacia terapéutica para cualquier paciente particular dependerá de una diversidad de factores, que incluyen el trastorno a tratar y la gravedad del trastorno; la actividad del compuesto específico empleado; la composición específica empleada; la edad, el peso corporal, el estado de salud general, el género y la dieta del paciente; el tiempo de administración, la vía de administración, y la tasa de excreción del compuesto específico empleado; la duración del tratamiento; los fármacos usados en combinación o simultáneamente con el compuesto específico empleado, y factores similares bien conocidos por el investigador, veterinario, doctor en medicina u otros clínicos expertos.

Se aprecia, además, que la cantidad con eficacia terapéutica, ya sea referida a monoterapia o a la terapia de combinación, se selecciona ventajosamente con referencia a cualquier toxicidad, u otro efecto secundario indeseable, que pueda ocurrir durante la administración de uno o más de los compuestos descritos en la presente descripción. Además, se aprecia que las terapias combinadas descritas en la presente descripción pueden permitir la administración de dosis más bajas de los compuestos que muestran tal toxicidad, u otro efecto secundario indeseable, donde esas dosis más bajas están por debajo de los umbrales de toxicidad o más bajas en la ventana terapéutica que las que pudieran administrarse, de cualquier otra manera, en ausencia de una terapia combinada.

Como se usa en la presente descripción, el término "composición" se refiere, generalmente, a cualquier producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como también a cualquier producto que resulta, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas. Debe entenderse que, las composiciones descritas en la presente descripción pueden prepararse a partir de compuestos aislados descritos en la presente descripción o a partir de sales, soluciones, hidratos, solvatos y otras formas de los compuestos descritos en la presente descripción. Debe entenderse, además, que las composiciones pueden prepararse a partir de diversas formas amorfas, no amorfas, parcialmente cristalinas, cristalinas y/u otras formas morfológicas de los compuestos descritos en la presente descripción. Además, debe entenderse que, las composiciones pueden prepararse a partir de diversos hidratos y/o solvatos de los compuestos descritos en la presente descripción. En consecuencia, debe entenderse que, tales composiciones farmacéuticas que enumeran los compuestos descritos en la presente descripción incluyen cada una de, o cualquier combinación de las diversas formas morfológicas y/o las formas de solvatos o de hidratos de los compuestos descritos en la presente descripción. De manera ilustrativa, las composiciones pueden incluir uno o más portadores, diluyentes y/o excipientes. Los compuestos descritos en la presente descripción, o las composiciones que los contienen, pueden formularse en una cantidad con eficacia terapéutica en cualquier forma de dosificación convencional apropiada para los métodos descritos en la presente descripción. Los compuestos descritos en la presente descripción, o las composiciones que los contienen, que incluyen tales formulaciones, pueden administrarse

mediante una amplia diversidad de vías convencionales para los métodos descritos en la presente descripción, y en una amplia diversidad de formatos de dosificación, mediante el uso de los procedimientos conocidos (ver, generalmente, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, (21ava Ed., 2005)).

- 5 El término "administración" como se usa en la presente descripción incluye todos los medios para introducir los compuestos y composiciones descritos en la presente descripción en el paciente, que incluyen, pero no se limitan a, oral (po), intravenoso (iv), intramuscular (im), subcutáneo (sc), transdérmico, por inhalación, bucal, ocular, sublingual, vaginal, rectal, y similares. Los compuestos y composiciones descritos en la presente descripción pueden administrarse en formas de dosificación unitarias y/o en formulaciones que contienen portadores, adyuvantes y vehículos farmacéuticamente aceptables no tóxicos convencionales.
- 10

Las vías ilustrativas de administración oral incluyen tabletas, cápsulas, elíxires, jarabes y similares.

15 Las vías ilustrativas para la administración parenteral incluyen intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, epidural, intrauretral, intraesternal, intramuscular y subcutánea, así como también cualquier otra vía de administración parenteral reconocida en la técnica.

20 Los medios ilustrativos de administración parenteral incluyen inyectores de aguja (que incluye microagujas), inyectores sin aguja y técnicas de infusión, así como también cualquier otro medio de administración parenteral reconocido en la técnica. Las formulaciones parenterales son, típicamente, soluciones acuosas que pueden contener excipientes tales como sales, carbohidratos y agentes tampones (preferentemente, a un pH en el intervalo de aproximadamente 3 a aproximadamente 9), pero, para algunas aplicaciones, pueden formularse más adecuadamente como una solución no acuosa estéril o como una forma desecada para usar junto con un vehículo adecuado tal como agua estéril libre de pirógenos. La preparación de formulaciones parenterales en condiciones estériles, por ejemplo, mediante liofilización,

25

puede realizarse fácilmente mediante el uso de técnicas farmacéuticas estándar bien conocidas por los expertos en la técnica. La administración parenteral de un compuesto se realiza, ilustrativamente, en la forma de soluciones salinas o con el compuesto incorporado dentro de liposomas. En los casos en que el compuesto en sí mismo no es suficientemente soluble para disolverse, puede aplicarse un solubilizador tal como etanol.

30 La dosificación de cada compuesto de las combinaciones reivindicadas depende de diversos factores, que incluyen: el método de administración, la afección a tratar, la gravedad de la afección, si la afección debe tratarse o prevenirse, y la edad, el peso y la salud de la persona a tratar. Además, la información farmacogenómica (el efecto del genotipo sobre el perfil farmacocinético, farmacodinámico o de eficacia de una terapéutica) sobre un paciente en particular puede afectar la dosificación utilizada.

35 Debe entenderse que, en los métodos descritos en la presente descripción, los componentes individuales de una administración conjunta, o combinación, pueden administrarse mediante cualquier medio adecuado, al mismo tiempo, simultáneamente, secuencialmente, por separado, o en una única formulación farmacéutica. Cuando los compuestos o composiciones administrados conjuntamente se administran en formas de dosificación separadas, el número de dosificaciones administradas por día para cada compuesto puede ser el mismo o diferente. Los compuestos o composiciones pueden administrarse a través de la misma vía o por diferentes vías de administración. Los compuestos o composiciones pueden administrarse de acuerdo con regímenes simultáneos o alternos, en el mismo o en diferentes momentos durante el curso de la terapia, simultáneamente en formas divididas o individuales.

45 De manera ilustrativa, la administración incluye el uso local, como cuando se administra localmente en el sitio de la enfermedad, lesión o defecto. De manera ilustrativa, la administración local puede realizarse durante cirugía abierta, u otros procedimientos cuando el sitio de la enfermedad, lesión, o defecto, es accesible. Alternativamente, la administración local puede realizarse mediante el uso de la administración parenteral donde el compuesto o las composiciones descritas en la presente descripción se depositan localmente en el sitio sin distribución general a otros múltiples sitios que no son dianas en el paciente que se trata. Se aprecia, además, que la administración local puede ser directamente en el sitio de la lesión, o localmente en el tejido circundante. En la presente descripción se describen, además, variaciones similares con respecto a la administración local a tipos de tejidos particulares, tales como órganos y similares. De manera ilustrativa, los compuestos pueden administrarse directamente al sistema nervioso, que incluye, pero no se limitan a, vías de administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal y/o periespinal, mediante la administración a través de agujas intracraneales o intravertebrales y/o catéteres con o sin dispositivos de bomba.

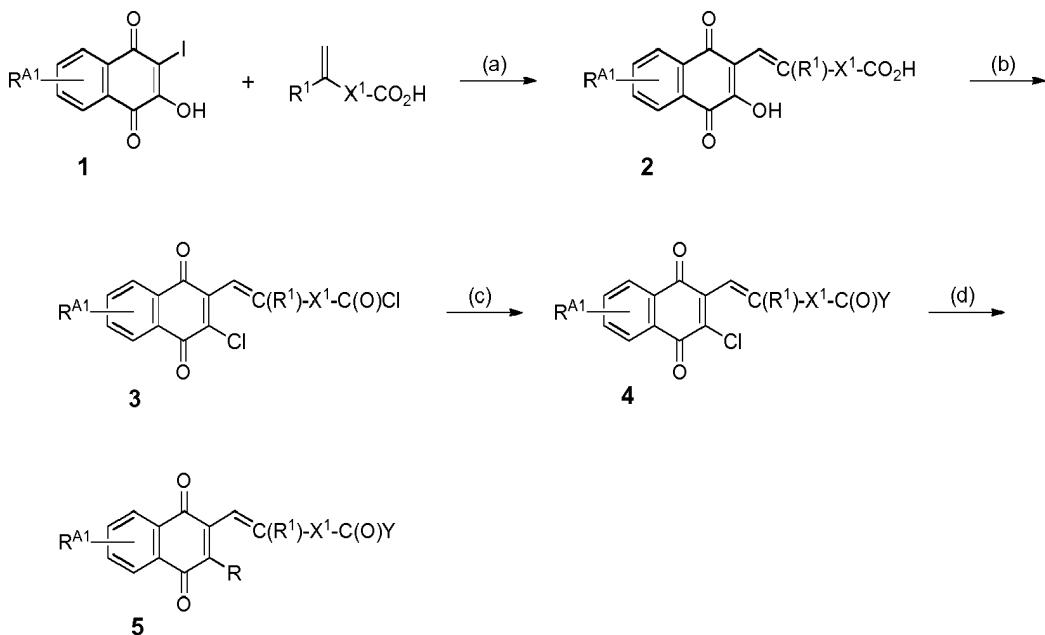
50 En dependencia de la enfermedad, como se describe en la presente descripción, la vía de administración y la vía por la que se administran los compuestos y/o composiciones, un amplio intervalo de dosificaciones permisibles se contemplan en la presente descripción, que incluyen las dosis que caen en el intervalo de aproximadamente 1 µg/kg a aproximadamente 1 g/kg. Las dosificaciones pueden ser únicas o divididas, y pueden administrarse de acuerdo con una amplia diversidad de protocolos, que incluyen q.d., b.i.d., t.i.d., o incluso en días alternos, una vez a la semana, una vez al mes, una vez por trimestre, y similares. En cada uno de estos casos, se entiende que las cantidades con eficacia terapéutica descritas en la presente descripción corresponden al caso de administración, o alternativamente a la dosis total diaria, semanal, mensual o trimestral, según se determina mediante el protocolo de dosificación. Cuando se administran sistémicamente, tal como parenteralmente, las dosis ilustrativas incluyen aquellas en el intervalo de

55

aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg. Cuando se administran sistémicamente, tal como por la vía oral, las dosis ilustrativas incluyen aquellas en el intervalo de aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, o aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o aproximadamente 0,1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg, o aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 1000 mg/kg, o aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 100 mg/kg, o aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 10 mg/kg.

Además de las dosificaciones y los protocolos de dosificación ilustrativos anteriores, debe entenderse que, una cantidad con eficacia de cualquier compuesto o, de una mezcla de los compuestos descritos en la presente descripción, puede determinarse fácilmente por el médico que realiza el diagnóstico o, por el médico que trata el enfermo, mediante el uso de técnicas conocidas y/o mediante la observación de los resultados obtenidos en circunstancias análogas. Para determinar la cantidad con eficacia o la dosis, el médico que realiza el diagnóstico o el médico que trata el enfermo consideran diversos factores, que incluyen, pero no se limitan a las especies de mamíferos, que incluye los humanos, su tamaño, edad y estado general de salud, la enfermedad o trastorno específico involucrado, el grado o implicación o la gravedad de la enfermedad o trastorno, la respuesta individual del paciente, el compuesto particular administrado, el modo de administración, las características de biodisponibilidad de la preparación administrada, el régimen de dosis seleccionado, el uso de medicación concomitante y otras circunstancias relevantes.

20 De manera ilustrativa, los compuestos descritos en la presente descripción pueden prepararse como se muestra en el siguiente esquema:



(a) 1. Pd(II)OAc, base, H₂O; 2. ácido; (b) (COCl)₂, DMF, CH₂Cl₂; (c) Y-H, base opcional; (d) R-H, base opcional. Los compuestos (1) se preparan de acuerdo con Perez y otros, Tetrahedron Lett. 48:3995-98 (2007). En el siguiente esquema, Y y R son como se definen en la presente descripción, y R^{A1} representa de 1 a 4 sustituyentes arilo opcionales; y el radical divalente CH=C(R¹)-X¹ es un ejemplo del grupo X, como se define en la presente descripción. Los compuestos adicionales descritos en la presente descripción se preparan mediante la adaptación de los procesos descritos en el documento PCT/US2008/077213.

55 El cuerpo humano posee sistemas generales de oxidación reducción (tiorredoxina y glutaredoxina/glutatión) que ayudan a mantener la homeostasis intracelular mediante la captación de especies reactivas de oxígeno (ROS). Sin embargo, Ref-1 es distinto y funciona de manera diferente a esos sistemas. Ref-1 no disminuye totalmente los factores de transcripción; más bien, influye selectivamente en los TF que rigen directamente las funciones celulares críticas, que incluye la reparación del ADN, y las respuestas al estrés. Además, Ref-1 regula otras funciones celulares particularmente críticas aquas abajo de sus efectores, que incluyen la supervivencia y el ciclo celular.

60

Hasta ahora se desconocía que Ref-1 desempeñara un papel regulador importante, y quizás crítico, en la biología de la leucemia de células T. Sorprendentemente, se descubrió que modificar de manera dirigida la actividad redox de Ref-1 es una estrategia eficaz para interrumpir múltiples programas de transcripción favorables a la supervivencia en las células de leucemia refractaria, resistente a los fármacos. Sorprendentemente, se encontró que el aumento de la expresión de Ref-1 se asocia con la AIL pediátrica (y en general, con los cánceres pediátricos). En la presente descripción se descubrió

- que la función redox de Ref-1 desempeña un papel importante en la proliferación y la supervivencia de la ALL de células T, que incluye las células de pacientes y las células de leucemia recidivante. Es importante destacar que, como Ref-1 regula la actividad de diversos factores de transcripción, que incluyen el NF-κB, STAT3 y AP-1 asociados a la leucemia, su inactivación selectiva tiene el potencial de interrumpir múltiples vías de señalización complementarias y no recurrentes median procesos críticos para las células de la leucemia recidivante, refractaria. Por lo tanto, los compuestos, las 5 composiciones y los métodos descritos en la presente descripción tienen el potencial para aumentar la eficacia antitumoral, al mismo tiempo que reducen el "escape terapéutico", donde la selección de variantes tumorales depende de vías de supervivencia alternativas. En sentido amplio, la selección selectiva de un mediador redox clave que regula los programas de transcripción en las leucemias pediátricas representa una estrategia terapéutica novedosa para la ALL recidivante.
- Ref-1 es una proteína multifuncional con actividad de reparación del ADN y una función redox nuclear única que regula la actividad de diversos TF. En la presente descripción se descubrió que Ref-1, además, regula la actividad de diversos TF asociados a la leucemia, por lo tanto, controla sus programas de transcripción. En particular, la función redox de Ref-1 regula la actividad transcripcional de los factores de transcripción que regulan la supervivencia, NF-κB y AP-1. En la 10 presente descripción se descubrió, además, que se requiere STAT3 para la ALL de células T y, en particular, para la leucemogénesis de células T. La delección de STAT3 afecta el desarrollo de la leucemia de células T inducida por Notch1 oncogénico. El bloqueo de STAT3 inhibe la supervivencia de T-ALL y desencadena una apoptosis potente. En la presente descripción se observó que la unión de STAT3 al ADN y su actividad están reguladas por la función redox de Ref-1. Se 15 descubrió, además, que Ref-1 se expresa en la leucemia de células T, que incluye las células de biopsias de pacientes con leucemia, células primarias de pacientes, células de T-ALL recidivante y células leucémicas de T-ALL murina inducida por Notch. Se descubrió, además, que la médula ósea (BM) de pacientes con ALL-T mostró niveles significativamente 20 más altos de transcriptos de Ref-1 ($p < 0,000002$) en comparación con la BM de donantes normales.
- En la presente descripción se descubrió, además, que la actividad transcripcional de STAT3 se controla, al menos en parte, por Ref-1. Sin limitarse por la teoría, en la presente descripción se cree que los compuestos son eficaces contra la leucemia, al menos en parte, porque facilitan, promueven, e inicien la apoptosis de las células leucémicas. Además, aun sin limitarse por la teoría, en la presente descripción se cree que los compuestos son eficaces contra la leucemia, al 25 menos en parte, porque regulan negativamente, desregulan, o interfieren de cualquier otra manera con los genes que favorecen la supervivencia que son dianas transcripcionales de STAT3, NF-κB, tal como Survivina y Bcl-xL.
- Se descubrió, además, que la inactivación selectiva de las funciones redox de Ref-1 proporciona una vía para interrumpir múltiples vías de señalización complementarias que median procesos críticos para las células de leucemia recidivante. Tal interrupción de múltiples vías de señalización complementarias representa una estrategia terapéutica novedosa para esta diana. En tumores sólidos, el aumento de la expresión de Ref-1 se asoció con un mal pronóstico y resistencia a fármacos. Hasta ahora, el papel de Ref-1 en la leucemia recidivante ha sido desconocido. Adicionalmente, hasta ahora 30 se desconocía el papel del control redox de la transcripción, que incluye el control redox mediado por Ref-1, en la leucemia resistente a fármacos, que puede ser predictivo de la ALL recidivante. Ref-1 se expresa en la ALL pediátrica. En la presente descripción se descubrió, además, que los mecanismos de resistencia de las células leucémicas, tal como la resistencia a los glucocorticoides, se asocian con una expresión aumentada de Ref-1. Los estudios de las células leucémicas obtenidas de pacientes indican que la ALL de células T y su regulación molecular es más compleja que el resultado exclusivo de factores celulares autónomos, desencadenados por oncogenes. En cambio, la regulación molecular implica una interacción molecular entre los eventos oncogénicos y las señales del microambiente, que resulta en un 35 aumento de la adaptabilidad de las células leucémicas.
- El uso eficaz de los compuestos, composiciones y métodos descritos en la presente descripción para tratar o mejorar uno o más efectos de una enfermedad leucémica mediante el uso de uno o más compuestos descritos en la presente descripción, puede basarse en modelos animales, tales como los modelos animales murino, canino, porcino, y primates no humanos, de la enfermedad. Por ejemplo, se entiende que la leucemia en humanos puede caracterizarse por una 40 pérdida de la función y/o el desarrollo de síntomas, cada uno de los cuales puede provocarse en animales, tales como ratones, y otros animales de experimentación sustitutos. En particular, el modelo murino de leucemia de células T recidivante puede usarse para evaluar los métodos de tratamiento y las composiciones farmacéuticas descritas en la presente descripción, para determinar las cantidades con eficacia terapéutica descritas en la presente descripción.
- Algunos de los siguientes ejemplos y procedimientos ilustran adicionalmente las modalidades específicas de la invención.
- EJEMPLOS**
- Ejemplo. En la presente descripción se observa que la dexametasona regula positivamente la expresión de Ref-1 en células de T-ALL, y en la presente descripción se observa que los niveles de Ref-1 aumentan en las variantes de leucemia 50 resistentes a glucocorticoides. La leucemia de células T recidivante muestra una expresión aumentada y activación del receptor de glucocorticoides (GR) y el promotor de Ref-1 contiene sitios para la unión del GR. Sin embargo, el tratamiento con dexametasona o la resistencia a glucocorticoides no resulta en niveles aumentados de los transcriptos de Ref-1. Sin limitarse por la teoría, en la presente descripción se cree que la regulación de la expresión de Ref-1 en la leucemia de células T puede implicar un mecanismo postraduccional, que no está regulado por la señalización de Notch. El bloqueo 55 de las funciones redox de Ref-1 inhibe notablemente la viabilidad de células de T-ALL resistente a glucocorticoides; lo que es importante porque la leucemia de células T resistente a los glucocorticoides muestra, según los informes, una

5 sensibilidad disminuida a los inhibidores de otras vías de señalización asociadas a la leucemia, tales como PI3K/Akt, mTOR, y a otros fármacos terapéuticos. En la presente descripción se observó que la inhibición de Ref-1 es más efectiva cuando se compara con otros mediadores de señalización implicados en la T-ALL. Por ejemplo, a dosis óptimas que bloquean sus respectivas vías diana, el bloqueo de la señalización Notch, PI3K/Akt o mTOR no supera el 70 % de inhibición de las células leucémicas TAIL7, mientras que los compuestos descritos en la presente descripción resultan en un bloqueo del 95 al 100 % de inhibición.

10 Ejemplo. La inactivación de las funciones redox de Ref-1 por los compuestos descritos en la presente descripción inhibe marcadamente la supervivencia de células leucémicas, que incluyen células primarias de pacientes con ALL, T-ALL recidivante, y células de un modelo murino de leucemia inducida por Notch. El inhibidor selectivo de la función redox E3330 inhibe marcadamente la supervivencia de las células leucémicas, que incluyen las células primarias de los pacientes con ALL, la T-ALL recidivante, y las células de un modelo murino de leucemia inducida por Notch. Los efectos inhibidores de E3330 implican apoptosis significativa de células leucémicas, y se correlacionan con la regulación negativa de los genes de supervivencia regulados por las "dianas" de Ref-1, STAT3 y NF- κ B. El bloqueo de Ref-1 no mostró un efecto significativo sobre la activación de las vías PI3K/Akt o mTOR. La actividad de otros inhibidores selectivos de la función redox de Ref-1 se analizó contra células leucémicas de acuerdo con los ensayos redox convencionales EMSA. Ver, Su, D. y otros, Interactions of APE1 with a redox inhibitor: Evidence for an alternate conformation of the enzyme. Biochemistry 50, 82-92 (2011). Nyland y otros, Design and Synthesis of Novel Quinone Inhibitors Targeted to the Redox Function of Apurinic/Apyrimidinic Endonuclease 1/Redox Enhancing Factor-1 (Ape1/Ref-1). J Med Chem 53, 1200-1210 (2010). Kelley y otros, Cancer Drug Discovery and Development (ed Rebecca G. Bagley) Springer (part of Springer Science+Business Media), 2010. Luo y otros, Role of the multifunctional DNA repair and redox signaling protein Ape1/Ref-1 in cancer and endothelial cells: Small molecule inhibition of Ape1's redox function. Antioxid Redox Signal 10, 1853-1867 (2008). Georgiadis y otros, Evolution of the redox function in mammalian Apurinic/apyrimidinic Mutation Research 643, 54-63 (2008).

25

Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)
E3330	25
5a	1
5c	1
5e	2

35

40 Ejemplo. Los compuestos descritos en la presente descripción disminuyen la supervivencia de las células leucémicas. La viabilidad de las células TAIL7, que se derivan de pacientes con ALL recidivante, tratadas con E3330 se determinó mediante el uso de un ensayo de supervivencia celular estándar (ensayo de ATP), a las 96 horas. Los resultados se muestran en la Figura 1. El bloqueo de Ref-1 por los inhibidores selectivos de la función redox, descritos en la presente descripción, inhibió significativamente las células T leucémicas, de una manera dependiente de la dosis, el DMSO se usó como control.

45

Ejemplo	IC ₅₀ (μ M)
E3330	29,7
5a	5,5
5c	4,2
5e	5,5

55 Ejemplo. La inhibición se observa, además, en las líneas celulares de T-ALL (E3330 IC₅₀ 20-30 μ M), a partir de un modelo murino de leucemia de células T inducida por Notch oncogénico, donde las células de cáncer en el modelo se obtienen de ratones con enfermedad terminal, que exhiben una leucocitosis significativa, esplenomegalia y la infiltración de otros tejidos parenquimatosos por células leucémicas.

60 Ejemplo. Los compuestos descritos en la presente descripción causaron una regulación negativa sustancial de los genes de supervivencia regulados por STAT3 y NF- κ B, tales como Survivina, Bcl-xL y miR-21. E3330 causa una disminución de 2-10 veces en el ARNm de Survivina y Bcl-xL después de 24 horas a una dosis entre 25-40 μ M, como se muestra mediante PCR cuantitativo. Sin limitarse por la teoría, estos datos sustentan que los compuestos descritos en la presente descripción pueden inducir apoptosis de las células leucémicas.

65 Ejemplo. Los compuestos descritos en la presente descripción son eficaces contra la leucemia resistente, que incluye la ALL resistente a glucocorticoides. Las células leucémicas resistentes a la Dexametasona se prepararon mediante el cultivo

continuo de células TAIL7 con 20 nM de Dexametasona, que resulta en la resistencia a la Dexametasona ($>1 \mu\text{M}$). Los compuestos descritos en la presente descripción son eficaces contra las células leucémicas resistentes a Dexametasona a dosis comparables o mejores a las que se necesitan contra las células TAIL7 naturales mediante el uso de un ensayo convencional ATP (96 horas, en presencia de IL-7), como se muestra en la Figura 2A y en la Figura 2B.

5 Ejemplo. Los compuestos descritos en la presente descripción son eficaces contra las células de leucemia primaria de T-ALL recolectadas de los pacientes. Los compuestos descritos en la presente descripción son eficaces contra las células de leucemia primaria de T-ALL recolectadas de los pacientes con ALL recidivante. Las células se recolectaron de pacientes pediátricos con T-ALL. El paciente P₃ se diagnosticó con ALL recidivante. Los resultados para E3330 y los Ejemplos 5a, 5c, y 5e, mediante el uso de un ensayo convencional ATP (96 horas) contra células primarias de los pacientes P₃, P_R, y P_B se muestran en la Figura 3A y en la Figura 3B.

10 Ejemplo. Los compuestos descritos en la presente descripción causan apoptosis de células leucémicas, que incluyen células de leucemia T-ALL. Mediante el uso de un ensayo convencional de Anexina V/PI de apoptosis, las células de T-ALL se trataron con E3330 (25 μM o 40 μM), y se compararon con el control vehículo durante un período de cinco días (d1 a d5). Los resultados se muestran en la Figura 4.

15 Ejemplo. Los compuestos descritos en la presente descripción son eficaces para disminuir y/o bloquear la transactivación de NF κ B. Los compuestos se evaluaron mediante el uso de un ensayo reportero convencional de NF κ B en células. Ver, Kelley y otros, Functional analysis of new and novel analogs of E3330 that block the redox signaling activity of the multifunctional AP endonuclease/redox signaling enzyme APE1/Ref-1. Antioxid Redox Signal 14, 1387-1401 (2011); Luo y otros, Redox Regulation of DNA Repair: Implications for Human Health and Cancer Therapeutic Development. Antioxid Redox Signal 12, 1247-1269 (2010). Los resultados para E3330 (●), y los Ejemplos 5a (◆), 5c (■), y 5e (▼) se muestran en la Figura 5.

20 Ejemplo. Los compuestos descritos en la presente descripción son eficaces contra células leucémicas recolectadas a partir de la médula ósea (BM), timo (T) o bazo (S). Las células se recolectaron a partir de la médula ósea (BM), timo (T) o bazo (S) de ratones con T-ALL terminal inducida por Notch (ICN), según se determina en un ensayo convencional de ATP (viabilidad a las 96 horas) de las células leucémicas cultivadas con IL-7. Los ratones con leucemia terminal muestran, además, leucocitosis significativa, esplenomegalia, y enfermedad del CNS. La inhibición observada para E3330 a 25 o 50 μM se compara con el control vehículo, como se muestra en la Figura 6. Se observa una inhibición similar en las líneas celulares inmortalizadas Jurkat, SupT1, MOLT4, y HPB-ALL derivadas de los pacientes con T-ALL recidivante, con una IC₅₀ de 10-30 μM . Las líneas celulares de T-ALL recidivante (Jurkat, SupT1, MOLT4, y HPB-ALL) son descritas como resistentes al tratamiento con glucocorticoides. Los compuestos descritos en la presente descripción son eficaces, además, contra células TAIL7 resistentes a Dexametasona, que muestran una sensibilidad disminuida a los inhibidores de otras vías de señalización asociadas a la leucemia (tales como PI3K/Akt, mTOR), y a fármacos de quimioterapia citotóxicos. Los resultados para E3330 y los Ejemplos 5a, 5c, y 5e se muestran en la Figura 7A y en la Figura 7B, respectivamente, como una función de la concentración (μM).

25 Ejemplo. Los compuestos descritos en la presente descripción potencian la eficacia de fármacos convencionales para tratar la leucemia, tales como doxorubicina y STATTIC. Una dosis fija de E3330 (20 μM) (E) potencia la actividad de la doxorubicina (Doxo) contra las células de T-ALL, como se muestra en la Figura 8A, con respecto al vehículo (V) en un ensayo convencional de ATP. Una dosis fija de E3330 (20 μM) (E) potencia la actividad de STATTIC contra las células de T-ALL, como se muestra en la Figura 8B, con respecto al vehículo (V) en un ensayo convencional de ATP. Tanto la doxorubicina como STATTIC son fármacos de primera línea para tratar la T-ALL.

30 Ejemplo. Modelo murino de leucemia de células T recidivante. Se usó el modelo de leucemia de células T inducido por Notch con recidivas de la enfermedad después del tratamiento con Dexametasona. Inicialmente las células T leucémicas son sensibles a la Dexametasona. Hay dos regímenes terapéuticos: (i) régimen de recidiva, que usa los compuestos descritos en la presente descripción en ratones con recidiva de leucemia después de inducir la remisión con Dexametasona; y (ii) el uso de los compuestos descritos en la presente descripción más Dexametasona como régimen de primera línea, para evaluar la eficacia de la terapia combinada en cuanto a la prevención de la recidiva de la enfermedad.

35 Ejemplo. El trasplante de células Lin precursoras hematopoyéticas/células madre (HPSC) transducidas con ICN induce neoplasmas de células T de una manera dependiente de la dosis. Se purificaron las BM HPSC de ratones C57BL/6 (CD45,2+), se transdijeron con partículas virales MScv-ICN/GFP (ICN), y se clasificaron según la expresión de GFP mediante FACS. Se inyectaron por vía i.v. células donantes (20 000) en ratones receptores BoyJ (CD45.1+) de 8 semanas de edad, irradiados con dosis letales (10 Gy), mezcladas con una dosis total de células de BM singénicas radioprotectoras de 1×10^5 . Mediante el uso de células Lin-/HPSC como células donantes, la progresión de la leucemia se correlaciona bien con los recuentos de WBC, los blastos circulantes, y la hepatoesplenomegalia. La mayoría de las células en los ratones leucémicos son células T GFP+ y DP inmaduras (CD4+CD8+). Los ratones que desarrollaron leucemia (WBC >20; > 2 % de células CD45,2+/DP en PB) se incluyeron en los estudios (i), e (ii).

40 Ejemplo. (i) Régimen de Leucemia Recidivante. Los ratones que desarrollaron leucemia primero se trataron con Dexametasona (i.p., 15 mg/Kg, 5 días más 2 días de descanso, durante 2 semanas) para inducir la remisión del tumor. Ante la evidencia

- de recidiva de leucemia (>2 % de células de ALL en PB), los ratones se trataron con los compuestos de prueba (po, 50 mg/kg/día, b.i.d, tratamiento de tres ciclos de 5 días y 2 días de descanso), o con la formulación de vehículo, como control.
- (ii) Régimen de Prevención de la Recidiva con los compuestos de prueba más Dexametasona. Los ratones que desarrollaron leucemia (>2 % blastos) se ubicaron aleatoriamente en los siguientes grupos de tratamiento: (a) régimen de dos agentes, compuesto de prueba más Dexametasona; (b) solo Dexametasona; (c) solo el compuesto de prueba; (d) control vehículos. Las dosis, vías y duración de los tratamientos para los fármacos respectivos son como se indicó anteriormente.
- Evaluación de la leucemogénesis y la progresión de la enfermedad. Los animales se controlaron diariamente, se les extrajo sangre semanalmente para los recuentos de WBC y la cuantificación de las células de ALL en PB, y se sacrificaron cuando estaban moribundos. Los ratones que no mostraron signos de recidiva de la leucemia después de la terapia se sacrificaron y se analizaron al día 120-día 150 posterior al trasplante (o a las 10-12 semanas después del último régimen de terapia).
- PB: La aparición de clones de leucemia se evaluó mediante recuentos de leucocitos y por el aumento de las células linfoides mediante citometría de flujo. Las células leucémicas donantes se confirmaron, en PB y BM, mediante tinción para CD45,1/CD45,2, y DP.
- BM: Las células de la BM de los fémures se analizaron para determinar GFP, IL-7Ra/CD127, marcadores de células T (CD4, CD8, CD2, CD7, CD3), y para determinar células madre hematopoyéticas normales residuales (HSC; c-Kit, Sca-1 más otros marcadores de estirpe). Las células GFP+ se evaluaron, además, para determinar la expresión de N1 mediante tinción intracelular. La inmunotransferencia (IB) y el qPCR se realizaron en células leucémicas (o en BM a partir de condiciones control) para Notch1, Notch-IC, Hes1, Hes5, y Deltex.
- Órganos linfohematopoyéticos: Las tibias, el bazo, el hígado, el timo, los ganglios linfáticos y las masas anormales se procesaron para la tinción con H&E y la observación histológica. Se realizó la IHC para los marcadores de células T.
- Enfermedad del CNS: Según se informa, los modelos de T-ALL pueden evolucionar con infiltración en el CNS, lo que se ha asociado con leucemia recidivante. Sin limitarse por la teoría, en la presente descripción se cree que los compuestos descritos en la presente descripción pueden penetrar a través de la barrera hematoencefálica, y dirigirse de manera eficaz a las células de glioblastoma. Los ratones se evaluaron para determinar la presencia y el alcance de la infiltración de leucemia del CNS, en comparación con sus respectivos controles.
- Criterios de éxito: (i) tiempo de remisión de la leucemia después de la terapia (régimen de recidiva; régimen de dos agentes); (ii) número de blastos de leucemia en PB; (iii) extensión de la enfermedad en la BM en la etapa terminal o en el momento del sacrificio de los ratones (si no hay recidiva de leucemia); (iv) extensión de la infiltración en los órganos parenquimatosos, que incluye la enfermedad del CNS; (v) supervivencia global.
- Ejemplo. Modelos de xenoinjerto de ALL pediátrica recidivante, refractaria. La eficacia antileucémica del bloqueo de las funciones redox de Ref-1 mediante los compuestos descritos en la presente descripción se evaluó en modelos de xenoinjertos de ALL humana. En una primera fase, el modelo de xenoinjerto con células TAIL7 se usó para evaluar la eficacia terapéutica del compuesto de prueba como monoterapia, y en regímenes de dos agentes, que combinan el compuesto de prueba con los agentes usados como quimioterapia de primera línea para la T-ALL (Vincristina, Doxorubicina; Dexametasona) y para la T-ALL recidivante (Metotrexato). En una segunda fase, los regímenes óptimos (monoterapia con E3330, E3330 en régimen de dos agentes) se usaron en modelos de xenoinjerto desarrollados con células leucémicas de ALL de células T pediátrica recidivante (5 pacientes diferentes). Tales modelos de ALL pediátrica se usaron en ratones inmundeficientes (NOD/SCID: leucemia terminal en 70-120 días; NSG: leucemia terminal en 28-35 días con células TAIL7), que incluyen especímenes de ALL pediátrica y recidivante.
- Xenoinjertos de leucemia de células T recidivante pediátrica: Las células TAIL7 o las células de los pacientes con T-ALL recidivante (alta celularidad; ≥90 % de implicación de BM) se usarán para los xenoinjertos; los especímenes de los pacientes se proporcionarán por el Dr. Batra, de acuerdo con las regulaciones del IRB. Las células leucémicas (1x106 TAIL7 células; 2-3x106 células pacientes/ratones) se trasplantarán IV en ratones NSG (de 7-9 semanas de edad).
- Ratones se controlarán semanalmente para determinar la presencia de blastos humanos en PB, mediante citometría de flujo. Los animales que muestren >2 % de blastos leucémicos circulantes se asignarán aleatoriamente en grupos experimentales, y comenzarán el tratamiento.
- Regímenes terapéuticos. Se evaluarán los siguientes regímenes terapéuticos:
- (i) Monoterapia con el compuesto de prueba. Los ratones se trataron con el compuesto de prueba (po; 50 mg/kg/día; b.i.d.) durante tres ciclos (5 días de tratamiento y 2 días de descanso) o con la formulación del vehículo, como control.
- (ii) Régimen de Doble Fármaco Compuesto de Prueba más Quimioterapia. Los ratones se trataron con regímenes de doble fármaco, en comparación con los regímenes de monoterapia respectivos (fármacos individuales usados en algunas dosificaciones, dentro del mismo experimento). En los regímenes de doble fármaco, el compuesto de prueba (po; 50

mg/kg/día; b.i.d.) se evalúa en combinación con: (a) Dexametasona (ip, 15 mg/kg, lunes-viernes, durante 2 semanas); (b) Vincristina (ip, 0,5 mg/kg, cada 4 días durante 3 semanas); (c) Doxorrubicina (ip; 1 mg/kg/día, cada 4 días durante 3 semanas); Metotrexato (ip; 5 mg/kg, lunes-viernes en la semana 1 y en la semana 3 de la terapia). Tales fármacos/dosis se validaron anteriormente en modelos de xenoinjertos de ALL pediátrica. El régimen o los regímenes más efectivos se usaron en la 2da fase del estudio en xenoinjertos de células de T-ALL de pacientes.

Evaluación de la progresión de la leucemia. Los animales se controlaron para detectar la aparición de leucemia (alto contenido de WBC, presencia de células humanas CD45+, marcadores de células T CD2/CD7, CD4/CD8). Los ratones se sacrificaron cuando mostraron una leucemia completa o cuando estaban moribundos, o a los 60 días después de finalizar la terapia si no se detectan células de ALL humanas en PB. Se realizaron los análisis fenotípicos de las células de la BM de los fémures (anticuerpos huCD45, CD2, CD4/CD8; muCD45), así como también la tinción con H&E y el análisis de las tibias, bazo, hígado, ganglios linfáticos y masas anormales.

Criterios de éxito: (i) tiempo de remisión después de la terapia; (ii) supervivencia libre de signos de leucemia después del régimen de tratamiento; (iii) progresión de la leucemia en los grupos de fármacos con respecto a los grupos control, con curvas de supervivencia global; (iv) número de blastos leucémicos en la etapa terminal (BM); (v) nivel de infiltración parenquimatosa en los órganos. Se realizarán comparaciones directas de los grupos de doble fármaco versus monoterapia.

Ejemplo. Se evaluaron el E3330 y el Ejemplo 5c en el modelo de xenoinjerto durante un ciclo de 5 días. Ratones NSG (n=5/grupo) trasplantados con células de T-ALL refractaria. Después de 14 días posteriores al trasplante, los animales se trataron con inhibidores de las funciones redox de Ref-1 Ejemplo 5c (25 mg/kg/día, b.i.d.) o E3330 (50 mg/kg/día, b.i.d.). Al final del tratamiento, se determinó la frecuencia de células humanas CD45+ en la sangre periférica (PB) y en la médula ósea (BM). Los animales se sacrificaron para el análisis. Se observó una disminución significativa de los blastos leucémicos circulantes después de un ciclo de tratamiento con el compuesto de prueba (régimen de 5 días). El análisis al finalizar un régimen de tratamiento corto (1 ciclo) demostró que el tratamiento con los inhibidores de las funciones redox de Ref-1, E3330 o 5c, resultó en una disminución significativa de los blastos circulantes ($p<0,05$) en comparación con el grupo vehículo, así como también una disminución marcada en la frecuencia de CD45+ en la BM de los animales sacrificados, como se muestra en la Figura 9A y en la Figura 9B, respectivamente.

Ejemplo. Ref-1 se expresa en las células T leucémicas en la médula ósea maligna, y su expresión aumenta significativamente en células leucémicas resistentes a fármacos. La inmunotransferencia (IB) demostró la expresión de Ref-1 en células TAIL7 (de ALL recidivante), en líneas celulares inmortalizadas de T-ALL (SupT1, Jurkat, MOLT4), y en células primarias de T-ALL recolectadas de los pacientes, que incluyen los pacientes recidivantes. La activación de PI3K es necesaria para la viabilidad mediada por interleucina 7, la proliferación, el uso de la glucosa, y el crecimiento de células de leucemia linfoblástica aguda de células T. Ver, J Exp Med 200, 659-669 (2004). Una línea celular ilustrativa de leucemia humana de células T dependiente de IL-7 se describe en Blood 103, 1891-1900 (2004).

Ejemplo. Análisis de la transferencia Western. Para los lisados de células enteras, las células se cosecharon, se lisaron en tampón RIPA (Santa Cruz Biotechnology, Santa Cruz, CA), y las proteínas se cuantificaron y se sometieron a electroforesis. Los extractos nucleares y citoplasmáticos se aislaron mediante el uso de un método convencional (Ver, Jackson, (2006)). La inmunotransferencia se realizó mediante el uso de los siguientes anticuerpos: APE1 (Novus Biologicals; Littleton, CO), STAT1, STAT3, STAT5, p-STAT1(Y701), p-STAT3(Y705), p-STAT5 (Y694) (Cell Signaling; Danvers, MA), y tubulina (Sigma Aldrich) o GAPDH (Santa Cruz).

Ejemplo. Ensayo de cambio de movilidad electroforética (EMSA). Los ensayos EMSA se realizaron como se describió anteriormente (Georgiadis, (2008) #15789) con algunas modificaciones. Brevemente, para el ensayo de super desplazamiento, se incubaron previamente 6 µg del anticuerpo STAT3 (Santa Cruz Biotechnology, Inc, Santa Cruz, CA) con 15 mg del extracto nuclear de células PaCa-2 (tratadas con 50 ng/mL de IL-6 durante 2 horas en suero al 2 %), seguido por un 1 µg/mL de poly(dI-dC) • poly(dI-dC) (Amersham Biosciences, Piscataway, NJ) y 0,1 pmol del oligonucleótido de ADN de doble cadena marcado con 5'HEX (Midland Certified Reagent Company, Midland, TX), que contiene la secuencia consenso de repetición directa de STAT3, durante 15 minutos (Preston, (2005)). Para el experimento de APE1 que interactúa con STAT3, la proteína APE1 purificada se redujo con DTT 2 mM (ditiotreitol) durante 10 minutos y se diluyó hasta una concentración final de 4 mg con DTT 0,4 mM en PBS. La APE1 reducida se añade a 15 mg de extracto nuclear como se indica anteriormente. La concentración final de DTT en las reacciones redox es de 0,04 mM. Para EMSA con tratamiento con un compuesto descrito en la presente descripción, tal como el E3330 o los Ejemplos 5, el compuesto se incuba previamente con APE1 reducido, purificado, en el tampón de la reacción EMSA durante 30 minutos, seguido de la adición de 3 µg de extracto nuclear.

Ejemplo. Dosis máxima tolerada (MTD). Los compuestos descritos en la presente descripción exhiben una amplia ventana terapéutica. Los Ejemplos E3330, 5a, 5c, y 5e demostraron una buena tolerancia de las dosis orales de hasta 150-200 mg/kg/día, tanto en los protocolos de dosis única como en los protocolos de dosificación múltiple (estudios de 2 semanas). La MTD de las dosis únicas para todos los compuestos fue mayor que 250 mg/kg, y la MTD para las dosis múltiples fue mayor que 200 mg/kg. Los animales se controlaron durante hasta 14 días después de finalizar la dosificación. No se observó una pérdida de peso significativa. Se observaron resultados similares con la dosificación intraperitoneal. En cada

caso, las dosis de 150-200 mg/kg/día se espera que sean mucho más altas que las usadas en el tratamiento de enfermedades como se describe en la presente descripción.

Ejemplo. Bioquímica. Los compuestos descritos en la presente descripción, que incluyen el E3330, y los Ejemplos 5a, 5c y 5e, no afectan el estado de activación de otras vías de señalización implicadas en la T-ALL. Ese resultado es diferente a lo que se observa con otros compuestos tales como PI3K/Akt o mTOR. Los compuestos descritos en la presente descripción, que incluyen el E3330, y los Ejemplos 5a, 5c y 5e, no afectan el estado de fosforilación y la translocación nuclear de STAT3. En cambio, los compuestos descritos en la presente descripción, que incluyen el E3330 y los Ejemplos 5a, 5c y 5e, alteran la unión al ADN y la actividad transcripcional de los TF dianas de Ref-1, que incluyen STAT3, AP-1 y NF-κB.

Ejemplos de los compuestos

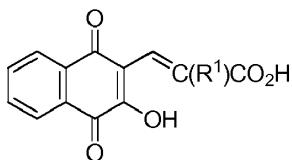
Ejemplo 1. Los siguientes compuestos de los ejemplos se describen en la presente descripción y pueden prepararse como se describe en el esquema anterior.

5 10 5a	5c	5d
15 20 5e	5f	5g
25 30 (E)-5h	(Z)-5h	5i
35 40 5j	5k	6a
45 50 6b	6c	E3330

55

60

5

2a: R¹ = Me2b: R¹ = Pr

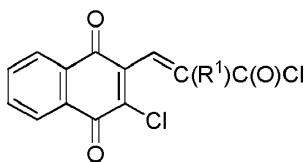
10

Ejemplo 2a. En un matraz de 3 cuellos de 2L equipado con un agitador mecánico y un tubo fritado con dispersión de gas se colocaron 2-iodo-3-hidroxi-1,4 naftoquinona (18 g, 0,06 mol) y ácido metacrílico (12,9 g, 0,15 mol) en una solución de carbonato de potasio (41,4 g, 0,3 mol) en agua (600 mL). La mezcla de reacción se agitó y se burbujeó con argón durante 30 minutos. Se añadió acetato de Paladio (II) (0,67 g, 0,003 mol) y se continuó el burbujeo durante 30 minutos adicionales. La mezcla resultante se calentó en un baño de aceite a 100 °C. El análisis por HPLC demostró que la reacción se completó después de 1 hora. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se filtró el Pd metálico negro. El filtrado se colocó en un matraz de 3 cuellos de 2 L equipado con un agitador mecánico, se enfrió en un baño de metanol en hielo y se acidificó con H₃PO₄ (160 mL) 50 % a pH =2. Después de agitar durante 1 hora, el sólido se recolectó, se lavó con agua (1 L), una mezcla de acetona al 20 % en agua (500 mL) y se secó al aire para proporcionar 12,6 g (81 %) de 2a como un sólido de color mostaza. El análisis por HPLC demostró una pureza de 98 %. NMR (d₄-MeOH : d₆-DMSO ; 1:2) δ 7,6-8,2 (m, 4H), 7,3 (q, 1H), 4,7 (br s, 2H), 1,8 (d, 3H).

EJEMPLO 2b. De manera similar, se preparó 2b con un rendimiento de 72 %. NMR (d₆-DMSO) δ 12,6 (br s, 1H), 11,65 (br s, 1H), 8,0 (m, 2H), 7,8(m, 2H), 7,15 (s, 1H), 2,1(m, 2H), 1,4 (m, 2H), 0,8 (m, 3H).

25

30

3a: R¹ = Me3b: R¹ = Pr

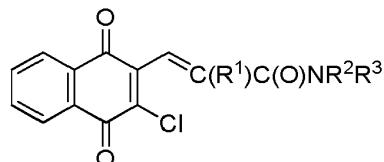
35

Ejemplo 3a. A una suspensión de 2a (3,61 g, 0,014 mol) y DMF (0,1 mL) en diclorometano (75 mL) se añadió cloruro de oxalilo (17,5 mL de 2M en CH₂C₁₂, 0,035 mol) durante 20 minutos a temperatura ambiente. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche y después se concentró bajo presión reducida para proporcionar 3 a 4,1 g (100 %) como un sólido marrón. Este sólido se usó directamente en la siguiente etapa. NMR (CDC₁₃) δ 7,8-8,2 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 2H), 7,65 (q, 1H), 1,9 (d, 3H).

EJEMPLO 3b. De manera similar, se preparó 3b. NMR (CDC₁₃) δ 7,8-8,2 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 2H), 7,4 (s, 1H), 2,1-2,4 (m, 2H), 1,2-1,7 (m, 2H), 0,6-1,0 (m, 3H).

45

50

4a: R¹ = Me, R² = R³ = Me4b: R¹ = Me, R² = H, R³ = Me4c: R¹ = Pr, R² = R³ = Et4d: R¹ = Pr, R² = H, R³ = OMe4e: R¹ = Pr, R² = R³ = Me

60

Ejemplo 4a. Para una solución de 3a crudo (8,85 g, 0,03 mol) en diclorometano (50 mL) había una solución de hidrocloruro de dimetil amina (3,67 g, 0,945 mol) y diisopropil amina (11,6 g, 0,09 mol) en diclorometano (50 mL) a temperatura ambiente durante 45 minutos. El análisis por HPLC después de 15 minutos demostró que la reacción se había completado. La mezcla de reacción se lavó con agua (100 mL), HCl 1M (2X100 mL), salmuera (100 mL), se filtró a través de un papel de filtro IPS y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 8,8 g de un sólido rojo intenso. El sólido se sometió a cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (150 g) con sulfato de sodio anhidro (20 g) en la parte superior empaquetado con hexano. La columna se eluyó con porciones de 125 mL de acetato de etilo 15 % en hexano para las

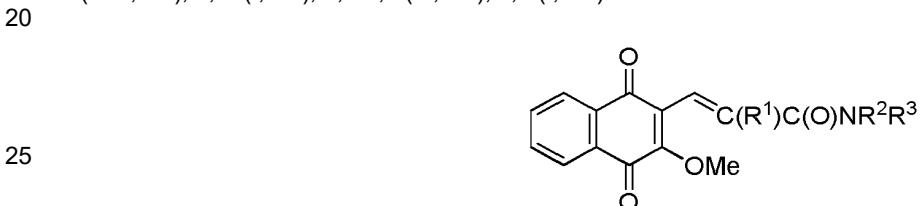
fracciones 1-4, acetato de etilo 25 % en hexano para las fracciones 5-8, acetato de etilo 35 % en hexano para las fracciones 9-16, y acetato de etilo 50 % en hexano para las fracciones 17-32. Todas las fracciones se controlaron mediante TLC (acetato de etilo: hexano; 1:1) y algunas fracciones mediante HPLC. El producto se eluyó en las fracciones 21 a 30. Se combinaron y se concentraron bajo presión reducida para proporcionar 6,5 g de un sólido naranja. Este sólido se suspendió en acetato de etilo al 15 % en hexano (50 mL) y se agitó durante 15 minutos. El sólido se recolectó y se secó al aire para proporcionar 6,1 g (67 %) de 4a como un sólido naranja. El análisis mediante HPLC demostró una pureza de 99 %. NMR (CDC13) δ 7,9-8,2(m, 2H), 7,5-7,8(2H), 6,5(q, 1H), 3,1(br s, 6H), 1,9(d, 3H).

Ejemplo 4b. De manera similar, se preparó 4b (67 %). NMR (CDC13) δ 7,9-8,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 6,9 (q, 1H), 6,3 (br s, 1H), 2,9 (d, 3H), 1,9 (d, 3H).

Ejemplo 4c. De manera similar, se preparó 4c (62 %). NMR (CDC13) δ 8,1-8,3 (m, 2H), 7,7-7,8 (m, 2H), 6,1 (s, 1H), 3,6 (br d, 4H), 2,2 (t, 2H), 1,45 (m, 2H), 1,25 (br s, 6H), 0,9 (t, 3H).

Ejemplo 4d. De manera similar, se preparó 4d (73 %). NMR (CDC13) δ 8,85 (s, 1H), 8,25 (m, 2H), 8,1 (m, 2H), 6,65 (br s, 1H), 3,9 (s, 3H), 2,2 (t, 2H), 1,5 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

Ejemplo 4e. De manera similar, se preparó 4e (59 %). NMR (CDC13) δ 7,9-8,2 (m, 2H), 7,6-7,8 (m, 2H), 6,1 (s, 1H), 3,2 (br d, 2H), 2,3- (t, 2H), 1,2-1,7 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).



30 **5a:** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$

35 **5b:** $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{Me}$

40 **5c:** $\text{R}^1 = \text{Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Et}$

45 **5d:** $\text{R}^1 = \text{Pr}$, $\text{R}^2 = \text{H}$, $\text{R}^3 = \text{OMe}$

50 **5e:** $\text{R}^1 = \text{Pr}$, $\text{R}^2 = \text{R}^3 = \text{Me}$

35 Ejemplo 5a. A una solución de 4a (4,25 g, 0,014 mol) en metanol (100 mL) se añadió una solución de metóxido de sodio en metanol (4,2 mL de 5M) en una porción bajo argón. La mezcla de reacción se acidificó a pH=3 mediante el uso de HCl 3M (3,5 mL), y después se concentró bajo presión reducida. El residuo resultante se disolvió en acetato de etilo (150 mL), se lavó con agua (2X75 mL), salmuera (1X100 mL), se filtró a través de un papel de filtro IPS y se concentró bajo presión reducida para proporcionar 4,2 g de un aceite que solidificó. Este sólido se trituró con hexano (50 mL) durante 30 minutos y el sólido se recolectó y se secó al aire para proporcionar 3,8 g (86 %) de 5a (86 %) como un sólido naranja claro. El análisis por HPLC demostró una pureza de 100 %. NMR (CDCl3) δ 8,1 (m, 2H), 7,8(m, 2H), 6,3(s, 1H), 4,15(s, 3H), 3,2(br d, 6H), 1,8(s, 3H).

45 Ejemplo 5c. De manera similar, se preparó 5c (96 %). El análisis mediante HPLC demostró una pureza de 99 %. NMR (CDC13) δ 8,15 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 6,2 (s, 1H), 4,1 (s, 3H), 3,6 (br d, 4H), 2,2 (t, 2H), 1,4 (m, 4H), 1,25 (br d, 4H), 0,85 (t, 3H).

50 Ejemplo 5d. De manera similar, se preparó 5d (83 %). El análisis mediante HPLC demostró una pureza de 99 %. NMR (CDC13) δ 8,1 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 6,65 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,9 (s, 3H), 2,2 (t, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,85 (t, 3H).

55 Ejemplo 5e. De manera similar, se preparó 5e. El análisis por HPLC demostró una pureza de 100 %. NMR (CDC13) δ 8,15 (m, 2H), 7,8 (m, 2H), 6,2 (s, 1H), 4,15 (s, 3H), 3,2 (br d, 6H), 2,2 (t, 2H), 1,45 (m, 2H), 0,9 (t, 3H).

60 Ejemplo Comparativo 5b. De manera similar, se preparó 5b (94 %). El análisis por HPLC demostró una pureza de 93 %. NMR (CDC13) δ 8,1 (m, 2H), 7,75 (m, 2H), 7 (s, 1H), 6,1 (br s, 1H), 4,1 (s, 3H), 2,95 (d, 3H), 1,85 (s, 3H).

En cada uno de los ejemplos anteriores, así como también a lo largo de toda la descripción en la presente descripción, debe entenderse que la geometría del doble enlace puede ser (E), (Z) o cualquier mezcla de estos, a menos que se indique de cualquier otra manera. Por ejemplo, (Z)-5h corresponde al isómero (Z), y (E)-5h corresponde al isómero (E) del doble enlace.

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica para usar en el tratamiento de la leucemia seleccionada del grupo que consiste en leucemia linfoblástica aguda (ALL) pediátrica, ALL infantil, ALL de células T (T-ALL), ALL recidivante, ALL refractaria, y ALL resistente a glucocorticoides, la composición comprende al menos ácido 3-[(5-(2,3-dimetoxi-6-metil 1,4-benzoquinol)-2-noril-2-propenoico (E3330) o una sal farmacéuticamente aceptable de este.
2. La composición para usar de conformidad con la reivindicación 1, en donde la composición comprende, además, uno o más portadores, diluyentes, o excipientes, o una combinación de estos.
3. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde el compuesto es un inhibidor selectivo de la función redox de Ref-1.
4. La composición para usar de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1-3 que comprende, además, uno o más agentes quimioterapéuticos antileucémicos o uno o más inhibidores de enzimas antileucémicos, o una combinación de estos.
5. La composición para usar de conformidad con la reivindicación 4 que comprende, además, al menos un agente quimioterapéutico antileucémico adicional seleccionado del grupo que consiste en dexametasona, vincristina, doxorubicina y metotrexato.

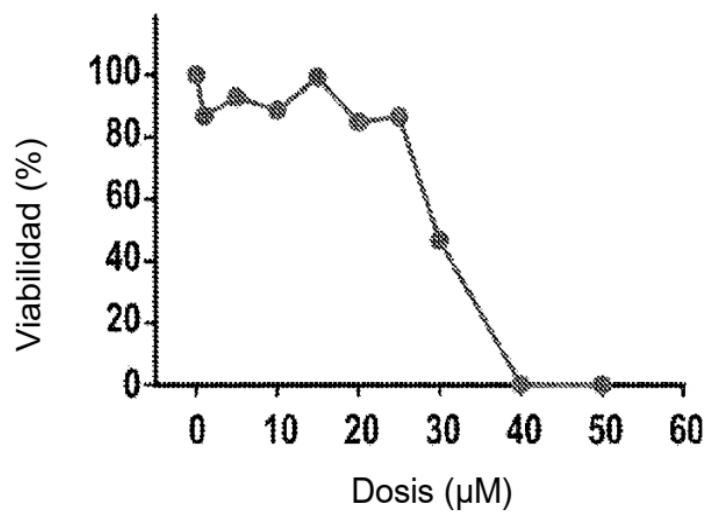


Figura 1

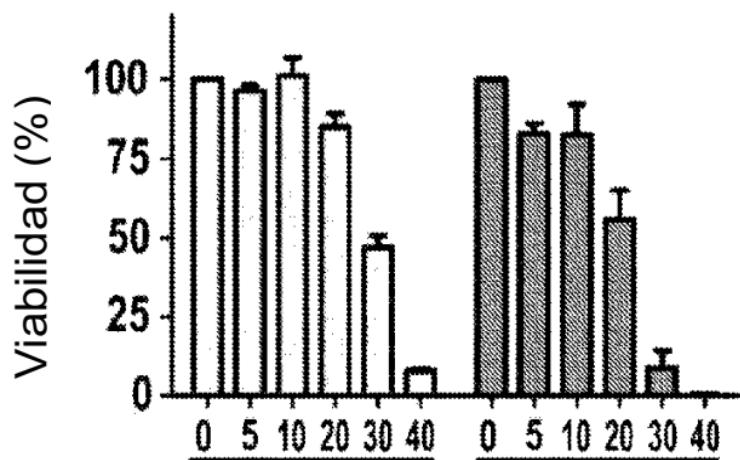


Figura 2A

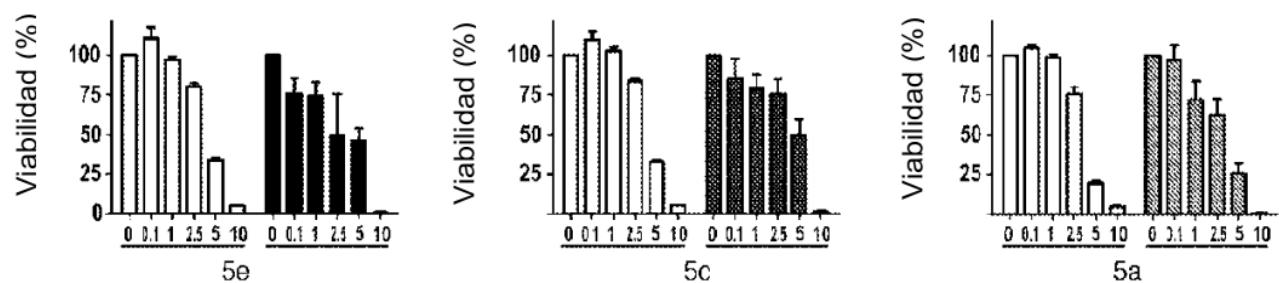


Figura 2B

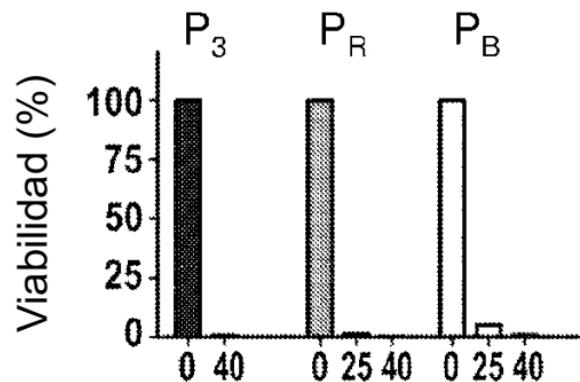


Figura 3A

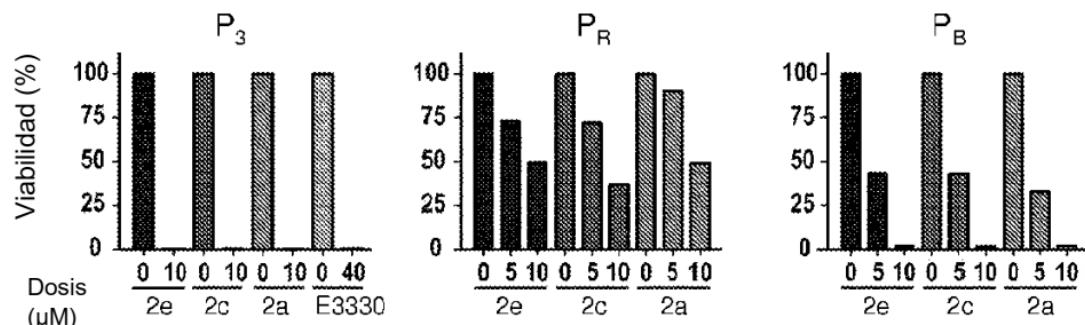


Figura 3B

ES 2 689 665 T3

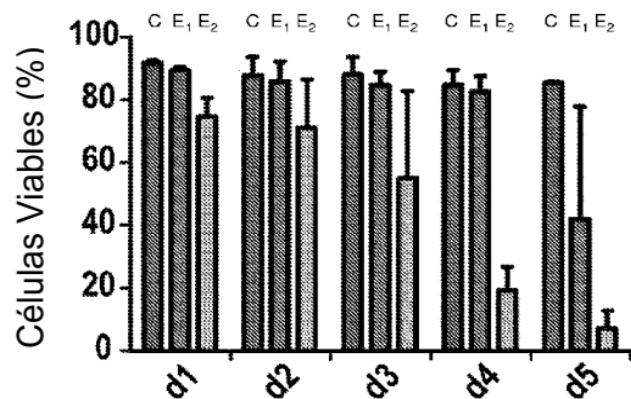


Figura 4

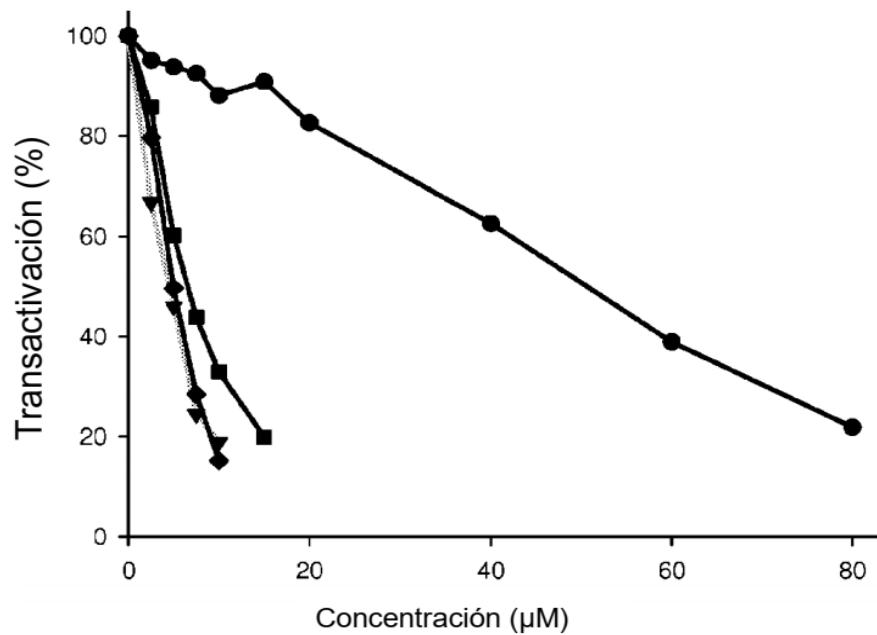


Figura 5

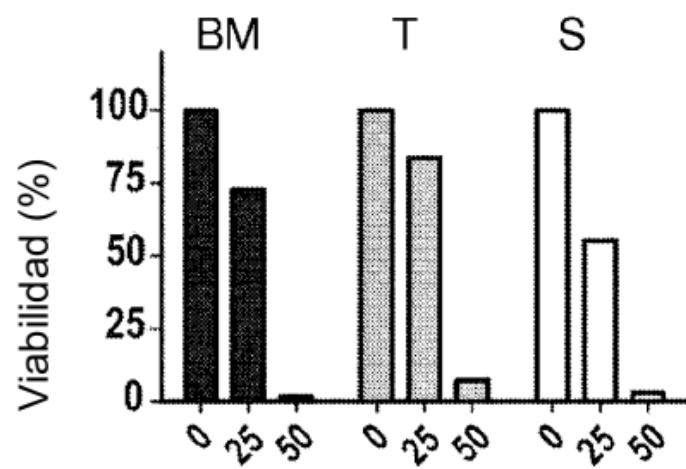


Figura 6

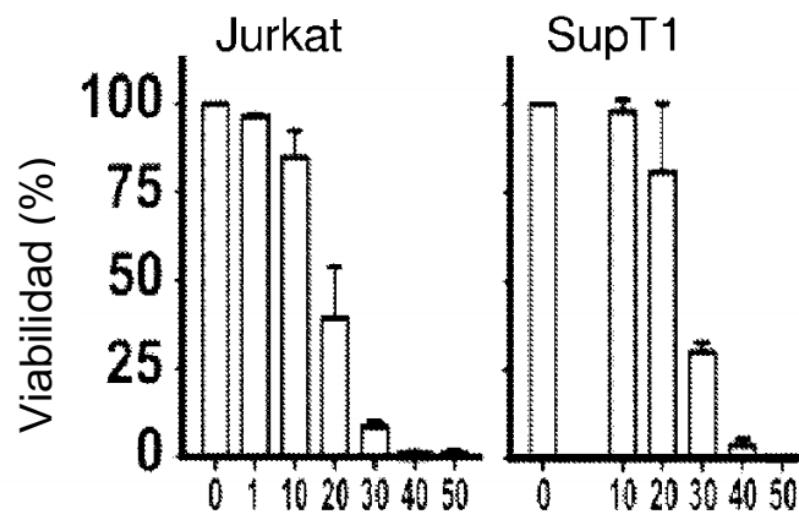


Figura 7A

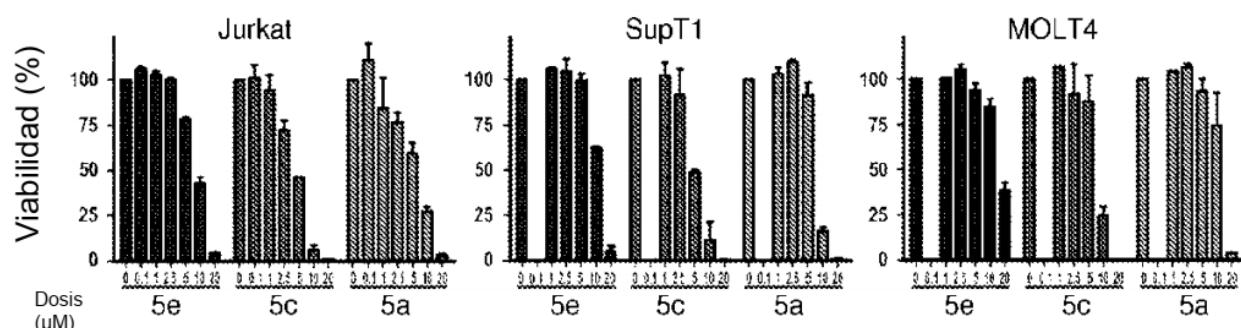


Figura 7B

ES 2 689 665 T3

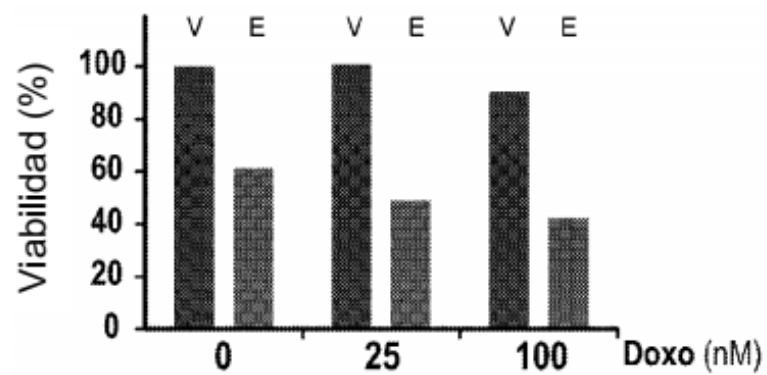


Figura 8A

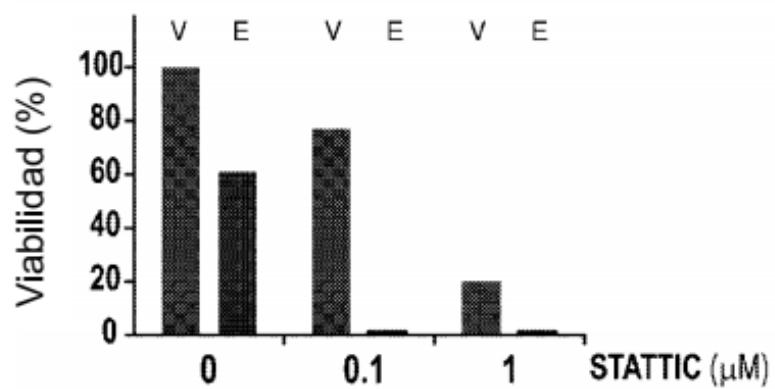


Figura 8B

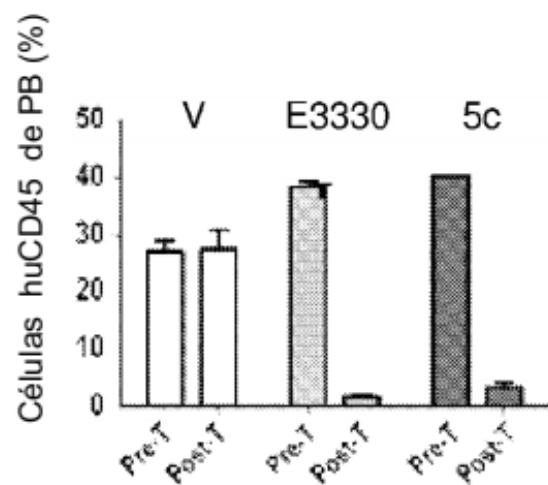


Figura 9A

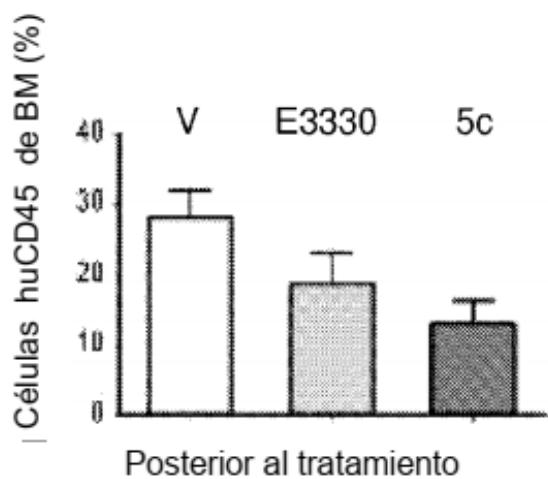


Figura 9B