

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 392 475**

51 Int. Cl.:

<b>C07D 209/34</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/404</b>	(2006.01)
<b>C07D 235/26</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/416</b>	(2006.01)
<b>C07D 249/18</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4184</b>	(2006.01)
<b>C07D 263/58</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4192</b>	(2006.01)
<b>C07D 277/68</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/423</b>	(2006.01)
<b>C07D 413/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/428</b>	(2006.01)
<b>C07D 417/12</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/433</b>	(2006.01)
<b>C07D 471/10</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 491/10</b>	(2006.01)		
<b>C07D 498/10</b>	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08802402 .1**

96 Fecha de presentación: **19.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2193118**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **09.06.2010**

54

Título: **Derivados de piperidina y piperazina para el tratamiento de tumores**

30

Prioridad:

**05.10.2007 DE 102007047737**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:

**11.12.2012**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:

**11.12.2012**

73

Titular/es:

**MERCK PATENT GMBH (100.0%)  
FRANKFURTER STRASSE 250  
64293 DARMSTADT, DE**

72

Inventor/es:

**SCHIEMANN, KAI;  
SCHULTZ, MELANIE;  
BLAUKAT, ANDREE y  
KOBBER, INGO**

74

Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 392 475 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

Derivados de piperidina y piperazina para el tratamiento de tumores.

Antecedentes de la invención

5 La presente invención tiene por objeto fundamental hallar nuevos compuestos con valiosas propiedades, en especial aquellos que se pueden utilizar para preparar medicamentos.

La presente invención hace referencia a compuestos y al uso de compuestos para el tratamiento de enfermedades, que están asociadas a un aumento del nivel de ácido lisofosfatídico, además a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

10 En particular, la presente invención hace referencia a los compuestos "B50", "B52" y "B53", que preferentemente inhiben una o varias enzimas que regulan y/o modulan el nivel de ácido lisofosfatídico (LPS), a composiciones que contienen estos compuestos, así como a métodos para su uso para el tratamiento de enfermedades y dolencias tales como angiogénesis, cáncer, origen, aparición, crecimiento y propagación de tumores, aterosclerosis, oftalmopatías, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, restenosis, cicatrización o rechazo de trasplantes. En especial, los compuestos según la  
15 invención son apropiados para la terapia o la prevención de enfermedades cancerosa.

La autotaxina (ATX) es una enzima responsable del aumento del nivel de ácido lisofosfatídico en ascitis y plasma (Xu et al. 1995, Clinical Cancer Research Vol. 1, página 1223 y Xu et al. 1995, Biochem. J. Vol- 309, página 933). La ATX convierte la lisofatidilcolina (LPC) en ácido lisofosfatídico (Tokumura et al. 2002, J. Biol. Chem., Vol 277, página 39436 y Umezu-Gozo et al. 2002, J. Biol. Chem., Vol. 158, página 227). El LPS es un intermediario lipídico intercelular que influye en un gran número de procesos biológicos y bioquímicos tales como, por ejemplo, la contracción de la musculatura lisa, la agregación trombocítica y la apoptosis (Tigyi et al. 2003 Prog. Lipid Res. Vol 42, página. 498 y Mills et al. 2003 Nat. Rev. Cancer Vol. 3, página 582 y Lynch et al. 2001 Prost. Lipid Med. Vol.64, página 33). Además, el LPS puede hallarse en altas concentraciones en plasma y líquido de ascitis en pacientes con  
20 cáncer de ovario de fase precoz y tardía. El LPA desempeña allí un papel en la proliferación de células tumorales y su invasión en tejido adyacente que puede llevar a una metástasis (Xu et al. 1995, Clinical Cancer Research Vol. 1, página 1223 y Xu et al. 1995, Biochem. J. Vol- 309, página 933). Estos procesos biológicos y patobiológicos se conectan por medio de la activación por LPA de receptores acoplados a la proteína G (Contos et al. 2000, Mol. Pharm. Vol 58, página. 1188).

Por este motivo es deseable para el tratamiento de pacientes con tumores la reducción del nivel de LPS. Esto puede  
30 lograrse por medio de la inhibición de enzimas que están implicadas en la biosíntesis del LPS como, por ejemplo, la autotaxina (ATX, Sano et al. 2002, J. Biol. Chem. Vol. 277, página 21197 y Aoki et al. 2003, J. Biol. Chem. Vol. 277 página 48737). La autotaxina pertenece a la familia de enzimas de las pirofosfatasas y fosfodiesterasas de nucleótidos (Goding et al. 1998, Immunol. Rev. Vol. 161, página 11) y representa un punto de ataque importante en la terapia antitumoral (Mills et al. 2003 Nat. Rev. Cancer Vol. 3, página 582 and Goto et al. 2004 J. Cell. Biochem.  
35 Vol. 92, página 1115), ya que se expresa de modo reforzado en tumores y provoca la proliferación de células tumorales y su invasión en tejido adyacente, que puede llevar a una metástasis (Nam et al. 2000, Oncogene, Vol. 19 página 241). Además, la autotaxina produce, junto con otros factores angiogénicos, la formación de vasos sanguíneos en el marco de la angiogénesis (Nam et al. 2001, Cancer Res. Vol. 61 página. 6938). La angiogénesis es un proceso importante en el crecimiento de tumores que asegura el suministro de nutrientes al tumor. Por este  
40 motivo, la inhibición de la angiogénesis es un importante punto de ataque de la terapia del cáncer y tumoral, en las que el tumor debe desnutrirse (Folkman, 2007, Nature Reviews Drug Discovery Vol. 6, páginas 273-286).

Sorprendentemente, se ha encontrado que los compuestos según la invención producen una inhibición específica de la familia de enzimas de las pirofosfatasas y fosfodiesterasas de nucleótidos, en especial la autotaxina. Los  
45 compuestos según la invención muestran con preferencia una ventajosa actividad biológica, que es fácilmente comprobable en los ensayos descritos aquí como ejemplo. En ensayos de este tipo los compuestos según la invención muestran y producen preferentemente un efecto inhibitorio que usualmente se documenta por medio de valores IC<sub>50</sub> en un rango apropiado, con preferencia en el rango micromolar y con mayor preferencia en el rango nanomolar.

En general, pueden tratarse todos los tumores sólidos y no sólidos con los compuestos "B50", "B52" y "B53" como,  
50 por ejemplo, la leucemia monocítica, el carcinoma de cerebro, urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y de pulmón, entre ellos el adenocarcinoma de pulmón y el carcinoma de pulmón de células pequeñas. Entre otros ejemplos se cuentan carcinoma de próstata, de páncreas y de mama.

Tal como se comenta en la presente invención, los efectos del compuesto según la invención son relevantes para diversas enfermedades. Conforme a ello, los compuestos según la invención son de utilidad en la prevención y/o el

tratamiento de enfermedades que son influidas por una inhibición de una o varias pirofosfatasa y/o fosfodiesterasas de nucleótidos, en especial de autotaxina. Por esto, son objeto de la presente invención los compuestos según la invención como medicamentos y/o principios activos medicamentosos en el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas y el uso de compuestos según la invención para la preparación de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la prevención de las enfermedades mencionadas, como también un método para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o varios compuestos según la invención a un paciente que necesita de una administración de este tipo.

Puede mostrarse que los compuestos según la invención presentan un efecto ventajoso en un modelo de tumor de xenotrasplante.

El huésped o el paciente puede ser de cualquier especie mamífera, por ejemplo de una especie de primates, particularmente humanos, roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres, conejos; equinos, bovinos, caninos, felinos, etc. Los modelos animales son de interés para las investigaciones experimentales que proveen un modelo para el tratamiento de una enfermedad en seres humanos.

La sensibilidad de una célula determinada frente al tratamiento con los compuestos según la invención puede ser determinada mediante ensayos in vitro. Típicamente, un cultivo de la célula se combina con un compuesto según la invención a distintas concentraciones durante un tiempo suficiente para permitir que los ingredientes activos induzcan la muerte celular o inhiban la migración, de manera usual entre aproximadamente una hora y una semana. Para un ensayo in vitro pueden usarse células cultivadas de una muestra de biopsia. Luego se cuentan las células viables que quedaron después del tratamiento.

La dosis varía dependiendo del compuesto específico utilizado, del trastorno específico, del estado del paciente, etc. Normalmente, una dosis terapéutica es suficiente para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido diana, mientras se conserva la viabilidad del paciente. El tratamiento es continuado generalmente hasta que se produzca una reducción notable, por ejemplo, al menos aproximadamente 50% de disminución de la carga celular, y puede continuarse hasta que esencialmente ya no se detecten más células indeseables en el cuerpo.

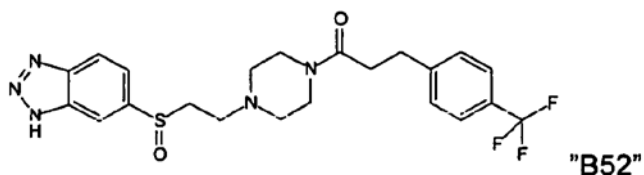
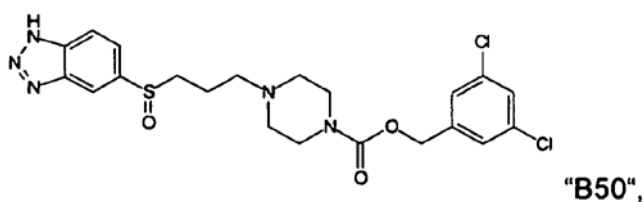
Estado de la técnica

Los compuestos que son capaces de inhibir la autotaxina se describen en Peng et al. Bioorganic & Medicinal Chemistry (Letters 17, 2007, página 1634-1640). Los compuestos allí descritos representan análogos de lípidos que no estructuralmente no tienen nada en común con los compuestos de la invención.

[0014] Otros derivados heterocíclicos se describen en WO 2002085352, WO 2002030422, EP 1002535, WO 9818793, EP 385848, FR 2637286, WO 2005097782, EP 709384, EP 396282, EP 49203.

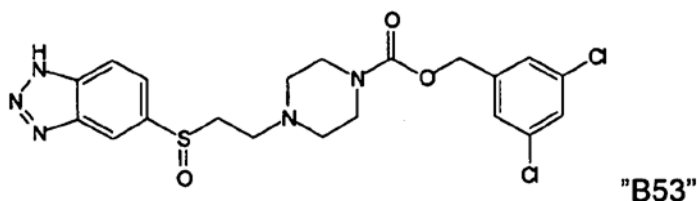
Resumen de la invención

La invención se refiere a los compuestos "B50", "B52" y "B53"



35

y



así como a sus tautómeros, sales y estereoisómeros, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.

5 También son objeto de la invención las formas ópticamente activas (estereoisómeros), los enantiómeros, los racematos, los diastereoisómeros, así como los hidratos y los solvatos de estos compuestos. Por solvatos de los compuestos se entienden adhesiones de moléculas de disolventes inertes a los compuestos que se forman por su fuerza de atracción mutua. Solvatos son, por ejemplo, monohidratos o dihidratos o alcoholatos.

Por los compuestos "B50", "B52" y "B53" también se entienden los solvatos y derivados.

10 La expresión "cantidad efectiva" significa la cantidad de un medicamento o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o medicinal en un tejido, un sistema, un animal o en el ser humano, la cual es buscada o pretendida, por ejemplo, por un investigador o un médico.

Además, la expresión "cantidad terapéuticamente efectiva" significa una cantidad que, en comparación con un sujeto correspondiente que no ha recibido esta cantidad, tiene como consecuencia lo siguiente:

15 mejor tratamiento curativo, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro patológico, de un estado patológico, de una dolencia, de un trastorno o de efectos colaterales o también la disminución del avance de una enfermedad, de una dolencia o de un trastorno.

La denominación "cantidad terapéuticamente efectiva" también comprende las cantidades que son efectivas para elevar la función fisiológica normal.

También es objeto de la invención el uso de mezclas de los compuestos "B50", "B52" y "B53", por ejemplo, mezclas de dos diastereoisómeros, por ejemplo en la relación 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 o 1:1000.

20 Aquí se trata, con preferencia particular, de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

25 Los compuestos "B50", "B52" y "B53" y también las sustancias de partida para su preparación se preparan, adicionalmente, mediante métodos conocidos per se, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo, en las obras estándar como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie (Métodos de la química orgánica), editorial Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart), y de hecho en condiciones de reacción que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. También puede hacerse uso de variantes conocidas per se, pero no mencionadas aquí en mayor detalle.

Las sustancias de partida también pueden formarse in situ, si se desea, de modo que no se aíslan de la mezcla de reacción, sino que siguen haciéndose reaccionar de inmediato en los compuestos "B50", "B52" y "B53".

30 Los compuestos mencionados de la invención pueden usarse en su forma final no salina. Por otra parte, la presente invención también comprende el uso de estos compuestos en forma de sus sales aceptadas en farmacia que pueden derivarse de distintos ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según procedimientos conocidos por el experto en la materia. Las formas salinas aceptadas en farmacia de los compuestos "B50", "B52" y "B53" se preparan en su gran mayoría de manera convencional. Siempre que los compuestos "B50", "B52" y "B53" contengan un grupo de ácido carboxílico, una de sus sales adecuadas puede formarse haciendo reaccionar el compuesto con una base adecuada para producir la sal correspondiente por adición de bases. Tales bases son, por ejemplo, hidróxidos de metal alcalino, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metal alcalinotérreo tales como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metal alcalino, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como distintas bases orgánicas tales como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos "B50", "B52" y "B53" también se cuentan aquí. En los compuestos "B50", "B52" y "B53" pueden formarse sales por adición de ácidos tratando estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos aceptados en farmacia, por ejemplo ácidos halohídricos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o ácido yodhídrico, otros ácidos minerales y sus correspondientes sales tales como sulfato, nitrato o fosfato y similares, así como alquil- y monoarilsulfonatos tales como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus correspondientes sales tales como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. Conforme con esto, entre las sales por adición de ácidos aceptadas en farmacia de los compuestos "B50", "B52" y "B53" se

- 5 cuentan las siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencensulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, alcanforato, alcanforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidro-fosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (de ácido múcico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrofosfato, 2-naftalinsulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo cual, sin embargo, no representa restricción alguna.
- 10 Además, entre las sales básicas de los compuestos según la invención se cuentan sales de aluminio, de amonio, de calcio, de cobre, de hierro (III), de hierro (II), de litio, de magnesio, de manganeso (III), de manganeso (II), de potasio, de sodio y de cinc, lo cual, sin embargo, no debe representar ninguna limitación. Entre las sales arriba mencionadas se prefieren las de amonio; las sales de metales alcalinos, sodio y potasio, así como las sales de metales alcalinotérreos, calcio y magnesio. Entre las sales de los compuestos "B50", "B52" y "B53" que se derivan
- 15 de bases orgánicas, no tóxicas, aceptadas en farmacia, se cuentan sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), dicitclohexilamina, dietanolamina, dietilamina, 2-dietilaminoetanol, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, N-etilmorfolina, N-etilpiperidina, glucamina, glucosamina, histidina, hidrabamina, iso-propilamina, lidocaína, lisina, meglumina, N-metil-D-glucamina, morfolina, piperazina, piperidina, resinas de poliamina, procaina, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina, así como tris-(hidroximetil)metilamina (trometamina), lo cual, sin embargo, no debe representar ninguna limitación.
- 20 Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos nitrogenados básicos, con agentes tales como haluros de alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y ter.-butilo; dialquil (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-sulfatos, por ejemplo dimetil-, dietil- y diamilsulfato; haluros de alquilo (C<sub>10</sub>-C<sub>18</sub>), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como haluros de aril-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>), por ejemplo, cloruro de bencilo y bromuro de fenetilo. Con sales de este tipo pueden prepararse compuestos según la invención solubles tanto en agua como en aceite.
- 25 Entre las sales farmacéuticas arriba mencionadas que se prefieren se cuentan acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato, meglumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, sulfosalicilato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo cual, sin embargo, no debe representar ninguna limitación.
- 30 Las sales por adición de ácido de compuestos básicos "B50", "B52" y "B53" se preparan poniendo en contacto la forma básica con una cantidad suficiente del ácido deseado por lo cual se produce la sal de manera usual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con una base y aislando la base libre de manera usual. Las formas básicas libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas salinas respecto de determinadas propiedades físicas, como la solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus respectivas formas básicas libres.
- 35 Tal como se mencionó, las sales por adición de base aceptadas en farmacia de los compuestos "B50", "B52" y "B53" se forman con metales o aminas como metales alcalinos y metales alcalino-térreos o aminas orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminas orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaina.
- 40 Las sales por adición de bases de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma ácida libre con una cantidad suficiente de la base deseada, por lo cual se obtiene la sal de manera usual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma salina con un ácido y aislando del ácido libre de manera usual. Las formas ácidas libres se distinguen en cierto sentido de sus formas salinas correspondientes respecto de determinadas propiedades físicas tales como solubilidad en disolventes polares; sin embargo, en el marco de la invención, las sales corresponden por lo demás a sus formas ácidas libres respectivas.
- 45 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar tales sales aceptadas en farmacia, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas salinas múltiples típicas se cuentan, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo cual no debe representar una limitación.
- 50 En cuanto a lo anteriormente dicho, se ve que, por "sal aceptada en farmacia" en el presente contexto se entiende un principio activo que contiene uno de los compuestos "B50", "B52" y "B53" en forma de una de sus sales, en especial cuando esta forma salina le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma salina del principio activo que hayan sido utilizadas con anterioridad. La forma salina aceptada en farmacia del principio activo también puede otorgarle a este principio
- 55

activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede afectar positivamente la farmacodinámica de este principio activo respecto de su eficacia terapéutica en el cuerpo.

Además, son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos "B50", "B52" y "B53" y/o sus estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis que contienen por unidad de dosis una cantidad predeterminada de principio activo. Una unidad de este tipo puede contener, por ejemplo, 0,5 mg a 1 g, preferentemente 1 mg a 700 mg, con preferencia especial, 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, el peso y el estado del paciente, o bien pueden administrarse formulaciones farmacéuticas en forma de unidades de dosis que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Las formulaciones de unidad de dosis preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o una dosis parcial, tal como se indicó arriba, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además, las formulaciones farmacéuticas de este tipo pueden prepararse mediante un proceso conocido en términos generales en el campo farmacéutico especializado.

15 Pueden adaptarse formulaciones farmacéuticas para la administrarse por cualquier vía adecuada, por ejemplo por vía oral (incluyendo la vía bucal o sublingual), rectal; nasal, tópica (incluyendo la vía bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo la vía subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Tales formulaciones pueden prepararse mediante todos los procesos conocidos en el campo farmacéutico especializado combinando, por ejemplo, el principio activo con el o los excipientes o coadyuvantes.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden ser administradas como unidades separadas como, por ejemplo, cápsulas o tabletas; polvos o granulados; solución o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas comestibles o mousses; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones líquidas de agua en aceite.

25 De esta manera, por ejemplo, en el caso de la administración oral en forma de una tableta o cápsula el componente activo puede combinarse con un excipiente inerte oral, no tóxico y aceptado en farmacia como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino apropiado y mezclándolo con un excipiente farmacéutico, triturado de manera similar, como, por ejemplo, un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

30 Las cápsulas se producen preparando una mezcla en polvo tal como se describió arriba y llenando con ella vainas de gelatina moldeadas. A la mezcla en polvo pueden adicionarse antes del proceso de llenado lubricantes tales como, por ejemplo, ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. Asimismo puede agregarse un desintegrante o un solubilizante como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, a fin de mejorar la disponibilidad del medicamento después de la ingesta de la cápsula.

35 Además, en caso de ser deseado o necesario, a la mezcla pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y desintegrantes adecuados así como colorantes. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o betalactosa, endulzantes de maíz, goma natural y sintética como, por ejemplo, acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. Los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. Los desintegrantes incluyen, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantano, etc. Las tabletas se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla pulverulenta, granulándola o comprimiéndola en seco, agregando un lubricante y un desintegrante y comprimiendo todo en tabletas. Se prepara una mezcla pulverulenta mezclando el compuesto triturado de una manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió arriba, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la solución como, por ejemplo, parafina, un acelerador de la resorción como, por ejemplo, una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla pulverulenta puede granularse humectándola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación se deja pasar la mezcla en polvo por una máquina para fabricar tabletas, en cuyo caso se generan terrones moldeados no homogéneos que se parten en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, a fin de evitar que se peguen a los moldes de fundición de tabletas. La mezcla lubricada se comprime luego para formar tabletas. Los compuestos según la invención también pueden combinarse con un excipiente inerte de flujo libre y luego comprimirse directamente en tabletas sin realizar etapas de granulación o compresión en seco. También puede estar presente una capa de protección transparente u opaca compuesta por una selladura de goma laca, una capa de azúcar o de material polimérico y una capa brillante de cera. A estos revestimientos pueden agregarse colorantes para poder diferenciar las diferentes unidades de dosis.

- 5 Los líquidos orales como, por ejemplo, solución, jarabes y elixires, pueden prepararse en forma de unidades de dosis, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden prepararse disolviendo el compuesto en una solución acuosa con sabor apropiado, mientras que los elixires se preparan usando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse por dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. Además también pueden agregarse solubilizantes y emulsionantes como, por ejemplo, alcoholes isoesteáricos etoxilados y éteres de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes como, por ejemplo, aceite de menta o endulzantes naturales o sacarina u otros endulzantes artificiales, etc.
- 10 Las formulaciones de unidades de dosis para la administración oral pueden incluirse opcionalmente en microcápsulas. La formulación también puede prepararse de tal modo que se prolongue o retrase la liberación como, por ejemplo, mediante revestimiento o incrustación de material con forma de partículas en polímeros, ceras, etc.
- 15 Los compuestos "B50", "B52" y "B53" así como las sales y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas como, por ejemplo, vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de diversos fosfolípidos como, por ejemplo, colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.
- 20 Los compuestos "B50", "B52" y "B53" así como las sales y derivados fisiológicamente funcionales de los mismos también pueden suministrarse usando anticuerpos monoclonales como soportes individuales, a los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores medicamentosos dirigidos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, fenol de polihidroxipropilmetacrilamida, fenol de polihidroxietilaspártamida o polilisina de poli(óxido de etileno), sustituidos con radicales de palmitoilo. Además, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un medicamento, por ejemplo, poli(ácido láctico), poliepsilon-caprolactona, poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros en bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.
- 25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto estrecho prolongado con la epidermis del receptor. De esta manera puede administrarse, por ejemplo, el principio activo del parche por medio de iontoforesis, tal como se describe en general en *Pharmaceutical Research*, 3(6), 318 (1986).
- 30 Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden estar formulados como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, espráis, aerosoles o aceites.
- 35 Para los tratamientos oculares o de otros tejidos externos, por ejemplo, la boca y la piel, las formulaciones se aplican preferentemente como ungüento o crema tópicos. En caso de formular un ungüento, el principio activo puede aplicarse ya sea con una base de crema parafínica o una miscible con agua. De modo alternativo, el principio activo puede formularse en una crema con una base cremosa de aceite en agua o una base de agua en aceite.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en los ojos incluyen las gotas oftálmicas, en cuyo caso el principio activo está disuelto o suspendido en un soporte adecuado, en especial un disolvente acuoso.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden tabletas de disolución oral, pastillas y enjuagues bucales.
- Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.
- 40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las cuales la sustancia soporte es una sustancia sólida, contienen un polvo grueso con una granulometría dentro del rango, por ejemplo, de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspiraba rapé, es decir inhalándolo rápidamente a través de las vías nasales desde un recipiente con el polvo sostenido cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para administrar como spray nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia soporte comprenden soluciones de principio activo en agua o aceite.
- 45 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración por inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas que pueden ser generados por medio de distintos tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.
- 50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden ser administradas como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en spray.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral incluyen soluciones inyectables estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, amortiguadores de pH, bacteriostáticos y solutos, mediante los cuales la formulación se vuelve isotónica con la sangre del paciente en tratamiento; así como suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis únicas o múltiples, por ejemplo, ampollas y viales sellados y almacenarse en estado liofilizado, de modo que solamente se requiere la adición del líquido soporte estéril, por ejemplo, agua para fines inyectables, inmediatamente antes de usar. Las soluciones inyectables y las suspensiones preparadas según la receta pueden prepararse a partir de polvos, granulados y tabletas estériles.

10 Se entiende que las formulaciones, además de los componentes particularmente mencionados arriba, pueden contener otros agentes usuales en el campo especializado respecto de cada tipo de formulación; de esta manera, las formulaciones apropiadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

15 Una cantidad terapéuticamente efectiva de uno de los compuestos "B50", "B52" y "B53" depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto que requiere de tratamiento, así como su gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia es determinada por el médico o veterinario tratante. Sin embargo, una cantidad efectiva de un compuesto según la invención para el tratamiento de crecimiento neoplásico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el rango de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y en especial, típicamente, en el rango de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. De esta manera, para un mamífero adulto de 70 kg de peso la cantidad efectiva por día estaría usualmente entre 70 a 700 mg, en cuyo caso esta cantidad puede administrarse como dosis única por día o usualmente en una serie de dosis parciales (como, por ejemplo, dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total sea igual. Una cantidad eficaz de una sal o solvato o de uno de sus derivados fisiológicamente funcional puede determinarse per se como fracción de la cantidad efectiva del compuesto según la invención. Puede suponerse que son adecuadas dosis similares para el tratamiento de los otros estados patológicos arriba mencionados.

25 Además son objeto de la invención medicamentos que contienen al menos uno de los compuestos "B50", "B52" y "B53" y/o sus estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos otro principio activo medicamentoso.

También es objeto de la invención un kit que consiste en envases separados de

30 (a) una cantidad efectiva de uno de los compuestos "B50", "B52" y "B53" y/o estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones,

y

(b) una cantidad efectiva de otro ingrediente activo medicamentoso.

35 El kit contiene recipientes apropiados como cajas, frascos, bolsas o ampollas individuales. El kit puede contener, por ejemplo, ampollas separadas en las que se encuentra respectivamente una cantidad efectiva de uno de los compuestos "B50", "B52" y "B53" y/o sus estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad efectiva de otro principio medicamentoso disuelto o en forma liofilizada.

Con preferencia, pero no exclusivamente se combinan los medicamentos de la tabla 1 con los compuestos "B50", "B52" y "B53".

Tabla 1.		
Agentes de alquilación	Ciclofosfamida Busulfano Ifosfamida Melfalano Hexametilmelamina Tiotepa Clorambucilo Dacarbazina Carmustina	Lomustin Procarbazona Altretamina Estramustinfosfato Mecloretamina Estreptozocina Temozolomida Semustina



ES 2 392 475 T3

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes de platino	Cisplatino Oxaliplatino Espiropatino Carboxifalatoplatino Tetraplatino Ormiplatino Iproplatin	Carboplatino ZD-0473 (AnorMED) Lobaplatino (Aetema) Satraplatino (Johnson Matthey)  BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)  SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche)  Etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrin Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrons Irinotecano (CPT-11) 7-Etil-10- hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharrna) Análogo de rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharrna)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen)  TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang)  KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumorales-Antibióticos	Dactinomicina (Actinomicina D)  Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicin Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantron Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert)  Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone)  BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics)  IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma)  Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatina-10 (Nrh) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timentacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) 06-Benzilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough) BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilífico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Lilly Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli Lilly) Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan)  Depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa- Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories)  Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)  Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)

ES 2 392 475 T3

(continuación)

Tabla 1.		
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	Virulizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Immunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira)  CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronvax (CTL Immuno)  Vacuna de melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Terapia Dexosoma (Anosys)  Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell) Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilostradiol Clortrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona  Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltesterona Dietilstilbestrol Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelin Bicalutamida Flutamida Octreotid Nilutamida Mitotano P-04 (Novogen) 2-Metoxiostriadiol (EntreMed)  Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina

(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de tirosinquinasa	<p>Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia)</p> <p>ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
Agentes diferentes	<p>SR-27897 (Inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (Agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (Inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (Inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3 GlycoGenesys)</p> <p>G17DT-Immunogen (inhibidor de gastrina, Apton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (Inhibidor de heparanasa, Progen) Tegaserod (Antagonista de histamina, YM BioSciences)</p> <p>Histamina (Agonista de receptor de histamina-H2, Maxim) Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>Cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p>	<p>BCX-1777 (PNP-Inhibidor, BioCryst) Ranpirnasa (Estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A)</p> <p>Tirapazamina (Agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (Agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (Inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (Inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (Agonista de receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (Antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>Eflornitina (Inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidin (Inhibidor PPT, PharmaMar)</p> <p>Rituximab (anticuerpos CD20, Genentech)</p>

(continuación)

Tabla 1.		
	<p>CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth)</p> <p>Exisulind (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>CP-461 (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)</p> <p>AG-2037 (Inhibidor de GART,) Pfizer)</p> <p>WX-UJ1 (inhibidor de activador de plasminogen, Willex)</p> <p>PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)</p> <p>Bortezomib (inhibidor de proteasoma Millennium)</p> <p>SRL-172 (estimulante de célula T, SR Pharma)</p> <p>TLK-286 (Inhibidor de glutational S-transferasa, Telik)</p> <p>PT-100 (Agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics)</p> <p>Midostaurina (Inhibidor PKC, Novartis)</p> <p>Briostatina-1 (PKC-estimulante, GPC Biotech)</p> <p>CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife)</p> <p>SDX-101 (Promotor de apoptosis, Salmedix)</p> <p>Ceflatonina (Promotor de apoptosis, ChemGenex)</p>	<p>Gemtuzumab (anticuerpos CD33- Wyeth Ayerst)</p> <p>PG2 (intensificador de hematopoyesis, Pharmagenesis)</p> <p>Immunol™ (enjuague bucal de triclosan, Endo)</p> <p>Triacetiluridina (Uridin-Prodrug, Wellstat)</p> <p>SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)</p> <p>TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)</p> <p>PCK-3145 (promotor de apoptosis Procion)</p> <p>Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola)</p> <p>CHS-828 (agente citotóxico, Leo)</p> <p>Ácido trans-retinoico (Diferenciador, NIH)</p> <p>MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA)</p> <p>Apomina (Promotor de apoptosis, ILEX Oncology)</p> <p>Urocidina (Promotor de apoptosis, Bioniche)</p> <p>Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche)</p> <p>Brostalicina (Promotor de apoptosis, Pharmacia)</p>
Agentes de alquilación	<p>Ciclofosfamida</p> <p>Busulfano</p> <p>Ifosfamida</p> <p>Melfalano</p> <p>Hexametilmelamina</p> <p>Tiotepa</p> <p>Clorambucilo</p> <p>Dacarbazina</p> <p>Carmustina</p>	<p>Lomustina</p> <p>Procarbazina</p> <p>Altretamina</p> <p>Estramustinfosfato</p> <p>Mecloretamina</p> <p>Estreptozocina</p> <p>Temozolomida</p> <p>Semustina</p>
Agentes de platino	<p>Cisplatino</p> <p>Oxaliplatino</p> <p>Espiropatino</p> <p>Carboxifalatoplatino</p> <p>Tetraplatino</p> <p>Ormiplatino</p> <p>Iproplatin</p>	<p>Carboplatino</p> <p>ZD-0473 (AnorMED)</p> <p>Lobaplatino (Aetema)</p> <p>Satraplatino (Johnson Matthey)</p> <p>BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)</p> <p>SM-11355 (Sumitomo)</p> <p>AP-5280 (Access)</p>

(continuación)

Tabla 1.		
Antimetabolitos	Azacitidina Gemcitabina Capecitabina 5-Fluoruracilo Floxuridina 2-Clordesoxiadenosina 6-Mercaptopurina 6-Tioguanina Citarabina 2-Fluordesoxicidina Metotrexato Idatrexato	Tomudex Trimetrexato Deoxicoformicina Fludarabina Pentostatina Raltitrexed Hidroxiurea Decitabina (SuperGen) Clofarabin (Bioenvision) Irofulveno (MGI Pharrna) DMDC (Hoffmann-La Roche)  Etinilcicidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	Amsacrin Epirubicina Etopósido Tenipósido o Mitoxantrons Irinotecano (CPT-11) 7-Etil-10- hidroxicamptotecina Topotecano Dexrazoxanet (TopoTarget) Pixantrona (Novuspharma) Análogo de rebeccamicina (Exelixis) BBR-3576 (Novuspharma)	Rubitecan (SuperGen) Mesilato de exatecano (Daiichi) Quinamed (ChemGenex) Gimatecano (Sigma- Tau) Diflomotecano (Beaufour-Ipsen)  TAS-103 (Taiho) Elsamitrucina (Spectrum) J-107088 (Merck & Co) BNP-1350 (BioNumerik) CKD-602 (Chong Kun Dang)  KW-2170 (Kyowa Hakko)
Antitumorales –antibióticos	Dactinomicina (Actinomicina D)  Doxorubicina (Adriamicina) Deoxirubicina Valrubicina Daunorubicina (Daunomicina) Epirubicina Terarubicina Idarubicina Rubidazona Plicamicinp Porfiromicina Cianomorfolinodoxorubicin Mitoxantrona (Novantron)	Amonafid Azonafid Antrapirazol Oxantrazol Losoxantron Sulfato de bleomicina (Blenoxan) Ácido bleomicínico Bleomicina A Bleomicina B Mitomicina C MEN-10755 (Menarini) GPX-100 (Gem Pharmaceuticals)

(continuación)

Tabla 1.		
Agentes antimetabólicos	Paclitaxel Docetaxel Colchicina Vinblastina Vincristina Vinorelbina Vindesina Dolastatina 10 (NCI) Rizoxina (Fujisawa) Mivobulin (Warner-Lambert)  Cemadotin (BASF) RPR 109881A (Aventis) TXD 258 (Aventis) Epotilona B (Novartis) T 900607 (Tularik) T 138067 (Tularik) Criptoficina 52 (Eli Lilly) Vinflunina (Fabre) Auristatina PE (Teikoku Hormone)  BMS 247550 (BMS) BMS 184476 (BMS) BMS 188797 (BMS) Taxoprexina (Protarga)	SB 408075 (GlaxoSmithKline) E7010 (Abbott) PG-TXL (Cell Therapeutics)  IDN 5109 (Bayer) A 105972 (Abbott) A 204197 (Abbott) LU 223651 (BASF) D 24851 (ASTA Medica) ER-86526 (Eisai) Combretastatina A4 (BMS) Isohomohalicondrina-B (PharmaMar) ZD 6126 (AstraZeneca) PEG-Paclitaxel (Enzon) AZ10992 (Asahi) !DN-5109 (Indena) AVLB (Prescient NeuroPharma)  Azaepotilona B (BMS) BNP- 7787 (BioNumerik) CA-4-Prodrug (OXIGENE) Dolastatina-10 (NrH) CA-4 (OXIGENE)
Inhibidores de aromatasa	Aminoglutetimida Letrozol Anastrozol Formestano	Exemestano Atamestano (BioMedicines) YM-511 (Yamanouchi)
Inhibidores de timidilatsintasa	Pemetrexed (Eli Lilly) ZD-9331 (BTG)	Nolatrexed (Eximias) CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	Trabectedina (PharmaMar) Glufosfamida (Baxter International) Albúmina + 32P (Isotope Solutions) Timectacina (NewBiotics) Edotreotid (Novartis)	Mafosfamid (Baxter International) Apaziquon (Spectrum Pharmaceuticals) 06-Benzilguanina (Paligent)
Inhibidores de farnesiltransferasa	Arglabin (NuOncology Labs) Ionafernib (Schering-Plough)  BAY-43-9006 (Bayer)	Tipifarnib (Johnson & Johnson) Alcohol perilílico (DOR BioPharma)
Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma) Lilly Tariquidar (Xenova) MS-209 (Schering AG)	Triclorhidrato de zosuquidar (Eli)  Biricodar-Dicitrato (Vertex)
Inhibidores de histonacetiltransferasa	Tacedinalina (Pfizer) SAHA (Aton Pharma) MS-275 (Schering AG)	Pivaloiloximetilbutirato (Titan)  Depsipéptido (Fujisawa)

(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de metaloproteinasa- Inhibidores de ribonucleosidreductasa	Neovastat (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex) BMS-275291 (Celltech)
	Marimastat (British Biotech) Maltolato de galio (Titan) Triapin (Vion)	Tezacitabin (Aventis) Didox (Molecules for Health)
Agonistas/antagonistas de TNF- alfa	Virilizina (Lorus Therapeutics) CDC-394 (Celgene)	Revimid (Celgene)
Antagonistas de receptor de endotelina-A	Atrasentano (Abbot) ZD-4054 (AstraZeneca)	YM-598 (Yamanouchi)
Agonistas de ácido retinoico	Fenretinida (Johnson & Johnson) LGD-1550 (Ligand)	Alitretinoína (Ligand)
Inmunomoduladores	Interferón Oncófago (Antigenics) GMK (Progenics) Vacuna de adenocarcinoma (Biomira)	Terapia Dexosoma (Anosys) Pentrix (Australian Cancer Technology) JSF-154 (Tragen) Vacuna de cáncer (Intercell)
	CTP-37 (AVI BioPharma) JRX-2 (Immuno-Rx) PEP-005 (Peplin Biotech) Vacunas Synchronvax (CTL Immuno) Vacuna de melanoma (CTL Immuno) Vacuna p21-RAS (GemVax)	Norelin (Biostar) BLP-25 (Biomira) MGV (Progenics) !3-Alethin (Dovetail) CLL-Thera (Vasogen)
Agentes hormonales y antihormonales	Estrógenos Estrógenos conjugados Etinilostradiol Clotrianiseno Idenestrol Caproato de hidroxiprogesterona	Prednisona Metilprednisolona Prednisolona Aminoglutetimida Leuprolida Goserelina Leuporelin Bicalutamida Flutamida Octreotid Nilutamida Mitotano
	Medroxiprogesterona Testosterona Propionato de testosterona Fluoximesterona Metiltestosterona Dietilstilbestrol P-04 (Novogen) Megestrol Tamoxifeno Toremofina Dexametasona	2-Metoxiostadiol (EntreMed) Arzoxifeno (Eli Lilly)
Agentes fotodinámicos	Talaporfina (Light Sciences) Teralux (Theratechnologies) Motexafina-gadolinio (Pharmacyclics)	Bacteriofeoforbida de Pd (Yeda) Texafirina de lutecio (Pharmacyclics) Hipericina



(continuación)

Tabla 1.		
Inhibidores de tirosinquinasa	<p>Imatinib (Novartis) Leflunomida (Sugen/Pharmacia)</p> <p>ZDI839 (AstraZeneca) Erlotinib (Oncogene Science) Canertjnib (Pfizer) Squalamina (Genaera) SU5416 (Pharmacia) SU6668 (Pharmacia) ZD4190 (AstraZeneca) ZD6474 (AstraZeneca) Vatalanib (Novartis) PKI166 (Novartis) GW2016 (GlaxoSmithKline) EKB-509 (Wyeth) EKB-569 (Wyeth)</p>	<p>Kahalid F (PharmaMar) CEP- 701 (Cephalon) CEP-751 (Cephalon) MLN518 (Millenium) PKC412 (Novartis) Phenoxodiol O Trastuzumab (Genentech) C225 (ImClone) rhu-Mab (Genentech) MDX-H210 (Medarex) 2C4 (Genentech) MDX-447 (Medarex) ABX-EGF (Abgenix) IMC-1C11 (ImClone)</p>
Agentes diferentes	<p>SR-27897 (CCK-A -Inhibitor, Sanofi-Synthelabo) Tocladesina (Agonista de AMP cíclico, Ribapharm) Alvocidib (Inhibidor de CDK, Aventis) CV-247 (Inhibidor de COX-2, Ivy Medical) P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm) CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic) GCS-IOO (antagonista de gal3 GlycoGenesys)</p> <p>G17DT-Immunogen (inhibidor de gastrina, Apton) Efaproxiral (Oxygenator, Allos Therapeutics)</p> <p>PI-88 (Inhibidor de heparanasa, Progen) Tegaserod (Antagonista de histamina, YM BioSciences)</p> <p>Histamina (Agonista de receptor de histamina-H2, Maxim) Tiazofurina (Inhibidor de IMPDH, Ribapharm)</p> <p>Cilengtida (antagonista de integrina, Merck KGaA) SR-31747 (Antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)</p>	<p>BCX-1777 (PNP-Inhibitor, BioCryst) Ranpirnasa (Estimulante de ribonucleasa, Alfacell) Galarubicina (inhibidor de síntesis de ARN, Dong-A)</p> <p>Tirapazamina (Agente reductor, SRI International) N-Acetilcisteína (Agente reductor, Zambon) R-Flurbiprofeno (Inhibidor de NF-kappaB, Encore) 3CPA (Inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech) Seocalcitol (Agonista de receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (Antagonista de ADN, TransMolecular)</p> <p>Eflornitina (Inhibidor de ODC, ILEX Oncology) Ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi)</p> <p>Indisulam (estimulante de p53, Eisai) Aplidin (Inhibidor PPT, PharmaMar)</p> <p>Rituximab (anticuerpos CD20, Genentech)</p>

(continuación)

Tabla 1.		
	CCI-779 (inhibidor de mTOR-quinasa, Wyeth)	Gemtuzumab (anticuerpos CD33-Wyeth)
	Exisulind (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	PG2 (intensificador de hematopoyesis, Pharmagenesis)
	CP-461 (Inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague bucal de triclosan, Endo)
	AG-2037 (Inhibidor de GART,) Pfizer)	Triacetiluridina (Uridin-Prodrug, Wellstat)
	WX-UJ1 (inhibidor de activador de plasminogen, Willex)	SN-4071 (agente de sarcoma, Signature BioScience)
	PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
	Bortezomib (inhibidor de proteasoma Millennium)	PCK-3145 (promotor de apoptosis Procion)
	SRL-172 (estimulante de célula T, SR Pharma)	Doranidazol (promotor de apoptosis, Pola)
	TLK-286 (Inhibidor de glutational S-transferasa, Telik)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
		Ácido trans-retinoico (Diferenciador, NIH)
	PT-100 (Agonista de factor de crecimiento, Point Therapeutics)	MX6 (Promotor de apoptosis, MAXIA)
	Midostaurina (Inhibidor PKC, Novartis)	Apomina (Promotor de apoptosis, ILEX Oncology)
	Briostatina-1 (PKC-estimulante, GPC Biotech)	Urocidina (Promotor de apoptosis, Bioniche)
	CDA-II (Promotor de apoptosis, Everlife)	Ro-31-7453 (Promotor de apoptosis, La Roche)
	SDX-101 (Promotor de apoptosis, Salmedix)	Brostalicina (Promotor de apoptosis, Pharmacia)
	Ceflatonina (Promotor de apoptosis, ChemGenex)	

Con preferencia, los compuestos de la invención se combinan con agentes anticancerosos conocidos.

- 5 Entre estos conocidos agentes anticancerosos se cuentan los siguientes: moduladores de receptores de estrógenos, moduladores de receptores de andrógenos, moduladores de receptores de retinoides, citotóxicos, agentes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteína transferasa, inhibidores de la HMG CoA reductasa, inhibidores de la proteasa de VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, así como otros inhibidores de la angiogénesis. Los presentes compuestos son adecuados, en especial, para usar en común con la radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF en combinación con la radioterapia han sido descritos en el mundo especializado (véase WO 00/61186).

15 "Moduladores de receptores de estrógenos" se refieren a compuestos que alteran o inhiben el enlace de estrógeno con el receptor, y de hecho de manera independiente de cómo sucede esto. Entre los moduladores de receptores de estrógenos se cuentan, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, propanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxifenil]-2H-I-benzopiran-3-il]fenil-2,2-dimetilo, 4,4'-dihidroxibenzofenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, los cuales no deben representar una limitación.

"Moduladores de receptores de andrógenos" se refieren a compuestos que alteran o inhiben el enlace de andrógenos con el receptor, de hecho de manera independiente de cómo esto sucede.

- 20 Entre los moduladores de receptores de andrógenos se cuentan, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de la 5 $\alpha$ -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

"Moduladores de receptores de retinoides" se refieren a compuestos que alteran o inhiben el enlace de retinoides con el receptor, de hecho de manera independiente de cómo esto sucede. Entre tales moduladores de receptores de

retinoides se cuentan, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico,  $\alpha$ -difluormetilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.

"Citotóxicos" se refiere a compuestos que, en primer lugar, llevan a la muerte celular por acción directa sobre la función celular o que inhiben o alteran la miosis celular, entre ellos agentes alquilantes, factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de la topoisomerasa.

Entre los citotóxicos se cuentan, por ejemplo, tirapazimina, sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcita, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, tosilato de improsulfano, trofosfamida, nimustina, cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulveno, dexifosfamida, cis-amindicloro(2-metilpiridin)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (trans,trans,trans)bis-mu-(hexan-1,6-diamin)-mu-[diamin-platino(II)]bis[diamin(cloro)platino(II)], diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorrubicina, idarrubicina, daunorrubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarrubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarrubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonildaunorubicina (véase WO 00/50032), lo cual, sin embargo, no debe representar una restricción.

Entre los inhibidores de la microtubulina se cuentan, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPRI09881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencensulfonamida, anhidrovinblastina, N, N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolin-t-butilamida, TDX258 y BMS188797.

Los inhibidores de la topoisomerasa son, por ejemplo, topotecano, hicaptamina, irinotecano, rubitecano, 6-etoxi-propionil-3',4'-O-exo-benciliden-7-chartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluor-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1H,12H-benzo[de]pirano[3',4':b,7]indolizino[1,2b]quinolin-10,13(9H,15H)-diona, lurtotecano, 7-[2-(N-isopropilamino)etil]-(20S)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, fosfato de etopósido, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, N-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6H-pirido[4,3-b]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a,5aB,8aa,9b)-9-[2-[N-(2-(dimetilamino)etil)-N-metilamino]etil]-5-[4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil]-5,5a, 6,8,8a, 9-hexohidrofuro (3', 4': 6,7)nafto(2,3-d)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzof[en]antridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[g]isoquinolin-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6H-pirazolo[4,5,1-de]acridin-6-ona, N-[1-[2-(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-oxo-9H-tioxanten-4-ilmetil]formamida, N-(2-(dimetil-amino)-etil)acridin-4-carboxamida, 6-[2-(dimetilamino)-etil]amino]-3-hidroxi-7H-indeno[2,1-c]quinolin-7-ona y dimesna.

Entre los "agentes antiproliferativos" se cuentan los oligonucleótidos antisentido de ARN y ADN como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 e INX3001, así como los antimetabolitos como encitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabinocfosfato, hidrato sódico de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometil-2'-desoxicitidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-dicloro-fenillurea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4 (E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero(-B-L-manoheptopiranosil)adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-oxo-4,6,7,8-tetrahidro-3H-pirimidino[5,4-b] [1,4]tiazin-6-il-(S)etil]-2,5-tienoil-L-glutámico, aminopterina, 5-fluorouracilo, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-oxa-1,11-diazatetraciclo-(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-ilacético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxan, metioninase, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y tiosemicarbazona de 3-aminopiridin-2-carboxaldehído. Los "agentes antiproliferativos" también contienen otros anticuerpos monoclonales contra los factores de crecimiento tal como ya se listaron bajo "Inhibidores de la angiogénesis", como trastuzumab, así como genes supresores de tumores tales como p53, que pueden depositarse por transferencia de genes mediada por virus recombinantes (véase, por ejemplo, la patente estadounidense No. 6,069,134).

Se revela el uso del compuesto según la invención "B50", "B52" y "B53" para el tratamiento y prevención de enfermedades tumorales.

El tumor se selecciona preferentemente del grupo de tumores del epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón.

El tumor también se selecciona, con preferencia, del grupo de adenocarcinoma de pulmón, carcinomas de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de colon y carcinoma de mama.

Además, se revela el uso para el tratamiento de un tumor del sistema sanguíneo e inmune, preferentemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.

Según otro aspecto, la invención comprende un para el tratamiento de un paciente que tiene un neoplasma como un cáncer, mediante administración de un compuesto de la fórmula (I) en combinación con un agente antiproliferativo. Los agentes antiproliferativos adecuados comprenden los preparados en la Tabla I.

5 Previa y posteriormente, todas las temperaturas se indican en °C. En los ejemplos siguientes "procesamiento usual" significa: si se requiere, se agrega agua, si se requiere se ajusta, según la constitución del producto final, a valores de pH entre 2 y 10, se extrae con acetato de etilo o diclorometano, se separa, la fase orgánica se seca sobre sulfato de sodio, se evapora y se purifica mediante cromatografía en gel de sílice y/o por cristalización. Valores de R<sub>f</sub> sobre gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masa (MS): EI (ionización mediante impacto electrónico) M<sup>+</sup>

10 FAB (bombardeo rápido de átomos) (M+H)<sup>+</sup>

ESI (ionización por electronebulización) (M+H)<sup>+</sup>

APCI-MS (ionización química a presión atmosférica - espectrometría de masa) (M+H)<sup>+</sup>

Método de LC/MS:

Disolvente A: agua + 0,1% de TFA

15 Disolvente B: acetonitrilo + 0,1% de TFA

Flujo: 2,4 ml/min

Gradiente: 0,0 min 4% de B

2,6 min 100% de B

Columna: Cromolith® Speed RODRP-18e 50-4, 6 mm

20 Método de HPLC:

Disolvente A: agua + 0,1% de TFA

Disolvente B: acetonitrilo + 0,08% de TFA

Flujo: 1,5 ml/min

Gradiente: 0,0 min 20% de B

25 6,0 min 100% de B

7,0 min 100% de B

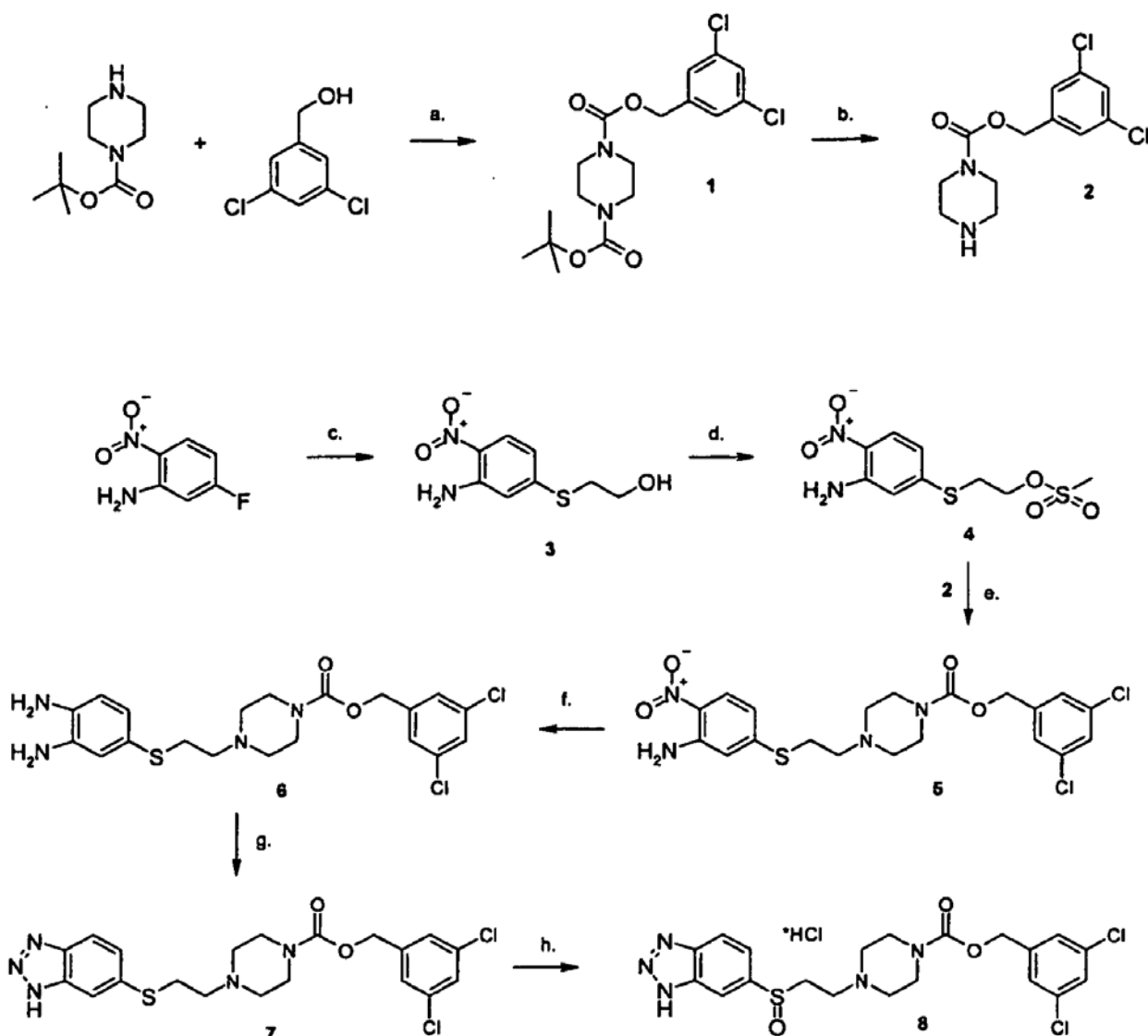
8,0 min 20% de B

9,0 min 20% de B

Columna: cromolith® RP18e 100-4, 6 mm

30 **Ejemplo 1**

Síntesis de éster 3,5-diclorobencílico de ácido 4-[2-(3H-benzotriazol-5-sulfínil)-etil]-piperazin-1-carboxílico; clorhidrato  
8



a. 1,1'-Carbonildiimidazol (5.10g, 31.4 mmol) y (3,5-diclorofenil)-metanol (5.55 g, 31.3 mmol) se disuelven en DMF (70 mL) y se revuelven por 2 h a temperatura ambiente (TA). A continuación se adiciona éster ter-butílico de ácido piperazin-1-carboxílico (5.30 g, 28.4 mmol) y se sigue revolviendo por 18 h a TA. El disolvente se retira en el evaporador de rotación, se diluye con DCM (100 mL) y se lava 2x con agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta secarse. El producto 1 incoloro obtenido (10.60 g, 27.2 mmol, 95.6%) se hace reaccionar sin purificar más.

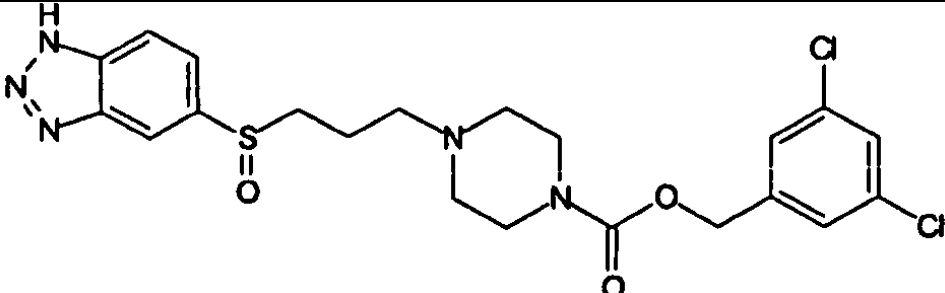
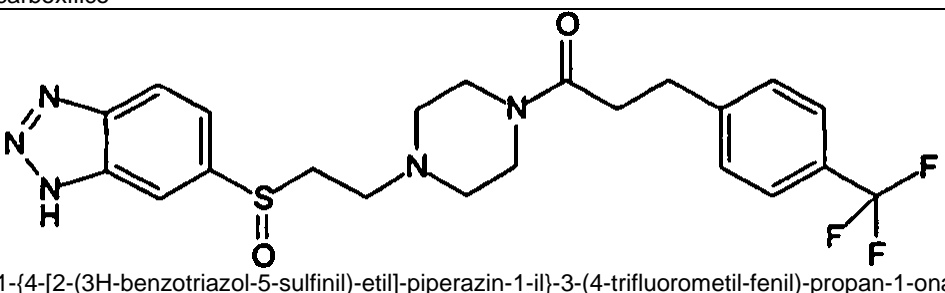
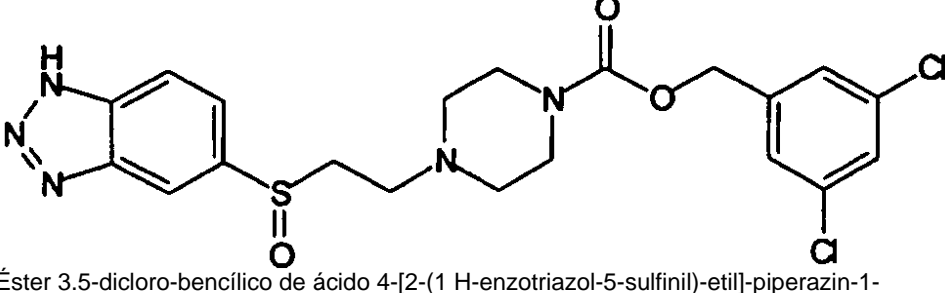
b. El compuesto 1 (10.60 g, 27.2 mmol) se recoge en HCl de 6N en 2-propanol (100 mL) y se revuelve a TA por 2 h. La mezcla de reacción se concentra hasta sequedad. Se obtiene un sólido incoloro (10.0 g, 30.7 mmol, 112 %), el cual resultó como compuesto 2.

c. 5-Fluor-2-nitroanilina (5.0 g, 32.0 mmol) y 2-mercaptoetanol (2.23 ml, 32.0 mmol) se disuelven en 50 ml de acetonitrilo y se calienta a 80° C. Después de 10 minutos se adiciona cuidadosamente trietilamina (4.44 ml, 32.0 mmol). Se revuelve por 48 h a 80° C, en cuyo caso todavía se adiciona dos veces 2-mercaptoetanol (en total 4.46 ml, 64.0 mmol). La mezcla de reacción se concentra, se diluye con 200 ml de acetato de etilo y se lava 2x con 100 ml de agua. Se separa la fase orgánica, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta secarse. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en 150 g de gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato acético 1: 1). Después de concentrar las fracciones correspondientes se obtiene un aceite que puede cristalizarse a partir de etanol adicionando éter. Se obtiene 6.9 g (32.2 mmol 100,6%) de cristales incoloros 3.

d. 3 (2,8g, 13.07 mmol) y trietilamina (1,80 ml, 13.07 mmol) se disuelven en 40 ml de DCM. Luego se adiciona a gotas cloruro de metansulfonilo (1.01 ml, 13.07 mmol). Se revuelve por 2 h, luego la mezcla de reacción se concentra. El producto crudo 4 (3.8 g, 13.0 mmol, 99.5%) no sigue purificándose.

- e. Los compuestos 2 (4.23 g, 13.0 mmol), 4 (3.80 g, 13.0 mmol) y trietilamina (3.60 ml, 26.0 mmol) se disuelven en 40 ml de DMF y se revuelve por 72 h a 60° C. La mezcla de reacción se concentra, se diluye con 200 ml de acetato de etilo y se lava 2x con 100 ml de agua. La fase orgánica se separa, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora hasta secarse. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en 100 g de gel de sílice (eluyente éter de petróleo/acetato de etilo 1:1). Después de concentrar las fracciones correspondientes se obtienen 0.73 g (1.50 mmol, 11.6%) de 5 como una sustancia sólida amarillenta.
- 5 f. 5 (0.73 g, 1.50 mmol) se diluye en 10 ml de tetrahidrofurano, se mezcla con 0.60 g de Pd/C (5%) y se hidrogena completamente a TA. La duración del ensayo es de 30 h, el catalizador se retira por filtración. Después de concentrar la solución se obtienen 0.66 g (1.45 mmol, 96.4%) de 6 como sustancia sólida.
- 10 g. 0.66 g (1.45 mmol) de 6 se diluyen en 20 ml de ácido acético y se mezclan con nitrito de sodio (0.10 g, 1.45 mmol). Se revuelve por 1 h a TA, luego se diluye con agua y se extrae con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra. Se obtienen 0.82 g (contenido 82 %, 1.44 mmol, 99.3%) de 7 como sustancia sólida incolora.
- 15 h. 0.82 g (1.44 mmol) de 7 se disuelven en 20 ml de ácido acético y se mezcla con peróxido de hidrógeno (al 30%) (0.33 ml, 2.90 mmol). Se revuelve por 24 h a TA, luego se diluye con agua y se neutraliza con solución acuosa saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Luego se extrae con 100 ml de acetato de etilo. La fase orgánica se seca con sulfato de magnesio y se concentra. El producto crudo se purifica mediante cromatografía en 100 g de gel de sílice (eluyente acetato de etilo/metanol 4: 1). Después de concentrar las fracciones correspondientes se disuelve el residuo en 10 ml de metanol y se mezcla con 0.25 ml (1.5 mmol) de HCl de 6N en isopropanol. Después de concentrar se obtienen
- 20 0.2 g (0.39 mmol, 27%) de 8 como sustancia sólida amorfa.

Los siguientes compuestos pueden prepararse con los métodos conocidos por el experto en la materia. Preferentemente se preparan de acuerdo con los métodos de síntesis del ejemplo 1:

"B50"	 <p>Éster 3,5-dicloro-bencílico de ácido 4-[3-(1H-enzotriazol-5-sulfinil)-propil]-piperazin-1-carboxílico</p>	497	2.72
"B52"	 <p>1-(4-[2-(3H-benzotriazol-5-sulfinil)-etil]-piperazin-1-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona</p>	481	2,64
"B53"	 <p>Éster 3,5-dicloro-bencílico de ácido 4-[2-(1 H-enzotriazol-5-sulfinil)-etil]-piperazin-1-carboxílico</p>	483	2,91

#### Ejemplo A: Ensayo de autotaxina

## Descripción del ensayo

5 La actividad de autotaxina se mide indirectamente con el reactivo Amplex Red. En este caso, el Amplex Red se mide como indicador fluorogénico para el  $H_2O_2$  producido. En particular, la autotaxina convierte el sustrato lisofosfatidilcolina (LPC) en fosfocolina y el ácido lisofosfatídico (LPS). Después de esta conversión, se hace reaccionar la fosfocolina con fosfatasa alcalina en fosfato inorgánico y colina. En la siguiente etapa, se oxida la colina por colinaoxidasas en betaína y se produce  $H_2O_2$ . El  $H_2O_2$  reacciona en presencia de peroxidasa (peroxidasa de rábano picante) con el reactivo Amplex Red en una estequiometría 1:1 y se forma la resorufina altamente fluorescente. La fluorescencia se mide en un modo cinético dependiente de la reacción, para que se puedan corregir las señales fluorescentes de otras sustancias fluorescentes posibles que no participan en la reacción.

## 10 Realización del ensayo

15 1,5  $\mu$ l de una solución estándar o de las sustancias de ensayo (sustancias con el nombre A(n)) en concentraciones individuales disueltas en 20 mM de Hepes pH 7.2 con máximo 7.7% de DMSO se preincuban conjuntamente con 10 ml (16 ng) de autotaxina recombinante altamente purificada en una placa de microtitulación negra provista de 384 cavidades durante 30 min a 22°C. Luego se inicia la reacción por adición de 5  $\mu$ l de L- $\alpha$ -lisofosfatidilcolina (LPC), en cuyo caso donde la concentración final de LPC es 75  $\mu$ M. La mezcla se incuba durante 90 min a 37°C. Después de la incubación, se añade el reactivo Amplex Red, peroxidasa (peroxidasa de rábano picante) y colinaoxidasas y de inmediato se mide la fluorescencia a 612 nm con una excitación de 485 nm en un lector "Tecan Ultra Multimode". La actividad de la autotaxina se calcula indirectamente con la comprobación del  $H_2O_2$  producido.

## Material:

20 Placa de microtitulación: PS-Microplate, 384 cavidades, pequeño volumen, Corning negro, No.de Cat. 3677.

Proteína: autotaxina recombinante (Baculovirale Hi5 Expression)

Sustrato: L- $\alpha$ -lisofosfatidilcolina (aves); Avanti Polar Lipids # 830071P

Estándar: C14 LPA, Avanti Polar Lipids, No. de Cat. 857120P

25 Reactivo de comprobación: reactivo Amplex Red; Invitrogen No. A12222; disuelto en 1,923 ml de DMSO Peroxidasa Tipo VI-A (rábano picante) de Sigma # P6782; disuelto en 7,45 ml. Amortiguador de pH de ensayo, colinaoxidasas; Sigma # C5896; disuelto en 2,47 ml de amortiguador de pH de ensayo

Reactivo de comprobación mezcla: dilución 1: 100 de Amplex Red en amortiguador de pH de ensayo

Amortiguador de pH de ensayo: 200 mM de Tris-HCl, Merck, Cat# 1.08219, pH 7,9, 0,1% de BSA, sin lípidos, Roche Cat# 775835.

30 Los siguientes ejemplos se refieren a medicamentos:

**Ejemplo B: Viales para inyectables**

35 Una solución de 100 g de un principio activo de la fórmula I y 5 g de hidrofosfato disódico en 3 l de agua bidestilada se ajusta a un valor de pH 6,5 usando ácido clorhídrico de 2 N, se filtra en forma estéril, se transfiere a viales para inyectables, se liofiliza en condiciones estériles y se sella en forma estéril. Cada vial para inyectables contiene 5 mg de principio activo.

**Ejemplo C: Supositorios**

Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de la fórmula I con 100 g de lecitina de soja y 1400 g de manteca de cacao, se vierte en moldes y se deja enfriar. Cada supositorio contiene 20 mg de principio activo.

**Ejemplo D: solución**

40 Se prepara una solución de 1 g de un principio activo de la fórmula 1, 9,38 g de  $NaH_2PO_4 \cdot 2 H_2O$ , 28,48 g de  $Na_2HPO_4 \cdot 12 H_2O$  y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua bidestilada. La solución se ajusta a un valor de pH 6,8, se completa hasta 1 l y se esteriliza por irradiación. Esta solución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

**Ejemplo E: Ungüento**

Se mezclan 500 mg de un principio activo de la fórmula I con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

**Ejemplo F: Tabletas**

5 Se comprime una mezcla de 1 kg de un principio activo de la fórmula I, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de almidón de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de manera usual para formar tabletas, de modo tal que cada tableta contenga 10 mg de principio activo.

**Ejemplo G: Grageas**

De manera análoga al ejemplo E se comprimen tabletas que luego se recubren de manera usual con una cobertura de sacarosa, almidón de patata, talco, tragacanto y colorante.

10 **Ejemplo H: Cápsulas**

Se envasan 2 kg de principio activo de la fórmula I de manera usual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contenga 20 mg de principio activo.

**Ejemplo I: Ampollas**

15 Una solución de 1 kg de principio activo de la fórmula I en 60 l de agua bidestilada se filtra en forma estéril, se transfiere a ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se sella de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.



## REIVINDICACIONES

## 1. Compuestos seleccionados del grupo

"B50"	Éster 3,5-dicloro-bencílico de ácido 4-[3-(1H-enzotriazol-5-sulfinil)-propil]-piperazin-1-carboxílico
"B52"	1-{4-[2-(3H-benzotriazol-5-sulfinil)-etil]-piperazin-1-il}-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona
"B53"	Éster 3,5-dicloro-bencílico de ácido 4-[2-(1 H-enzotriazol-5-sulfinil)-etil]-piperazin-1-carboxílico

- 5 así como sus tautómeros, sales y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones.
2. Medicamento que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 y/o sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, así como opcionalmente excipientes y/o coadyuvantes.
- 10 3. Uso de compuestos según la reivindicación 1 así como de sus sales, tautómeros y estereoisómeros de utilidad farmacéutica, incluidas sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un medicamento.
4. Uso de Compuestos según la reivindicación 1 para la preparación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de enfermedades cancerosas.
- 15 5. Uso según la reivindicación 4, en cuyo caso las enfermedades cancerosas están acompañadas de un tumor del grupo de tumores del epitelio escamoso, la vejiga, el estómago, los riñones, la cabeza y el cuello, el esófago, el cuello uterino, la tiroides, el intestino, el hígado, el cerebro, la próstata, el tracto urogenital, el sistema linfático, el estómago, la laringe y/o el pulmón.
6. Uso según la reivindicación 5, en cuyo caso el tumor proviene del grupo de leucemia monocítica, adenocarcinoma de pulmón, carcinoma de pulmón de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastomas y carcinoma de mama y carcinoma de colon.
- 20 7. Uso según la reivindicación 6, en cuyo caso la enfermedad a tratar es un tumor del sistema sanguíneo e inmune.
8. Uso según la reivindicación 7, en cuyo caso el tumor proviene del grupo de leucemia mieloide aguda, leucemia mieloide crónica, leucemia linfática aguda y/o leucemia linfática crónica.
- 25 9. Uso de compuestos según la reivindicación 1 y/o de sus sales fisiológicamente inocuas para preparar un medicamento para el tratamiento de tumores, en el cual se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto según la reivindicación 1 en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo de 1) modulador de receptores de estrógenos, 2) modulador de receptores de andrógenos, 3) modulador de receptores de retinoides, 4) citotóxico, 5) agente antiproliferativo, 6) inhibidor de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidor de la HMG CoA reductasa, 8) inhibidor de la proteasa de VIH, 9) inhibidor de la transcriptasa inversa, así como 10) otros inhibidores de la angiogénesis.