



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 362 998**

51 Int. Cl.:

A61K 31/425 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/4745 (2006.01)

A61K 31/505 (2006.01)

A61K 31/282 (2006.01)

A61K 31/337 (2006.01)

A61K 31/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03792573 .2**

96 Fecha de presentación : **07.08.2003**

97 Número de publicación de la solicitud: **1545519**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.06.2005**

54

Título: **Terapia de combinación para enfermedades hiperproliferativas.**

30

Prioridad: **19.08.2002 US 404461 P**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
18.07.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
18.07.2011

73

Titular/es: **PFIZER Inc.**
235 East 42nd Street
New York, New York 10017-5755, US
OSI PHARMACEUTICALS, Inc.

72

Inventor/es: **Beebe, Jean, Saccuzzo;**
Ferrante, Karen, Jean;
Jani, Jitesh, Pranal;
Schaeffer, Tracey, Lee;
Healey, Diane, Ingeborg y
O'Leary, James, John

74

Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 362 998 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

Terapia de combinación para enfermedades hiperproliferativas

Antecedentes de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de una combinación de compuestos en la preparación de un agente para el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas. Más particularmente, la presente invención se refiere al uso de (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de gemcitabina y (ii) un derivado de isotiazol en la preparación de un agente para administración simultánea o secuencial para tratar enfermedades hiperproliferativas, tales como el cáncer. La presente invención también se refiere a composiciones farmacéuticas útiles en el tratamiento de enfermedades hiperproliferativas en mamíferos, que contienen clorhidrato de gemcitabina en combinación con un derivado de isotiazol, según la fórmula 1.

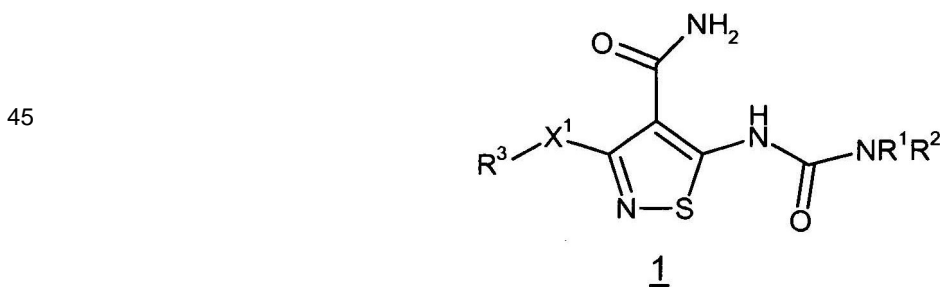
10 El cáncer sigue siendo una de las principales causas de muerte en los Estados Unidos y en otros países desarrollados. Actualmente, una gran cantidad de fármacos están siendo probados en ensayos clínicos para el tratamiento de una amplia variedad de cánceres. Uno de los enfoques de preferencia para el tratamiento del cáncer ha sido la terapia de combinación. Una de las ventajas de la terapia de combinación ha sido la capacidad de atacar el cáncer usando agentes que tienen diferentes mecanismos de acción. En algunos casos se ha encontrado que esto da lugar a una eficacia mejorada en ensayos tal como lo indica la mayor supervivencia libre de la enfermedad y la supervivencia global a partir del uso de los protocolos de combinación.

15 Uno de los tratamientos más nuevos que está siendo desarrollado es el de la terapia dirigida para tratar el cáncer. Se sabe que una célula puede convertirse en cancerosa en virtud de la transformación de una porción de su ADN en un oncogén (es decir, un gen que tras la activación da lugar a la formación de células tumorales malignas). Muchos oncogenes codifican proteínas que son tirosina cinasas aberrantes capaces de causar la transformación de la célula. Como alternativa, la sobreexpresión de una tirosina cinasa proto-oncogénica normal también puede dar como resultado un trastorno proliferativo, dando lugar en algunos casos a un fenotipo maligno. Se ha demostrado que determinadas tirosina cinasas pueden mutar o sobreexpresarse en muchos cánceres humanos tales como el cáncer de cerebro, de pulmón, cánceres de células escamosas, de vejiga, gástricos, de mama, de la cabeza y el cuello, esofágico, ginecológicos y de tiroides. Además, la sobreexpresión de un ligando para un receptor tirosina cinasa puede dar lugar a un aumento en el estado de activación del receptor, dando como resultado la proliferación de las células tumorales o de las células endoteliales. Por consiguiente, se cree que los inhibidores de los receptores tirosina cinasa, tales como los compuestos de la presente invención, son útiles como inhibidores selectivos del crecimiento de células cancerosas en mamíferos.

20 Se sabe que los factores de crecimiento polipeptídicos, tales como el factor de crecimiento de endotelial vascular (VEGF) que tiene una alta afinidad por el receptor que contiene el dominio de inserción de cinasa (KDR) humano o el receptor de la cinasa 1 del hígado fetal (FLK-1) murino, han sido asociados con la proliferación de células endoteliales y más concretamente con la vasculogénesis y la angiogénesis. Véase la solicitud internacional PCT número de publicación WO 95/21613 (publicada el 17 de agosto de 1995). Pueden utilizarse agentes tales como los compuestos de la presente invención, que son capaces de unirse o de modular el receptor KDR/FLK-1, para tratar los trastornos relacionados con la vasculogénesis o la angiogénesis tales como la diabetes, la retinopatía diabética, el hemangioma, el glioma, el melanoma, el sarcoma de Kaposi y los cánceres de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y el cáncer epidermoide.

Resumen de la invención

40 La presente invención se refiere al uso de (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de gemcitabina; y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula 1



o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, en la que:

50 en la que X¹ es O o S;

R¹ es H, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, -C(O)(alquilo C₁-C₁₀), -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_t(heterocíclico de 4 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀) o -C(O)(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros),

5 en los que t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo alquilo opcionalmente incluye 1 o 2 restos hetero seleccionados de O, S y -N(R⁶)- con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y uno de S no estén unidos directamente el uno al otro; dichos grupos R¹ arilo y heterocíclico están opcionalmente condensados a un grupo arilo C₆-C₁₀, a un grupo cíclico saturado C₅-C₈, o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; 1 o 2 átomos de carbono en los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos por un resto oxo (=O); los restos -(CH₂)_t- de los grupos R¹ anteriores opcionalmente incluyen un enlace doble o triple carbono-carbono en el que t es un número entero desde 2 hasta 5; y los grupos R¹ anteriores, excepto H, están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 grupos R⁴;

10 R² se selecciona de la lista de sustituyentes proporcionados en la definición de R¹, -SO₂(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -SO₂(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros) y -OR⁵, t es un número entero que varía desde 0 hasta 5, los restos -(CH₂)_t- de los grupos R² anteriores incluyen opcionalmente un enlace doble o triple carbono-carbono en el que t es un número entero desde 2 hasta 5, y los grupos R² anteriores están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 grupos R⁴;

15 o R¹ y R² pueden tomarse juntos con el nitrógeno al que cada uno está unido para formar un anillo monocíclico o policíclico saturado de 4 a 10 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que dichos anillos saturados y heteroarilos opcionalmente incluyen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S y -N(R⁶)- además del nitrógeno al que están unidos R¹ y R², dicho -N(R⁶)- es opcionalmente =N- o -N= en la que R¹ y R² se toman juntos como dicho grupo heteroarilo, dicho anillo saturado opcionalmente puede estar parcialmente insaturado incluyendo 1 o 2 enlaces dobles carbono-carbono, y dichos anillos saturados y heteroarilos, que incluyen el grupo R⁶ de dicho -N(R⁶)-, están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 grupos R⁴;

20 R³ es H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), o -(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros), en los que t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo alquilo opcionalmente incluye 1 o 2 restos hetero seleccionados de O, S y -N(R⁶)- con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y uno de S no estén unidos directamente el uno al otro; dichos grupos R³ arilo y heterocíclico están opcionalmente condensados a un grupo arilo C₆-C₁₀, a un grupo cíclico saturado C₅-C₈, o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; 1 o 2 átomos de carbono en los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos por un resto oxo (=O); los restos -(CH₂)_t- de los grupos R³ anteriores opcionalmente incluyen un enlace doble o un enlace triple carbono-carbono en el que t es un número entero desde 2 hasta 5, y los grupos R³ anteriores están opcionalmente sustituidos por 1 a 5 grupos R⁴;

30 cada R⁴ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -OR⁵, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)OR⁵, -OC(O)R⁵, -NR⁶SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁶C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -S(O)_jR⁷ en el que j es un número entero que varía desde 0 hasta 2, -SO₃H, -NR⁵(CR⁶R⁷)_iOR⁶, -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -SO₂(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -S(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -O(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros) y -(CR⁶R⁷)_mOR⁶, en los que m es un número entero desde 1 hasta 5 y t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo alquilo opcionalmente contiene 1 o 2 restos hetero seleccionados de O, S y -N(R⁶)- con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y uno de S no estén unidos directamente el uno al otro; dicho grupos R⁴ arilo y heterocíclico están opcionalmente condensados a un grupo arilo C₆-C₁₀, a un grupo cíclico saturado C₅-C₈, o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; 1 o 2 átomos de carbono en los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos por un resto oxo (=O); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los grupos R⁴ anteriores están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -NR⁶SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -OC(O)R⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -(CR⁶R⁷)_mOR⁶ en los que m es un número entero desde 1 hasta 5, -OR⁵ y los sustituyentes presentados en la definición de R²;

45 Cada R⁵ se selecciona independientemente de H, alquilo C₁-C₁₀, -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀) y -(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros), en los que t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo alquilo opcionalmente incluye 1 o 2 restos hetero seleccionados de O, S y -N(R⁶)- con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y uno de S no estén unidos directamente el uno al otro; dichos grupos R⁵ arilo y heterocíclico están opcionalmente condensados a un grupo arilo C₆-C₁₀, a un grupo cíclico saturado C₅-C₈, o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; y los sustituyentes R⁵ anteriores, excepto H, están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -C(O)R⁶, -C(O)OR⁶, -CO(O)R⁶, -NR⁶C(O)R⁷, -C(O)NR⁶R⁷, -NR⁶R⁷, hidroxilo, alquilo C₁-C₆, y alcoxi C₁-C₆; y,

50 cada R⁶ y R⁷ es independientemente H o alquilo C₁-C₆;

para la fabricación de productos farmacéuticos para administración simultánea o secuencial para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

55 En una forma de realización del uso de la presente invención el trastorno hiperproliferativo es el cáncer, en la que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de cerebro, de células escamosas, de vejiga, cáncer gástrico, pancreático, de mama, de cabeza, de cuello, esofágico, de próstata, colorrectal, de pulmón, renal, ovárico, de riñón, ginecológico y de tiroides.

En una forma de realización de preferencia el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, de

mama, de pulmón, de colon y de ovario.

En una forma de realización de más preferencia el cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de próstata, de mama y de pulmón.

En una forma de realización de preferencia el cáncer de mama es cáncer de mama metastásico.

- 5 En otra forma de realización de preferencia el cáncer del pulmón es cáncer de pulmón no microcítico (NSCL).

En otra forma de realización del uso de la presente invención el trastorno hiperproliferativo es no canceroso.

En una forma de realización el trastorno hiperproliferativo no canceroso es la hiperplasia benigna de la piel o de la próstata.

- 10 Los compuestos de preferencia incluyen los de fórmula 1 en la que R^2 es H y R^1 es alquilo C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de $-NR^5R^6$, $-NR^5(CR^6R^7)_tOR^6$ y $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 5 a 10 miembros) en los que t es un número entero desde 0 hasta 5. Los grupos R^1 específicos de preferencia incluyen propilo, butilo, pentilo y hexilo opcionalmente sustituidos por dimetilamino, hidroxilo, pirrolidinilo, morfolino y etil-(2-hidroxi-etil)-amino.

- 15 Otros compuestos de preferencia incluyen los de fórmula 1 en la que R^2 es H y R^1 es $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 5 a 10 miembros), en el que t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo heterocíclico opcionalmente está condensado a un grupo arilo C_6 - C_{10} , a un grupo cíclico saturado C_5 - C_8 , o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; y dicho grupo R^1 , que incluye las porciones opcionalmente condensadas de dicho grupo R^1 , está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1 - C_4 , hidroxilo e hidroximetilo. Los grupos heterocíclicos específicos de preferencia de dicho grupo R^1 son morfolino, pirrolidinilo, indazolilo, piperazinilo, piperidinilo y 2,5-diaza-biciclo[2.2.1]hept-2-ilo, la variable t de dicho grupo R^1 varía desde 2 hasta 5, y dichos grupos heterocíclicos están opcionalmente sustituidos por hidroxilo, hidroximetilo y metilo.

- 20 Otros compuestos de preferencia incluyen los de fórmula 1 en la que R^3 es $-(CH_2)_t$ (arilo C_6 - C_{10}) en el que t es un número entero desde 1 hasta 3 y dicho grupo R^3 está opcionalmente sustituido por 1 a 4 grupos R^4 . Los grupos R^3 específicos de preferencia incluyen bencilo opcionalmente sustituido por 1 a 4 sustituyentes independientemente seleccionados de halo y alquilo C_1 - C_4 . Los grupos R^3 de preferencia más específicos incluyen bencilo sustituido por 1 hasta 4 sustituyentes independientemente seleccionados de metilo, flúor, cloro y bromo.

- 25 Las formas de realización específicas de la presente invención incluyen los siguientes compuestos:

amida del ácido 5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;

- 30 amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-(3-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;

- 35 amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(6-dimetilamino-hexil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(5-isopropilamino-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;

- 40 amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il)-pentil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

- 45 amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;

- amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- 5 amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- sal mesilato de amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 10 amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(3-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico};
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- 15 amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-(3-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil}-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(5-hidroxi-6-piperidin-1-il)-hexil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-bromo-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- 20 sal clorhidrato de amida del ácido 3-(4-Bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- 25 amida del ácido 5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(5-metil-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- 30 amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-{3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido}-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- 35 amida del ácido 5-[3-(4-dimetilamino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(3-hidroxi-5-isopropilamino-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(3-isopropilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- 40 amida del ácido 5-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butyl]-ureido}-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-(3-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butyl}-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;

- amida del ácido 5-[3-(4-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-imidazol-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 5 amida del ácido 5-(3-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-(2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 10 amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-dimetilamino-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 15 amida del ácido 3-(4-bromo-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-imidazol-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- 20 amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-(3-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(3-metilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(3-amino-propil)-3-metil-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(4-dietilamino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 25 amida del ácido 3-(3-cloro-2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-dimetilamino-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-(3-[4-[Bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butyl]-ureido)-3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- y las sales e hidratos farmacéuticamente aceptables de los compuestos anteriores.
- Las formas de realización de preferencia de la presente invención incluyen los siguientes compuestos:
- 30 amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- sal mesilato de amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-(3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- 35 amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butyl]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-(3-[4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butyl]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- 40 amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(6-dimetilamino-hexil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(5-isopropilamino-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- sal clorhidato de amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-

carboxílico;

y las sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

Las formas de realización de más preferencia de la presente invención incluyen compuestos de fórmula 1 seleccionados del grupo que consiste en:

5 amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

sal mesilato de amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

sal clorhidrato de amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

10 y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

En una forma de realización de más preferencia de la presente invención el compuesto de fórmula 1 es una sal clorhidrato de amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico; y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.

15 La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende (i) clorhidrato de gemcitabina; y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1, en combinación con uno o más vehículos o transportadores farmacéuticamente aceptables.

20 En una forma de realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento del cáncer tal como el cáncer de cerebro, de pulmón, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de la cabeza, del cuello, renal, de próstata, colorrectal, esofágico, ginecológico (tal como de ovario) o de tiroides. En otra forma de realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como la hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) o de la próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

25 En una forma de realización de preferencia la composición farmacéutica es para el tratamiento del cáncer seleccionado de cáncer de cerebro, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de la cabeza, del cuello, esofágico, de próstata, colorrectal, de pulmón, renal, del riñón, de ovario, ginecológico y de tiroides. En una forma de realización de más preferencia la composición farmacéutica es para el tratamiento del cáncer de próstata, de mama, de pulmón, de colon y de ovario. En una forma de realización de más preferencia aún la composición farmacéutica es para el tratamiento del cáncer de próstata, de mama y de pulmón. En una forma de
30 realización de mayor preferencia la composición farmacéutica es para el tratamiento del cáncer de mama metastásico o del NSCL.

35 La invención también se refiere a una composición farmacéutica según se estableció anteriormente para el tratamiento de la pancreatitis o de la enfermedad renal (que incluye la glomerulonefritis proliferativa y la enfermedad renal inducida por la diabetes) en un mamífero, o para la prevención de la implantación del blastocito en un mamífero; o para el tratamiento de una enfermedad relacionada con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero.

40 En una forma de realización, dicha composición farmacéutica es para el tratamiento de una enfermedad seleccionada del grupo que consiste en angiogénesis tumoral, enfermedad inflamatoria crónica tales como la artritis reumatoide, la aterosclerosis, las enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y escleroderma, la diabetes, la retinopatía diabética, la retinopatía del prematuro, la degeneración macular asociada a la edad, el hemangioma, el glioma, el melanoma, el sarcoma de Kaposi y el cáncer de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

45 En una forma de realización, el uso de la presente invención se refiere al tratamiento del cáncer tal como el cáncer de cerebro, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de la cabeza, del cuello, esofágico, de próstata, colorrectal, de pulmón, renal, ginecológico (tal como de ovario) o de tiroides. En otra forma de realización, dicho procedimiento se refiere al tratamiento de un trastorno hiperproliferativo no canceroso tal como la hiperplasia benigna de la piel (por ejemplo, psoriasis) o de la próstata (por ejemplo, hipertrofia prostática benigna (HPB)).

50 La invención también se refiere al uso de (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de gemcitabina y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula 1 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable en combinación con uno o más vehículos o transportadores farmacéuticamente aceptables en la fabricación de un producto farmacéutico para administración simultánea o secuencial para el tratamiento de la pancreatitis o la enfermedad renal en un mamífero; para la prevención de la implantación del blastocito en un mamífero; para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la vasculogénesis o la angiogénesis en un mamífero.

En una forma de realización, la enfermedad se selecciona del grupo que consiste en la angiogénesis tumoral, la enfermedad inflamatoria crónica tales como la artritis reumatoide, la aterosclerosis, las enfermedades de la piel tales como psoriasis, eczema y escleroderma, la diabetes, la retinopatía diabética, la retinopatía del prematuro, la degeneración macular, el hemangioma, el glioma, el melanoma, el sarcoma de Kaposi y el cáncer de ovario, de mama, de pulmón, pancreático, de próstata, de colon y epidermoide.

Los pacientes que pueden ser tratados con los compuestos de fórmula 1 y las sales y los hidratos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos, en combinación con clorhidrato de gemcitabina según el uso de la presente invención incluyen, por ejemplo, pacientes que han recibido un diagnóstico de psoriasis, HPB, cáncer de pulmón, cáncer de hueso, cáncer pancreático, cáncer de piel, cáncer de la cabeza y el cuello, melanoma cutáneo o intraocular, cáncer de útero, cáncer de ovario, cáncer rectal o cáncer de la región anal, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de mama, tumores ginecológicos (por ejemplo, sarcomas uterinos, carcinoma de las trompas de Falopio, carcinoma de endometrio, carcinoma de cuello de útero, carcinoma de la vagina o carcinoma de la vulva), enfermedad de Hodgkin, cáncer de esófago, cáncer de intestino delgado, cáncer del sistema endocrino (por ejemplo, cáncer de tiroides, paratiroides o glándulas adrenales), sarcomas de tejidos blandos, cáncer de la uretra, cáncer del pene, cáncer de próstata, leucemia crónica o aguda, tumores sólidos de la niñez, linfomas linfocíticos, cáncer de vejiga, cáncer del riñón o del uréter (por ejemplo, carcinoma de células renales, carcinoma de la pelvis renal), o neoplasmas del sistema nervioso central (por ejemplo, linfoma primario del SNC, tumores del eje espinal, gliomas del tronco cerebral o adenomas de la pituitaria).

La presente invención también se refiere a un kit que comprende en un primer compartimiento un compuesto de fórmula 1 y en un segundo compartimiento clorhidrato de gemcitabina.

Los términos "concurrentemente" y "simultáneamente" se utilizan indistintamente y significan que los compuestos de la terapia de combinación de la presente invención se administran (1) simultáneamente en el tiempo, o (2) en diferentes momentos durante el transcurso de un programa común de tratamiento.

El término "secuencialmente" según se utiliza en el presente documento significa (1) la administración de un componente del procedimiento ((i) un compuesto de fórmula 1 o (ii) clorhidrato de gemcitabina) seguida por la administración del otro componente; después de la administración de un componente, el segundo componente puede administrarse sustancialmente de manera inmediata después del primer componente, o el segundo componente puede administrarse después de un período de tiempo eficaz después del primer componente; el período de tiempo eficaz es la cantidad de tiempo dado para que tenga lugar el beneficio máximo de la administración del primer componente.

El término "halo", según se utiliza en el presente documento, a menos que se indique en contra, incluye flúor, cloro, bromo o yodo. Los grupos halo de preferencia son flúor, cloro y bromo.

El término "alquilo", según se utiliza en el presente documento, a menos que se indique en contra, incluye los radicales hidrocarburo monovalentes saturados que tienen restos lineales, cíclicos o ramificados. Se entiende que, para los restos cíclicos, en dicho grupo alquilo son necesarios al menos tres átomos de carbono.

El término "alqueno", según se utiliza en el presente documento, a menos que se indique en contra, incluye los radicales hidrocarburo monovalentes que tienen al menos un doble enlace carbono-carbono y que también tienen restos lineales, cíclicos o ramificados según se proporcionaron anteriormente en la definición de "alquilo".

El término "alquino", según se utiliza en el presente documento, a menos que se indique en contra, incluye los radicales hidrocarburo monovalentes que tienen al menos un triple enlace carbono-carbono y que también tienen restos lineales, cíclicos o ramificados según se proporcionaron anteriormente en la definición de "alquilo".

El término "alcoxi", según se utiliza en el presente documento, a menos que se indique en contra, incluye los grupos O-alquilo en los que "alquilo" es como se definió anteriormente.

El término "arilo", según se utiliza en el presente documento, a menos que se indique en contra, incluye un radical orgánico derivado de un hidrocarburo aromático por eliminación de un hidrógeno, tal como fenilo o naftilo.

La expresión "heterocíclico de 4-10 miembros", según se utiliza en el presente documento, a menos que se indique en contra, incluye los grupos heterocíclicos aromáticos y no aromáticos que contienen uno o más heteroátomos cada uno seleccionado de O, S y N, en los que cada grupo heterocíclico tiene de 4 a 10 átomos en su sistema de anillos. Los grupos heterocíclicos no aromáticos incluyen los grupos que tienen solamente 4 átomos en su sistema de anillos, pero los grupos heterocíclicos aromáticos deben tener al menos 5 átomos en su sistema de anillos. Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 4 miembros es azetidino (derivado de azetidina). Un ejemplo de un grupo heterocíclico de 5 miembros es tiazolilo y un ejemplo de un grupo heterocíclico de 10 miembros es quinolinilo. Son ejemplos de grupos heterocíclicos no aromáticos pirrolidinilo, tetrahidrofurano, tetrahidrotienilo, tetrahidropirano, tetrahidropiperano, piperidino, morfolino, tiomorfolino, tioxanilo, piperazinilo, azetidino, oxetanilo, tietanilo, homopiperidinilo, oxepanilo, tiepanilo, oxazepinilo, diazepinilo, tiazepinilo, 1,2,3,6-tetrahidropiridinilo, 2-pirrolinilo, 3-pirrolinilo, indolinilo, 2H-pirano, 4H-pirano, dioxanilo, 1,3-dioxolanilo, pirazolinilo, ditanilo, ditolanilo, dihidropirano, dihidrotienilo, dihidrofurano, pirazolidinilo, imidazolinilo, imidazolidinilo, 3-azabicyclo[3.1.0]hexano, 3-

azabicyclo[4.1.0]heptanilo, 3H-indolilo y quinolizinilo. Son ejemplos de grupos heterocíclicos aromáticos piridinilo, imidazolilo, pirimidinilo, pirazolilo, triazolilo, pirazinilo, tetrazolilo, furilo, tienilo, isoxazolilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, pirrolilo, quinolinilo, isoquinolinilo, indolilo, bencimidazolilo, benzofuranilo, cinnolinilo, indazolilo, indolizínilo, ftalazinilo, piridazinilo, triazinilo, isoindolilo, pteridinilo, purinilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, furazanilo, benzofurazanilo, benzotiofenilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, quinazolinilo, quinoxalinilo, naftiridinilo y fuopiridinilo. Los grupos anteriores, como derivan de los compuestos presentados anteriormente, pueden estar unidos por C o unidos por N donde tal unión es posible. Por ejemplo, un grupo derivado de pirrol puede ser pirrol-1-ilo (N-unido) o pirrol-3-ilo (C-unido).

La expresión "sal(es) farmacéuticamente aceptable(s)", según se utiliza en el presente documento, a menos se indique en contra, incluye sales de grupos ácidos o básicos, que pueden estar presentes en los compuestos de fórmula 1. Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia variedad de sales con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables de tales compuestos básicos de fórmula 1 son los que forman sales de adición de ácidos no tóxicas, es decir, sales que contienen aniones farmacológicamente aceptables, tales como sales clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, citrato ácido, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinano, fumarato, gluconato, glucuronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato, es decir, 1,1'-metileno-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)].

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza ácida, son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos y, en particular, las sales de sodio y de potasio.

Determinados compuestos de fórmula 1 pueden tener centros asimétricos y por lo tanto existirán en diferentes formas enantioméricas. La presente invención se refiere al uso de todos los isómeros ópticos y estereoisómeros de los compuestos de fórmula 1 y de las mezclas de los mismos. Los compuestos de fórmula 1 pueden también existir como tautómeros. La presente invención se refiere al uso de todos esos tautómeros y las mezclas de los mismos.

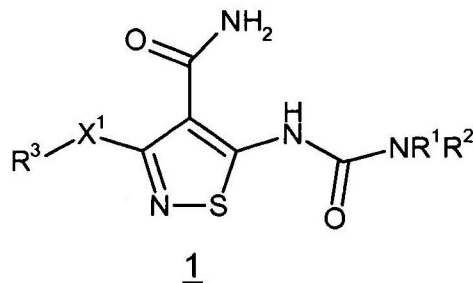
La presente invención también incluye compuestos marcados isotópicamente, y sus sales farmacéuticamente aceptables, que son idénticos a los mencionados en la fórmula 1, excepto por el hecho de que uno o más átomos se sustituyen por un átomo que tiene una masa atómica o número másico diferente de la masa atómica o número másico que generalmente se encuentra en la naturaleza. Ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en los compuestos de la invención incluyen isótopos de hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, flúor y cloro, tales como ^2H , ^3H , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , ^{17}O , ^{35}S , ^{18}F y ^{38}Cl , respectivamente. Los compuestos de la presente invención, los profármacos y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos o de dichos profármacos que contienen los isótopos mencionados anteriormente y/u otros isótopos de otros átomos están dentro del alcance de la presente invención. Ciertos compuestos de la presente invención marcados isotópicamente, por ejemplo aquellos en los que se incorporan isótopos radiactivos como ^3H y ^{14}C , son útiles en los ensayos de distribución tisular de fármacos y/o sustratos. Los isótopos tritados, es decir ^3H , y de carbono-14, es decir ^{14}C , son particularmente preferidos por su facilidad de preparación y su capacidad para ser detectados. Además, la sustitución con isótopos más pesados como deuterio, es decir ^2H , puede dar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo semivida aumentada in vivo o menores dosis necesarias y, por lo tanto, pueden resultar de preferencia en algunas circunstancias. Los compuestos de fórmula 1 de la presente invención marcados isotópicamente y sus profármacos por lo general pueden prepararse llevando a cabo los procedimientos que se dan a conocer en los Esquemas y/o en los Ejemplos y Preparaciones a continuación, sustituyendo un reactivo no marcado isotópicamente por un reactivo marcado isotópicamente disponible fácilmente.

Los compuestos de fórmula 1 que tienen grupos amino, amido, hidroxilo o carboxílico libres pueden convertirse en profármacos. Los profármacos incluyen compuestos en los que un residuo aminoácido, o una cadena polipeptídica de dos o más (por ejemplo, dos, tres o cuatro) residuos aminoácido está unida de manera covalente a través de un enlace amida o éster a un grupo amino, hidroxilo o ácido carboxílico de los compuestos de fórmula 1. Los residuos aminoácido incluyen los 20 aminoácidos naturales designados comúnmente por medio de símbolos de tres letras y también incluyen 4-hidroxiprolina, hidroxilisina, demosina, isodemosina, 3-metilhistidina, norvalina, beta-alanina, ácido gamma-aminobutírico, citrulina, homocisteína, homoserina, ornitina y metionina sulfona.

También están incluidos otros tipos de profármacos. Por ejemplo, los grupos carboxilo libres pueden ser derivatizados como amidas o ésteres alquílicos. Los restos amida y éster pueden incorporar grupos que incluyen, pero no se limitan a, las funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico. Los grupos hidroxilo libres pueden ser derivatizados usando grupos que incluyen, pero no se limitan a, los hemisuccinatos, ésteres de fosfato, dimetilaminoacetatos y fosforiloximetiloxycarbonilos, como se resume en D. Fleisher, R. Bong, B. H. Stewart, *Advanced Drug Delivery Reviews* (1996) 19, 115. También están incluidos los profármacos carbamato de grupos hidroxilo y amino ya que son profármacos carbonato y ésteres de sulfato de grupos hidroxilo. También está incluida la derivatización de los grupos hidroxilo como (aciloxi)metil y (aciloxi)etil éteres en los que el grupo acilo puede ser un éster alquílico, opcionalmente sustituido con grupos que incluyen funcionalidades éter, amina y ácido carboxílico, o en los que el grupo acilo es un éster de aminoácido como se describió anteriormente. Los profármacos de este tipo están descritos en R. P. Robinson y col., *J. Medicinal Chemistry* (1996) 39, 10.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere al uso de (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de gemcitabina; y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula 1



10 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, en la que:

en la que X¹ es O o S;

R¹ es H, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, -C(O)(alquilo C₁-C₁₀), -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_t(heterocíclico de 4 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_t arilo C₆-C₁₀) o -C(O)(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros), en los que t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo alquilo opcionalmente incluye 1 o 2 restos hetero seleccionados de O, S y -N(R⁶)- con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S o un átomo de O y de S no estén unidos directamente el uno al otro; dichos grupos R¹ arilo y heterocíclico están opcionalmente condensados a un grupo arilo C₆-C₁₀, a un grupo cíclico saturado C₅-C₈, o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; 1 o 2 átomos de carbono en los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos por un resto oxo (=O); los restos -(CH₂)_t- de los grupos R¹ anteriores opcionalmente incluyen un enlace doble o un enlace triple carbono-carbono en los que t es un número entero desde 2 hasta 5; y los grupos R₁ anteriores, excepto H, están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 grupos R⁴;

15

20

R² se selecciona de la lista de sustituyentes proporcionada en la definición de R¹, -SO₂(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -SO₂(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros) y -OR⁵, t es un número entero que varía desde 0 hasta 5, los restos -(CH₂)_t- de los grupos R² anteriores opcionalmente incluyen un enlace doble o un enlace triple carbono-carbono en los que t es un número entero desde 2 hasta 5, y los grupos R² anteriores están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 grupos R⁴;

25

o R¹ y R² pueden tomarse juntos con el nitrógeno al que cada uno está unido para formar un anillo monocíclico o policíclico saturado de 4 a 10 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en los que dichos anillos saturados y heteroarilo opcionalmente incluyen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S y -N(R⁶)- además del nitrógeno al que están unidos R¹ y R²,

30

dicho -N(R⁶)- es opcionalmente =N- o -N= en la que R¹ y R² se toman juntos como dicho grupo heteroarilo, dicho anillo saturado opcionalmente puede estar parcialmente insaturado por incluir 1 o 2 enlaces dobles carbono-carbono, y dichos anillos saturados y heteroarilo, incluyendo el grupo R⁶ de dicho -N(R⁶)-, están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 grupos R⁴;

R³ es H, alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀) o -(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros), en los que t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo alquilo opcionalmente incluye 1 o 2 restos hetero seleccionados de O, S y -N(R⁶)- con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y de S no estén unidos directamente el uno al otro; dichos grupos R³ arilo y heterocíclico están opcionalmente condensados a un grupo arilo C₆-C₁₀, a un grupo cíclico saturado C₅-C₈, o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; 1 o 2 átomos de carbono en los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos por un resto oxo (=O); los restos -(CH₂)_t- de los grupos R³ anteriores opcionalmente incluyen un enlace doble o un enlace triple carbono-carbono, en los que t es un número entero desde 2 hasta 5, y los grupos R³ anteriores están opcionalmente sustituidos por 1 a 5 grupos R⁴;

35

40

cada R⁴ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₁₀, alqueno C₂-C₁₀, alquino C₂-C₁₀, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -OR⁵, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)OR⁵, -OC(O)R⁵, -NR⁶SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁶C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -S(O)_jR⁷ en el que j es un número entero que varía desde 0 hasta 5, -SO₃H, -NR⁵(CR⁶R⁷)_iOR⁶, -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -SO₂(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -S(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -O(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros) y -(CR⁶R⁷)_mOR⁶, en los que m es un número entero desde 1 hasta 5 y t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo alquilo opcionalmente contiene 1 o 2 restos hetero seleccionados de O, S y -N(R⁶)- con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y de S no estén unidos directamente el uno al otro; dichos grupos R⁴ arilo y heterocíclico están opcionalmente condensados a un grupo arilo C₆-C₁₀, a un grupo cíclico saturado C₅-C₈, o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; 1 o 2 átomos de carbono en los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos por un resto oxo (=O); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los grupos R⁴ anteriores están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes

45

50

independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, $-\text{NR}^6\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^5$, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^5\text{R}^6$, $-\text{NR}^5\text{R}^6$, $-(\text{CR}^6\text{R}^7)_m\text{OR}^6$ en el que m es un número entero desde 1 hasta 5, $-\text{OR}^5$ y los sustituyentes presentados en la definición de R^5 ;

- 5 cada R^5 se selecciona independientemente de H, alquilo $\text{C}_1\text{-C}_{10}$, $-(\text{CH}_2)_t(\text{arilo } \text{C}_6\text{-C}_{10})$ y $-(\text{CH}_2)_t(\text{heterocíclico de 5 a 10 miembros})$, en los que t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo alquilo opcionalmente incluye 1 o 2 restos hetero seleccionados de O, S y $-\text{N}(\text{R}^6)-$ con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y de S no estén unidos directamente el uno al otro; dichos grupos R^5 arilo y heterocíclico están opcionalmente condensados a un grupo arilo $\text{C}_6\text{-C}_{10}$, a un grupo cíclico saturado $\text{C}_5\text{-C}_8$, o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; y los sustituyentes R^5 anteriores, excepto H, están opcionalmente sustituidos por 1 a 3
- 10 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^6$, $-\text{CO}(\text{O})\text{R}^6$, $-\text{NR}^6\text{C}(\text{O})\text{R}^7$, $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^6\text{R}^7$, $-\text{NR}^6\text{R}^7$, hidroxilo, $\text{C}_1\text{-C}_6$ alquilo, y $\text{C}_1\text{-C}_6$ alcoxi; y,

cada R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$;

en la fabricación de un agente para la administración simultánea o secuencial para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

- 15 Los compuestos de fórmula 1 y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables se pueden preparar como se describe en la Patente de EEUU N° 6.235.764.

Los análogos de nucleósidos y los nucleósidos antimetabolitos han encontrado amplio uso en el tratamiento del cáncer y de otras enfermedades humanas. Uno de tales análogos de nucleósidos, el 5-fluorouracilo (5-FU) ha sido utilizado continuamente desde su desarrollo en 1957 por Duusinski y Heidelberger (Patente de EEUU N° 2.802.005)

20 para el tratamiento de tumores sólidos de la cabeza y del cuello, de mama y de colon. El 5-FU se diseñó originalmente para funcionar como inhibidor de la timidilato sintetasa (TS), la enzima que convierte desoxiuridina 5'-O-monofosfato (dUMP) en desoxitimidina 5'-O-monofosfato (dTMP). Se cree que el 5-FU retarda la expansión tumoral causando el agotamiento de las reservas de timidina en las células tumorales que proliferan rápidamente. Se conocen otros análogos de nucleósidos tales como el clorhidrato del gemcitabina y son compuestos de

25 preferencia para el uso en los procedimientos y las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Las combinaciones de la invención pueden administrarse de manera secuencial o pueden administrarse simultáneamente.

La combinación de un compuesto de fórmula 1 y el clorhidrato de gemcitabina es sinérgica o presenta sinergismo. Sinergismo o sinérgico según se usan para describir las composiciones y los procedimientos de la presente

30 invención significa un efecto mayor que el efecto biológico aditivo. Por consiguiente, establecer que el compuesto citotóxico (es decir, el derivado de taxano, el complejo de coordinación de platino, el análogo de nucleósido o la antraciclina) es sinérgico con el compuesto de fórmula 1 significa que la combinación, en cualquier forma, produce mayor efecto citotóxico que cualquiera de los fármacos solo. En una forma de realización de preferencia, las combinaciones de la presente invención tienen una sinergia mayor del doble en comparación con cada compuesto

35 administrado solo. En una forma de realización de más preferencia, las combinaciones de la presente invención tienen una sinergia mayor de cuatro veces en comparación con cada compuesto administrado solo.

Los compuestos de la presente invención pueden tener átomos de carbono asimétricos. Tales mezclas diastereoméricas pueden separarse en sus diastereómeros individuales en base a sus diferencias fisicoquímicas por medio de procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo, por cromatografía o por

40 cristalización fraccionada. Los enantiómeros pueden separarse convirtiendo las mezclas enantioméricas en una mezcla diastereomérica por reacción con un compuesto ópticamente activo adecuado (por ejemplo, alcohol), separando los diastereómeros y convirtiendo (por ejemplo, hidrolizando) los diastereómeros individuales en los enantiómeros puros correspondientes. Todos esos isómeros, incluyendo las mezclas de diastereómeros y los enantiómeros puros se consideran parte de la invención.

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza básica son capaces de formar una amplia diversidad de sales diferentes con diversos ácidos inorgánicos y orgánicos. Aunque tales sales deben ser farmacéuticamente aceptables para la administración a los animales, en la práctica es a menudo deseable aislar inicialmente el compuesto de

45 fórmula 1 de la mezcla de reacción como una sal farmacéuticamente inaceptable y, a continuación, simplemente convertir de nuevo esta última en el compuesto de la base libre por tratamiento con un reactivo alcalino y posteriormente convertir la última base libre en una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable. Las sales de adición de ácido de los compuestos básicos de la presente invención se preparan fácilmente tratando el

50 compuesto básico con una cantidad sustancialmente equivalente del ácido orgánico o mineral elegido en un medio acuoso disolvente o en un disolvente orgánico adecuado, tal como metanol o etanol. Tras evaporar cuidadosamente el disolvente, se obtiene fácilmente la sal sólida deseada. La sal de ácido deseada también se puede hacer

55 precipitar desde una disolución de la base libre en un disolvente orgánico añadiendo a la disolución un ácido mineral u orgánico apropiado.

Los compuestos de fórmula 1 que son de naturaleza ácida son capaces de formar sales de bases con diversos cationes farmacológicamente aceptables. Los ejemplos de tales sales incluyen las sales de metales alcalinos o

metales alcalinotérreos y sobre todo, las sales de sodio y de potasio. Todas estas sales se preparan por técnicas convencionales. Las bases químicas que se utilizan como reactivos para preparar las sales de bases farmacéuticamente aceptables de la presente invención son las que forman sales que bases no tóxicas con los compuestos ácidos de fórmula 1. Tales sales de bases no tóxicas incluyen las derivadas de cationes farmacológicamente aceptables tales como sodio, potasio, calcio y magnesio, etc. Estas sales pueden prepararse fácilmente tratando los correspondientes compuestos ácidos con una disolución acuosa que contiene los cationes farmacológicamente aceptables deseados y evaporando a continuación la disolución resultante a sequedad, de preferencia bajo presión reducida. Como alternativa, también se pueden preparar mezclando juntos disoluciones alcanólicas inferiores de los compuestos ácidos y el alcóxido de metal alcalino deseado y a continuación evaporando la disolución resultante a sequedad de la misma manera que anteriormente. En cualquier caso, de preferencia se utilizan cantidades estequiométricas de reactivos para garantizar la completitud de la reacción y el máximo rendimiento del producto final deseado.

En la presente invención están incluidos los compuestos que son idénticos a los compuestos de fórmula 1 excepto por el hecho de que unos o más átomos de carbono o de hidrógeno han sido reemplazados por isótopos de los mismos. Tales compuestos son útiles como herramientas de investigación y de diagnóstico en estudios farmacocinéticos del metabolismo y en ensayos de unión. Las aplicaciones específicas en investigación incluyen ensayos de unión de radioligandos, estudios de autorradiografía y estudios de unión *in vivo*. Incluidos entre las formas radiomarcadas de los compuestos de fórmula 1 se encuentran los isótopos de tritio y C^{14} de los mismos.

La administración de los compuestos de la presente invención (a continuación "compuesto(s) activo(s)" en el presente documento) puede realizarse por medio de cualquier procedimiento que permita la administración de los compuestos al sitio de acción. Estos procedimientos incluyen la vía oral, la vía intraduodenal, la inyección parenteral (incluyendo la vía intravenosa, subcutánea, intramuscular, intravascular o por infusión), la administración intraocular, intraperitoneal, intravesicular, intravaginal, tópica y rectal.

La cantidad de cada uno de los compuestos activos administrados dependerá del sujeto que se está tratando, de la gravedad del trastorno o de la afección, de la velocidad de administración y del criterio del médico que prescribe. Sin embargo, una dosis eficaz es aproximadamente de 0,001 hasta aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal por día, de preferencia de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 35 mg/kg/día, en dosis únicas o separadas. Para un ser humano de 70 kg, esto representará desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 7 g/día, de preferencia desde aproximadamente 0,2 hasta aproximadamente 2,5 g/día. En algunos casos, los niveles de dosificación por debajo del límite inferior del intervalo mencionado anteriormente pueden ser más que adecuados, mientras que en otros casos pueden usarse dosis aún más grandes sin causar ningún efecto secundario perjudicial, con la condición de que tales dosis más grandes se separen primero en varias dosis pequeñas para la administración a lo largo del día.

Los productos de los que está compuesta la combinación se pueden administrar simultáneamente, por separado o espaciados durante un período de tiempo para obtener la eficacia máxima de la combinación; siendo posible para cada administración variar su duración de una administración rápida a una perfusión continua. Como resultado, para los fines de la presente invención, las combinaciones no se limitan exclusivamente a las que se obtienen por la asociación física de los constituyentes, sino también a las que permiten una administración por separado, que pueden ser simultáneas o espaciadas durante un período de tiempo. Las composiciones según la invención son de preferencia las composiciones que pueden administrarse por vía parenteral. No obstante, estas composiciones se pueden administrar por vía oral o intraperitoneal en el caso de terapias localizadas regionales.

Las composiciones para administración parenteral son por lo general disoluciones o suspensiones estériles farmacéuticamente aceptables, que se pueden preparar opcionalmente en caso de necesidad en el momento de uso. Para la preparación de disoluciones o suspensiones no acuosas, pueden utilizarse aceites vegetales naturales tales como el aceite de oliva, aceite de sésamo o vaselina líquida o ésteres orgánicos inyectables tales como oleato de etilo. Las disoluciones acuosas estériles consisten en una disolución del producto en agua. Las disoluciones acuosas son adecuadas para administración intravenosa a condición de que el pH se ajuste apropiadamente y la disolución se haga isotónica, por ejemplo con una cantidad suficiente de cloruro de sodio o de glucosa. La esterilización se puede realizar por calentamiento o por cualquier otro medio que no afecte de manera adversa a la composición.

Las combinaciones pueden también tomar la forma de liposomas o la forma de una asociación con vehículos como ciclodextrinas o polietilenglicoles. Las composiciones para administración oral o intraperitoneal son de preferencia suspensiones o disoluciones acuosas.

Los combinaciones de la presente invención se formulan solas, sin embargo pueden también formularse juntas si se desea. Esto brinda mayor facilidad de uso (es decir, menos comprimidos para que trague el paciente) y cumplimiento del paciente puesto que un comprimido es una forma farmacológica deseada.

La composición farmacéutica puede, por ejemplo, estar en una forma adecuada para la administración oral como un comprimido, cápsula, píldora, polvo, formulaciones de la liberación sostenida, disolución, suspensión, para la inyección parenteral como una disolución, una suspensión o emulsión estéril, para la administración tópica como una

5 pomada o crema o para la administración rectal como un supositorio. La composición farmacéutica puede estar en las formas farmacológicas de monodosis adecuadas para la administración única de dosificaciones precisas. La composición farmacéutica incluirá un vehículo o excipiente farmacéutico convencional y un compuesto según la invención como ingrediente activo. Además, puede incluir otro medicamento u otros agentes farmacéuticos, vehículos, coadyuvantes, etc.

Las formas de administración parenteral de ejemplo incluyen disoluciones o suspensiones de compuestos activos en disoluciones acuosas estériles, por ejemplo, soluciones acuosas de propilenglicol o de dextrosa. Tales formas farmacológicas pueden tamponarse adecuadamente, si se desea.

10 Los vehículos farmacéuticamente adecuados incluyen diluyentes o rellenos inertes, agua y diversos disolventes orgánicos. Las composiciones farmacéuticas pueden contener, si se desea, ingredientes adicionales tales como aromatizantes, aglutinantes, excipientes y similares. Por consiguiente, para la administración oral, pueden utilizarse comprimidos que contienen diferentes excipientes, tales como ácido cítrico, junto con diversos disgregantes tales como almidón, ácido alginico y determinados silicatos complejos y con agentes aglutinantes tales como sacarosa, gelatina y acacia. Además, los agentes lubricantes tales como el estearato de magnesio, el laurilsulfato de sodio y el talco a menudo son útiles para los fines de la formación de comprimidos. También se pueden utilizar composiciones sólidas de un tipo similar en cápsulas de gelatina rellenas blandas y duras. Los materiales de preferencia, por lo tanto, incluyen la lactosa o azúcar de la leche y los polietilenglicoles de alto peso molecular. Cuando se desean suspensiones acuosas o elixires para la administración oral, el compuesto activo se puede combinar en los mismos con diversos agentes edulcorantes o aromatizantes, sustancias colorantes o tinturas y, si se desea, agentes emulsivos o agentes de suspensión, junto con diluyentes tales como agua, etanol, propilenglicol, glicerol, o combinaciones de los mismos.

Los procedimientos para preparar diferentes composiciones farmacéuticas con una cantidad específica del compuesto activo son conocidos, o resultarán evidentes, para los expertos en esta técnica. Para obtener ejemplos, véase Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easter, Pa., 15ª Edición (1975).

25 Los ejemplos y las preparaciones que se proporcionan a continuación ilustran y ejemplifican más los compuestos de la presente invención y los procedimientos para preparar tales compuestos. En los Ejemplos se utilizan las siguientes abreviaturas, que tienen las definiciones indicadas, a menos que se indique en contra: QD es una vez al día; BID es dos veces al día; Q3d X 4 es una vez cada 3 días para un total de 4 tratamientos; FDS es suero fetal de ternera; μ l es microlitro; pen/strep es penicilina/estreptomicina; s.c. es vía subcutánea; y po es por vía oral.

30 **Ejemplo 1**

Eficacia antitumoral del clorhidrato de gemcitabina y la sal mesilato de amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico contra el carcinoma pancreático humano Capan-1

35 Se recogieron células de la línea Capan-1 en crecimiento exponencial (RPMI 1640 con FBS al 10% y pen/strep (Gibco)) y se inocularon por vía s.c. (10^7 células/ratón, 200, μ l) en el flanco derecho de ratones hembra Nu/Nu (aproximadamente 20 gramos; Charles River Laboratories, MA). 7 días después de la inoculación, se separaron los animales con tumores con un tamaño de aproximadamente 150 mm³ en 11 grupos de 10 animales cada uno. Se formuló el clorhidrato de gemcitabina (Gemzar[®]) (Eli Lilly and Company, Indianapolis, Ind.) en disolución salina al 0,9% y el compuesto X (la sal mesilato de amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico) se formuló en Gelucire al 5% (Gattefosse Inc., Francia).

40 En la tabla a continuación se presenta una visión general de cada uno de los grupos y el tratamiento.

Grupo Nº	Compuesto(s)	Dosis de tratamiento y procedimiento de administración
1	Vehículo	Gelucire al 5%, po, qd x 13
2	Compuesto X	25 mg/kg, po, qd x 13
3	Compuesto X	100 mg/kg, po, qd x 13
4	Gemcitabina HCl	1 mg/kg, ip, q3d x 4
5	Gemcitabina HCl	5 mg/kg, ip, q3d x 4
6	Gemcitabina HCl	80 mg/kg, ip, q3d x 4
7	Gemcitabina HCl y Compuesto X	Gemcitabina HCl 1 mg/kg, ip, q3d x 4 + Compuesto X 25 mg/kg, po, qd x 13
8	Gemcitabina HCl y Compuesto X	Gemcitabina HCl 1 mg/kg, ip, q3d x 4 + Compuesto X, 100 mg/kg, po, qd x 13
9	Gemcitabina HCl y Compuesto X	Gemcitabina HCl 5 mg/kg, ip, q3d x 4 + Compuesto X, 25 mg/kg, po, qd x 13
10	Gemcitabina HCl y Compuesto X	Gemcitabina HCl 5 mg/kg, ip, q3d x 4 + Compuesto X, 100 mg/kg, po, qd x 13
11	Gemcitabina HCl y Compuesto X	Gemcitabina HCl 80 mg/kg, ip, q3d x 4 + Compuesto X, 100 mg/kg, po, qd x 13

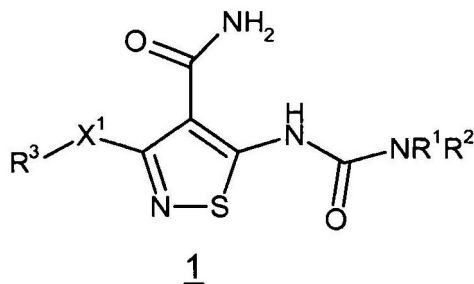
Las mediciones del tumor y del peso corporal del animal se obtuvieron en intervalos regulares. El volumen del tumor (mm^3) se calculó usando la fórmula longitud (mm) x anchura (mm) x anchura (mm) x 0,5. La siguiente tabla muestra el porcentaje (%) de inhibición del crecimiento del tumor para cada uno de los tratamientos.

Grupo N°	Inhibición del crecimiento del tumor %
1	0
2	16
3	46
4	0
5	26
6	83 regresión 66%*
7	86 regresión 69%*
8	96 regresión 89%*
9	67 regresión 16%*
10	88 regresión 60%*
11	91 regresión 67%*
* Se usó el volumen tumoral medio en el día 1 del grupo individual como 100% para el cálculo de la regresión tumoral media.	

- 5 Se utilizó el volumen tumoral medio en el grupo con vehículo Gelucire en el día 13 para el cálculo del % de inhibición del crecimiento.

REIVINDICACIONES

1. Uso de (i) una cantidad terapéuticamente eficaz de clorhidrato de gemcitabina y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula 1



10 o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable, en la que:

en la que X¹ es O o S;

R¹ es H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, -C(O)(alquilo C₁-C₁₀), -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_t(heterocíclico de 4 a 10 miembros), -C(O)(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀) o -C(O)(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros), en los que t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo alquilo opcionalmente incluye 1 o 2 restos hetero seleccionados de O, S y -N(R⁶)- con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y uno de S no estén unidos directamente el uno al otro; dichos grupos R¹ arilo y heterocíclico están opcionalmente condensados a un grupo arilo C₆-C₁₀, a un grupo cíclico saturado C₅-C₈, o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; 1 o 2 átomos de carbono en los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos por un resto oxo (=O); los restos -(CH₂)_t- de los grupos R¹ anteriores opcionalmente incluyen un enlace doble o triple carbono-carbono en el que t es un número entero desde 2 hasta 5; y los grupos R¹ anteriores, excepto H, están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 grupos R⁴;

R² se selecciona de la lista de sustituyentes proporcionados en la definición de R¹, -SO₂(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -SO₂(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros) y -OR⁵, t es un número entero que varía desde 0 hasta 5, los restos -(CH₂)_t- de los grupos R² anteriores incluyen opcionalmente un enlace doble o triple carbono-carbono en el que t es un número entero desde 2 hasta 5, y los grupos R² anteriores están sustituidos opcionalmente por 1 a 3 grupos R⁴;

o R¹ y R² pueden tomarse juntos con el nitrógeno al que cada uno está unido para formar un anillo monocíclico o policíclico saturado de 4 a 10 miembros o un anillo heteroarilo de 5 a 10 miembros, en el que dichos anillos saturados y heteroarilos opcionalmente incluyen 1 o 2 heteroátomos seleccionados de O, S y -N(R⁶)- además del nitrógeno al que están unidos R¹ y R², dicho -N(R⁶)- es opcionalmente =N- o -N= en la que R¹ y R² se toman juntos como dicho grupo heteroarilo, dicho anillo saturado opcionalmente puede estar parcialmente insaturado incluyendo 1 o 2 enlaces dobles carbono-carbono, y dichos anillos saturados y heteroarilos, que incluyen el grupo R⁶ de dicho -N(R⁶)-, están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 grupos R⁴;

R³ es H, alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), o -(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros), en los que t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo alquilo opcionalmente incluye 1 o 2 restos hetero seleccionados de O, S y -N(R⁶)- con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y uno de S no estén unidos directamente el uno al otro; dichos grupos R³ arilo y heterocíclico están opcionalmente condensados a un grupo arilo C₆-C₁₀, a un grupo cíclico saturado C₅-C₈, o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; 1 o 2 átomos de carbono en los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos por un resto oxo (=O); los restos -(CH₂)_t- de los grupos R³ anteriores opcionalmente incluyen un enlace doble o un enlace triple carbono-carbono en el que t es un número entero desde 2 hasta 5, y los grupos R³ anteriores están opcionalmente sustituidos por 1 a 5 grupos R⁴;

cada R⁴ se selecciona independientemente de alquilo C₁-C₁₀, alquenilo C₂-C₁₀, alquinilo C₂-C₁₀, halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -OR⁵, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -NR⁶C(O)OR⁵, -OC(O)R⁵, -NR⁶SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -NR⁶C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -S(O)_jR⁷ en el que j es un número entero que varía desde 0 hasta 2, -SO₃H, -NR⁵(CR⁶R⁷)_tOR⁶, -(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -SO₂(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -S(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -O(CH₂)_t(arilo C₆-C₁₀), -(CH₂)_t(heterocíclico de 5 a 10 miembros) y -(CR⁶R⁷)_mOR⁶, en los que m es un número entero desde 1 hasta 5 y t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo alquilo opcionalmente contiene 1 o 2 restos hetero seleccionados de O, S y -N(R⁶)- con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y uno de S no estén unidos directamente el uno al otro; dicho grupos R⁴ arilo y heterocíclico están opcionalmente condensados a un grupo arilo C₆-C₁₀, a un grupo cíclico saturado C₅-C₈, o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; 1 o 2 átomos de carbono en los restos heterocíclicos anteriores están opcionalmente sustituidos por un resto oxo (=O); y los restos alquilo, arilo y heterocíclico de los grupos R⁴ anteriores están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, -NR⁶SO₂R⁵, -SO₂NR⁵R⁶, -C(O)R⁵, -C(O)OR⁵, -OC(O)R⁵, -NR⁶C(O)R⁵, -C(O)NR⁵R⁶, -NR⁵R⁶, -(CR⁶R⁷)_mOR⁶ en los que

m es un número entero desde 1 hasta 5, $-OR^5$ y los sustituyentes presentados en la definición de R^5 ;

cada R^5 se selecciona independientemente de H, alquilo C_1-C_{10} , $-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}) y $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 5 a 10 miembros), en los que t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo alquilo opcionalmente incluye 1 o 2 restos hetero seleccionados de O, S y $-N(R^6)$ - con la condición de que dos átomos de O, dos átomos de S, o un átomo de O y uno de S no estén unidos directamente el uno al otro; dichos grupos R^5 arilo y heterocíclico están opcionalmente condensados a un grupo arilo C_6-C_{10} , a un grupo cíclico saturado C_5-C_8 , o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; y los sustituyentes R^5 anteriores, excepto H, están opcionalmente sustituidos por 1 a 3 sustituyentes independientemente seleccionados de halo, ciano, nitro, trifluorometilo, trifluorometoxi, azido, $-C(O)R^6$, $-C(O)OR^6$, $-CO(O)R^6$, $-NR^6C(O)R^7$, $-C(O)NR^6R^7$, $-NR^6R^7$, hidroxilo, alquilo C_1-C_6 , y alcoxi C_1-C_6 ; y,

10 cada R^6 y R^7 es independientemente H o alquilo C_1-C_6 ;

para la fabricación de productos farmacéuticos para administración simultánea o secuencial para el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.

2. El uso de la reivindicación 1, en el que el trastorno hiperproliferativo es cáncer.

15 3. El uso de la reivindicación 2, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste en cáncer de cerebro, de células escamosas, de vejiga, gástrico, pancreático, de mama, de la cabeza, del cuello, esofágico, de próstata, colorrectal, de pulmón, renal, del riñón, de ovario, ginecológico y de tiroides.

4. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dichos compuestos (i) e (ii) se administran simultáneamente.

20 5. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dichos compuestos (i) e (ii) se administran secuencialmente.

6. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^2 del compuesto de fórmula 1 es H y R^1 es alquilo C_1-C_{10} opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de $-NR^5R^6$, $-NR^5(CR^6R^7)_t$, OR^6 y $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 5 a 10 miembros) en los que t es un número entero desde 0 hasta 5.

25 7. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^2 del compuesto de fórmula 1 es H y R^1 del compuesto de fórmula 1 es $-(CH_2)_t$ (heterocíclico de 5 a 10 miembros), en el que t es un número entero desde 0 hasta 5; dicho grupo heterocíclico opcionalmente está condensado a un grupo arilo C_6-C_{10} , a un grupo cíclico saturado C_5-C_8 , o a un grupo heterocíclico de 5 a 10 miembros; y dicho grupo R^1 , que incluye las porciones opcionalmente condensadas de dicho grupo R^1 , está opcionalmente sustituido por 1 o 2 sustituyentes independientemente seleccionados de alquilo C_1-C_4 , hidroxilo e hidroximetilo.

30 8. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R^3 del compuesto de fórmula 1 es $-(CH_2)_t$ (arilo C_6-C_{10}) en el que t es un número entero desde 1 hasta 3 y dicho grupo R^3 está opcionalmente sustituido por 1 a 4 grupos R^4 .

9. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el compuesto de fórmula 1 se selecciona del grupo que consiste en:

35 sal mesilato de amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;

40 amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-{4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butyl}-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-(3-4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butyl)-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(6-dimetilamino-hexil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

45 amida del ácido 3-(2-fluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(5-isopropilamino-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

sal clorhidrato de amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;

- amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil}-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 5 amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il)-pentil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-[4-(3,4-dihidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- 10 amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(3-hidroxi-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- 15 amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[4-(3-hidroxi-5-piperidin-1-il)-pentil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- 20 amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-butil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,5-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-(3-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(5-hidroxi-6-piperidin-1-il)-hexil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- 25 amida del ácido 3-(4-bromo-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-(3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-{3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- 30 amida del ácido 5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(5-metil-2,5-diazabicyclo[2.2.1]hept-2-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-{3-[3-(5-metil-2,5-diaza-bicyclo[2.2.1]hept-2-il)-propil]-ureido}-isotiazol-4-carboxílico;
- 35 amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butyl)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-pirrolidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-{3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido}-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- 40 amida del ácido 5-[3-(4-dimetilamino-butyl)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(3-hidroxi-5-isopropilamino-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;

- amida del ácido 5-[3-(3-isopropilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-{3-[4-(4-metil-piperazin-1-il)-butil]-ureido}-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-(3-{4-[4-(2-hidroxi-etil)-piperazin-1-il]-butil}-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- 5 amida del ácido 5-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(4-hidroxi-5-piperidin-1-il-pentil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-imidazol-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 10 amida del ácido 5-(3-[4-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-(2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-[4-(2-hidroximetil-piperidin-1-il)-butil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(3-hidroxi-5-pirrolidin-1-il-pentil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 15 amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-[3-(4-metil-piperazin-1-il)-propil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-[2-(1-metil-pirrolidin-2-il)-etil]-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-dimetilamino-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 20 amida del ácido 3-(4-bromo-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-[3-(4-imidazol-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-difluoro-benciloxi)-5-(3-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- 25 amida del ácido 3-(4-cloro-2,3,6-trifluoro-benciloxi)-5-(3-[3-[etil-(2-hidroxi-etil)-amino]-propil]-ureido)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(3-metilamino-propil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(3-amino-propil)-3-metil-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-[3-(4-dietilamino-butil)-ureido]-3-(2,3,6-trifluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(3-pirrolidin-1-il-propil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- 30 amida del ácido 3-(3-cloro-2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-5-[3-(4-dimetilamino-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico;
- amida del ácido 5-(3-[4-[bis-(2-hidroxi-etil)-amino]-butil]-ureido)-3-(2,6-difluoro-4-metil-benciloxi)-isotiazol-4-carboxílico;
- y las sales, profármacos y solvatos farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos.
- 35 **10.** El uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto de fórmula 1 es la sal clorhidrato de amida del ácido 3-(4-bromo-2,6-difluoro-benciloxi)-5-[3-(4-pirrolidin-1-il-butil)-ureido]-isotiazol-4-carboxílico.
- 11.** Una composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de un trastorno hiperproliferativo en un mamífero que comprende (i) clorhidrato de gemcitabina y (ii) una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la fórmula 1, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6-10, en combinación con uno o más portadores o vehículos farmacéuticos.
- 40 **12.** Un kit que comprende en un primer compartimiento un compuesto de fórmula 1 según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6-10, y en un segundo compartimiento clorhidrato de gemcitabina.
- 13.** Clorhidrato de gemcitabina para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos en combinación con un compuesto de fórmula 1, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6-10, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable.

14. Un compuesto de fórmula 1, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6-10, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos en combinación con clorhidrato de gemcitabina.

5 **15.** Un compuesto de fórmula 1, según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 6-10, o una de sus sales o solvatos farmacéuticamente aceptable en combinación con clorhidrato de gemcitabina para su uso en el tratamiento de trastornos hiperproliferativos.