

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 548 525**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.09.2008 E 08802403 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2209777**

54 Título: **Derivados de tiazol para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:

05.10.2007 DE 102007047735

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

19.10.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**SCHIAMANN, KAI;
SCHULTZ, MELANIE;
BLAUKAT, ANDREE;
KOBBER, INGO y
STAEHLE, WOLFGANG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

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

ES 2 548 525 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 tiazol para el tratamiento del cáncer

Antecedentes de la invención

5 La invención se basó en el objetivo de encontrar compuestos nuevos con propiedades valiosas, en particular aquellos que pueden utilizarse para la obtención de fármacos.

La presente invención se refiere a compuestos y a compuestos para el tratamiento de enfermedades que van acompañadas de un aumento del nivel de ácido lisofosfatídico y, además, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos.

10 En detalle, la presente invención se refiere a compuestos que preferiblemente 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 procedimientos para su uso para el tratamiento de enfermedades y afecciones tales como angiogénesis, cáncer, aparición, crecimiento y propagación de tumores, arteriosclerosis, enfermedades de los ojos, neovascularización coroidal y retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias, artritis, neurodegeneración, reestenosis, cicatrización o rechazo de trasplantes. En particular, los compuestos según la invención son adecuados
15 para la terapia o la profilaxis de enfermedades cancerosas.

La autotaxina (ATX) es una enzima que es 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 mediador lipídico intracelular que influye en un gran número de procesos biológicos y bioquímicos tales como, por ejemplo, contracción de músculos lisos, agregación de trombocitos y 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 encontrarse en mayores concentraciones en plasma y líquido ascítico de pacientes con cáncer de ovarios en la fase temprana y tardía. El LPS desempeña allí un papel en la proliferación de células tumorales y su invasión en tejido adyacente, que puede conducir a la formación de 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 ponen en marcha mediante la activación por LPS de receptores acoplados a proteína G (Contos *et al.* 2000, Mol. Pharm. Vol 58, página 1188).
20
25

Por este motivo es deseable para el tratamiento de pacientes con tumor disminuir el nivel de LPS. Esto puede conseguirse mediante la inhibición de enzimas que participan en la biosíntesis de LPS, tales 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 nucleótido pirofosfatasas y fosfodiesterasas (Goding *et al.* 1998, Immunol. Rev. Vol. 161, página 11) y representa un punto de partida importante en la terapia antitumoral (Mills *et al.* 2003 Nat. Rev. Cancer vol. 3, página 582 y Goto *et al.* 2004 J. Cell. Biochem. Vol. 92, página 1115), ya que se expresa de manera intensificada en tumores y provoca la proliferación de células tumorales y su invasión en tejidos adyacentes, lo que puede conducir a la formación de metástasis (Nam *et al.* 2000, Oncogene, vol. 19 página 241). Además, la autotaxina provoca, junto con otros factores angiogénicos, la formación de vasos sanguíneos en el contexto de la angiogénesis (Nam *et al.* 2001, Cancer Res. Vol. 61 página. 6938). La angiogénesis es un acontecimiento importante en el crecimiento tumoral, que garantiza el suministro de nutrientes al tumor. Por este motivo, la inhibición de la angiogénesis es un punto de partida importante de la terapia contra el cáncer y antitumoral, en la que debe privarse al tumor de nutrientes (Folkman, 2007, Nature Reviews Drug Discovery vol. 6, página 273-286).
30
35
40

Se encontró de manera sorprendente que los compuestos según la invención provocan una inhibición específica de la familia de enzimas de las nucleótido pirofosfatasas y fosfodiesterasas, en particular de la autotaxina. Los compuestos según la invención muestran preferiblemente una actividad biológica ventajosa que es fácilmente demostrable en los ensayos descritos, como ejemplo en el presente documento. En este tipo de ensayos, los compuestos según la invención muestran y provocan preferiblemente un efecto inhibitorio, que se documenta habitualmente mediante valores de IC_{50} en un intervalo adecuado, preferiblemente en el intervalo micromolar y más preferiblemente en el intervalo nanomolar.
45

En general pueden tratarse todos los tumores sólidos y no sólidos con los presentes compuestos, como por ejemplo la leucemia monocítica, el carcinoma cerebral, urogenital, del sistema linfático, intestinal, de laringe y pulmonar, entre los que se encuentra el adenocarcinoma pulmonar y el carcinoma pulmonar de células pequeñas. Se cuentan entre ejemplos adicionales el carcinoma de próstata, pancreático y de mama.
50

Tal como se comenta en el presente documento, los efectos del compuesto según la invención son relevantes para

diversas enfermedades. Por consiguiente, los compuestos según la invención son útiles en la profilaxis y/o el tratamiento de enfermedades en las que influye una inhibición de una o varias nucleótido pirofosfatasa y fosfodiesterasas, en particular la autotaxina. El objeto de la presente invención son por ello compuestos según la invención como fármacos y/o principios activos de fármacos en el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas y el uso de compuestos según la invención para la obtención de un producto farmacéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de las enfermedades mencionadas como también un procedimiento para el tratamiento de las enfermedades mencionadas que comprende la administración de uno o más compuestos según la invención a un paciente que necesita una administración de este tipo.

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

El huésped o paciente puede pertenecer a cualquier especie de mamífero, por ejemplo una especie de primate, especialmente seres humanos; animales roedores, incluyendo ratones, ratas y hámsteres; conejos; caballos, ganado vacuno, perros, gatos, etc. Los modelos de animales son de interés para los ensayos experimentales, poniendo a disposición un modelo para el tratamiento de una enfermedad del ser humano.

La sensibilidad de una célula determinada con respecto al tratamiento con los compuestos según la invención puede determinarse *in vitro* mediante pruebas. Normalmente se combina un cultivo de las células con un compuesto según la invención a diversas concentraciones durante un periodo de tiempo suficiente para posibilitar que los agentes activos induzcan muerte celular o inhibición de la migración, habitualmente entre aproximadamente una hora y una semana. Para las pruebas *in vitro* pueden usarse células cultivadas procedentes de una muestra de biopsia. Entonces se cuentan las células viables que quedan tras el tratamiento.

La dosis varía en función del compuesto específico usado, la enfermedad específica, el estado del paciente, etc. Normalmente basta con una dosis terapéutica para reducir considerablemente la población celular no deseada en el tejido objetivo, al tiempo que se mantiene la viabilidad del paciente. El tratamiento continúa, por lo general, hasta que existe una reducción considerable, por ejemplo una reducción de al menos aproximadamente el 50% de la carga celular y puede continuar hasta que ya no puede comprobarse esencialmente la presencia de ninguna célula no deseada en el organismo.

Estado de la técnica

Se describen compuestos con capacidad para inhibir la autotaxina en Peng *et al.* Bioorganic & Medicinal Chemistry (Letters 17, 2007, página 1634-1640). Los compuestos descritos en dicho documento representan análogos de lípidos que estructuralmente no presentan características en común con los compuestos según la invención.

Se describen otros derivados de tiazol en los documentos EP1832586, WO 2007020213, US 2006069102, FR 2856685, WO 2004058751, WO 2004058750, WO 9715567.

Sumario de la invención

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

Por derivados farmacéuticamente útiles se entienden, por ejemplo, las sales de los compuestos según la invención así como los denominados compuestos de profármaco.

Por derivados de profármaco se entienden compuestos modificados con, por ejemplo, grupos alquilo o acilo, azúcares u oligopéptidos, que se desintegran rápidamente en el organismo para dar los compuestos eficaces según la invención.

Entre estos también se encuentran los derivados poliméricos biodegradables de los compuestos según la invención, tal como se describe por ejemplo en el documento Int. J. Pharm. 115, 61-67 (1995).

La expresión "cantidad eficaz" significa la cantidad de un fármaco o un principio activo farmacéutico que provoca una respuesta biológica o médica en un tejido, sistema, animal o ser humano, que busca o pretende, por ejemplo, un investigador o médico.

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

tratamiento mejorado, curación, prevención o eliminación de una enfermedad, de un cuadro clínico, de un estado patológico, de una afección, de una alteración o de efectos secundarios o también la disminución en la progresión de una enfermedad, de una afección o de una alteración.

5 La denominación "cantidad terapéuticamente eficaz" comprende también las cantidades que son eficaces para aumentar la función fisiológica normal.

También es objeto de la invención el uso de mezclas de los presentes compuestos, por ejemplo mezclas de dos diastereómeros, por ejemplo en la proporción 1:1, 1:2, 1:3, 1:4, 1:5, 1:10, 1:100 ó 1:1000.

De manera especialmente preferible se trata a este respecto de mezclas de compuestos estereoisoméricos.

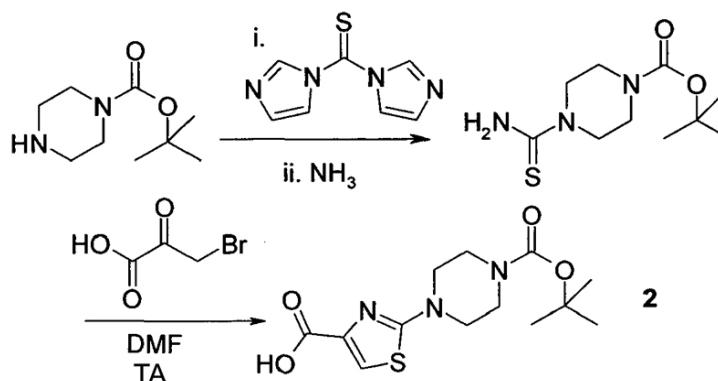
10 Los presentes compuestos y también las sustancias de partida para su obtención se obtienen por lo demás según métodos en sí conocidos, tal como se describen en la bibliografía (por ejemplo en textos convencionales como Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, edición Georg-Thieme, Stuttgart), concretamente en condiciones de reacción, que son conocidas y adecuadas para las reacciones mencionadas. A este respecto también pueden emplearse variantes en sí conocidas, no mencionadas en este caso en más detalle.

15 En caso deseado, las sustancias de partida pueden formarse también *in situ*, de modo que no se aíslan a partir de la mezcla de reacción, sino que inmediatamente se hacen reaccionar para dar los presentes compuestos.

La reacción se produce por regla general en presencia de un agente de unión a ácido, preferiblemente una base tal como DIPEA, trietilamina, dimetilalanilina, piridina o quinolina. También puede ser favorable la adición de un hidróxido, carbonato o bicarbonato de metal alcalino o alcalinotérreo, o de otra sal, a un ácido débil de metales alcalinos o alcalinotérreos, preferiblemente de potasio, sodio, calcio o cesio. El tiempo de reacción se sitúa según las
20 condiciones aplicadas entre algunos minutos y 14 días, la temperatura de reacción entre aproximadamente -30° y 140°, normalmente entre -10° y 90°, en particular entre aproximadamente 0° y aproximadamente 70°. Como disolvente inerte son adecuados, por ejemplo, hidrocarburos tales como hexano, éter de petróleo, benceno, tolueno o xileno; hidrocarburos clorados tales como tricloroetileno, 1,2-dicloroetano, tetraclorocarbono, cloroformo o diclorometano; alcoholes tales como metanol, etanol, isopropanol, n-propanol, n-butanol o terc-butanol; éteres tales
25 como dietil éter, diisopropil éter, tetrahidrofurano (THF) o dioxano; éteres de glicol tales como monometil o monoetil éter de etilenglicol (metilglicol o etilglicol), dimetil éter de etilenglicol (diglima); cetonas tales como acetona o butanona; amidas tales como acetamida, dimetilacetamida o dimetilformamida (DMF); nitrilos tales como acetonitrilo; sulfóxidos tales como dimetilsulfóxido (DMSO); sulfuro de carbono; ácidos carboxílicos tales como ácido fórmico o ácido acético; compuestos nitro tales como nitrometano o nitrobenceno; ésteres tales como acetato de etilo o mezclas de los disolventes mencionados. Es especialmente preferible el acetonitrilo, el diclorometano y/o la DMF.

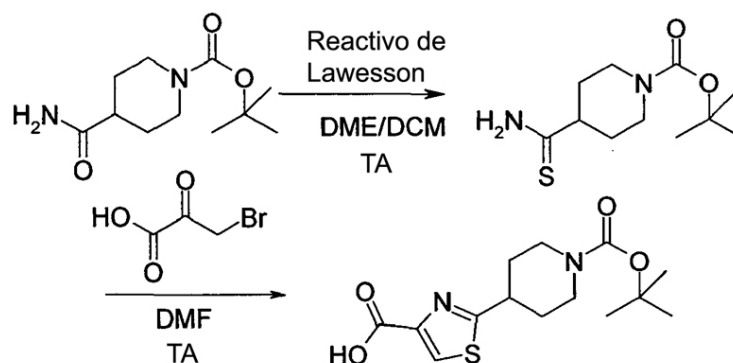
Los eductos, como por ejemplo el compuesto 2 (véase el esquema de reacción en el ejemplo 1), que se usan para la preparación de los presentes compuestos, por lo general también pueden obtenerse comercialmente. Pueden prepararse preferiblemente de manera análoga a los esquemas a continuación:

Preparación de un educto de piperazina



35

Preparación de un educto de piperidina:



Los compuestos según la invención mencionados pueden utilizarse en su forma definitiva distinta a la de sal. Por otro lado la presente invención comprende también el uso de estos compuestos en forma de sus sales farmacéuticamente inocuas, que pueden derivarse de diferentes ácidos y bases orgánicos e inorgánicos según las maneras de proceder conocidas en la técnica. Las formas de sal farmacéuticamente inocuas de los presentes compuestos se obtienen en su mayor parte de manera convencional. Siempre que el presente compuesto contenga un grupo ácido carboxílico, puede formarse una de sus sales adecuadas porque se hace reaccionar el compuesto con una base adecuada para dar la sal de adición de base correspondiente. Tales bases son por ejemplo hidróxidos de metales alcalinos, entre ellos hidróxido de potasio, hidróxido de sodio e hidróxido de litio; hidróxidos de metales alcalinotérreos como hidróxido de bario e hidróxido de calcio; alcoholatos de metales alcalinos, por ejemplo etanolato de potasio y propanolato de sodio; así como diferentes bases orgánicas como piperidina, dietanolamina y N-metilglutamina. Las sales de aluminio de los compuestos también se encuentran entre ellos. Con determinados compuestos pueden formarse sales de adición de ácido porque se tratan estos compuestos con ácidos orgánicos e inorgánicos farmacéuticamente inocuos, por ejemplo halógenuros de hidrógeno como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico o yoduro de hidrógeno, otros ácidos minerales y sus sales correspondientes como sulfato, nitrato o fosfato y similares así como sulfonatos de alquilo y monoarilo como etanosulfonato, toluenosulfonato y bencenosulfonato, así como otros ácidos orgánicos y sus sales correspondientes como acetato, trifluoroacetato, tartrato, maleato, succinato, citrato, benzoato, salicilato, ascorbato y similares. De manera correspondiente se encuentran entre las sales de adición de ácido farmacéuticamente inocuas de los presentes compuestos los siguientes: acetato, adipato, alginato, arginato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato (besilato), bisulfato, bisulfito, bromuro, butirato, canforato, canforsulfonato, caprilato, cloruro, clorobenzoato, citrato, ciclopentanopropionato, digluconato, dihidrogenofosfato, dinitrobenzoato, dodecilsulfato, etanosulfonato, fumarato, galacterato (a partir de ácido místico), galacturonato, glucoheptanoato, gluconato, glutamato, glicerofosfato, hemisuccinato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietanosulfonato, yoduro, isetionato, isobutirato, lactato, lactobionato, malato, maleato, malonato, mandelato, metafosfato, metanosulfonato, metilbenzoato, monohidrogenofosfato, 2-naftalenosulfonato, nicotinato, nitrato, oxalato, oleato, pamoato, pectinato, persulfato, fenilacetato, 3-fenilpropionato, fosfato, fosfonato, ftalato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

Además, se cuentan entre las sales básicas de los compuestos según la invención sales de aluminio, amonio, calcio, cobre, hierro (III), hierro (II), litio, magnesio, manganeso (III), manganeso (II), potasio, sodio y zinc, lo que sin embargo no representa ninguna limitación. Entre las sales mencionadas anteriormente se prefiere 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 de fórmula I, que derivan de bases no tóxicas orgánicas farmacéuticamente inocuas, se encuentran las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas, entre ellas evidentemente también aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas así como resinas de intercambio iónico básicas, por ejemplo arginina, betaína, cafeína, cloroprocaína, colina, N,N'-dibenciletilendiamina (benzatina), diciclohexilamina, 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, procaína, purina, teobromina, trietanolamina, trietilamina, trimetilamina, tripropilamina así como tris-(hidroximetil)-metilamina (trometamina), lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

Pueden cuaternizarse compuestos de la presente invención que contienen grupos básicos con contenido en nitrógeno, con agentes tales como halógenuros de alquilo (C₁-C₄), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de metilo, etilo, isopropilo y terc-butilo; sulfatos dialquilo (C₁-C₄), por ejemplo, sulfato de dimetilo, dietilo y diamilo; halógenuros de alquilo (C₁₀-C₁₈), por ejemplo cloruro, bromuro y yoduro de decilo, dodecilo, laurilo, miristilo y estearilo; así como halógenuros de aril-alquilo (C₁-C₄), 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.

Entre las sales farmacéuticas mencionadas anteriormente que se prefieren se encuentran acetato, trifluoroacetato, besilato, citrato, fumarato, gluconato, hemisuccinato, hipurato, clorhidrato, bromhidrato, isetionato, mandelato,

me glumina, nitrato, oleato, fosfonato, pivalato, fosfato de sodio, estearato, sulfato, sulfosalicilato, tartrato, tiomalato, tosilato y trometamina, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

5 Las sales de adición de ácido de compuestos básicos se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado, obteniéndose la sal de manera habitual. La base libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con una base y aislando la base libre de manera habitual. Las formas de bases libres se distinguen en cierto sentido de sus correspondientes formas de sal en cuanto a 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 respectivas formas de bases libres.

10 Como se mencionó, las sales de adición de base farmacéuticamente inocuas de los presentes compuestos se forman con metales o aminos tales como metales alcalinos y metales alcalinotérreos o aminos orgánicas. Metales preferidos son sodio, potasio, magnesio y calcio. Aminos orgánicas preferidas son N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, N-metil-D-glucamina y procaína.

15 Las sales de adición de base de los compuestos ácidos según la invención se preparan poniendo en contacto la forma de ácido libre con una cantidad suficiente de la base deseada, obteniéndose la sal de manera habitual. El ácido libre puede regenerarse poniendo en contacto la forma de sal con un ácido y aislando el ácido libre de manera habitual. Las formas de ácidos libres se distinguen en cierto sentido de sus formas de sal correspondientes con respecto a 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 respectivas formas de ácidos libres.

20 Si un compuesto según la invención contiene más de un grupo que puede formar sales farmacéuticamente inocuas de este tipo, la invención comprende también sales múltiples. Entre las formas de sal múltiples típicas se encuentran, por ejemplo, bitartrato, diacetato, difumarato, dimeglumina, difosfato, disodio y triclorhidrato, lo que sin embargo no representa ninguna limitación.

25 En cuanto a lo indicado anteriormente se observa que por la expresión "sal farmacéuticamente inocua" en el presente contexto se entenderá un principio activo que contiene el presente compuesto en forma de una de sus sales, particularmente cuando esta forma de sal le confiere al principio activo propiedades farmacocinéticas mejoradas, en comparación con la forma libre del principio activo u otra forma de sal del principio activo que se utilizó con anterioridad. La forma de sal farmacéuticamente inocua del principio activo también puede otorgarle a este principio activo sólo una propiedad farmacocinética deseada de la que antes no disponía, e incluso puede influir positivamente en la farmacodinámica de este principio activo con respecto a su eficacia terapéutica en el organismo.

30 Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos uno de los presentes compuestos y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Una unidad de este tipo puede contener por ejemplo de 0,5 mg a 1 g, preferiblemente de 1 mg a 700 mg, de manera especialmente preferible de 5 mg a 100 mg de un compuesto según la invención, según el estado patológico tratado, la vía de administración y la edad, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden administrarse en forma de unidades de dosis, que contienen una cantidad predeterminada de principio activo por unidad de dosis. Formulaciones de unidades de dosificación preferidas son aquellas que contienen una dosis diaria o dosis parcial, como se indicó anteriormente, o una fracción correspondiente de la misma de un principio activo. Además tales formulaciones farmacéuticas pueden obtenerse con un procedimiento conocido en general en el sector farmacéutico.

45 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para su administración 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). Las formulaciones de este tipo pueden obtenerse con todos los procedimientos conocidos en el sector farmacéutico, juntando por ejemplo el principio activo con el o los vehículos o excipientes.

50 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración oral pueden administrarse como unidades separadas como, por ejemplo cápsulas o comprimidos; polvos o granulados; disoluciones 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.

De esta manera, puede combinarse, por ejemplo, en la administración oral en forma de comprimido o cápsula el componente de principio activo con un vehículo inerte oral, no tóxico y farmacéuticamente inocuo como, por ejemplo, etanol, glicerina, agua, etc. Se preparan polvos triturando el compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezclándolo con un vehículo farmacéutico triturado de manera similar como, por ejemplo, un hidrato de carbono

comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. Asimismo puede estar presente un saborizante, un conservante, un dispersante y un colorante.

Las cápsulas se obtienen preparando una mezcla en polvo tal como se describió anteriormente y llenando con ella cubiertas de gelatina moldeadas. Pueden añadirse agentes de deslizamiento y lubricantes tales como, por ejemplo ácido silícico de alta dispersión, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. Asimismo puede añadirse un adyuvante de disolución o un solubilizante como, por ejemplo agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento tras la ingesta de la cápsula.

Además, en caso deseado o necesario, pueden incorporarse aglutinantes, lubricantes y adyuvantes de disolución adecuados así como colorantes a la mezcla. Entre los aglutinantes apropiados se encuentran almidón, gelatina, azúcares naturales tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, goma natural y sintética, como por ejemplo goma arábiga, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, etc. Entre los lubricantes utilizados en estas formas de dosificación se encuentran oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, etc. Entre los adyuvantes de disolución se encuentran, sin limitarse a ellos, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana, etc. Los comprimidos se formulan preparando, por ejemplo, una mezcla de polvo, granulándola o comprimiéndola en seco, añadiendo un lubricante y un adyuvante de disolución y comprimiendo todo para dar comprimidos. Se prepara una mezcla de polvo mezclando el compuesto triturado de manera adecuada con un diluyente o una base, tal como se describió anteriormente, y opcionalmente con un aglutinante tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardador de la disolución 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 de dicalcio. La mezcla de polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como, por ejemplo, jarabe, pasta de almidón, mucílago de acacia o disoluciones de materiales celulósicos o poliméricos, y presionándola a través de un tamiz. Como alternativa para la granulación la mezcla de polvo puede hacerse pasar por una máquina de preparación de comprimidos, formándose grumos de forma no homogénea que se rompen en granulados. Los granulados pueden lubricarse por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral, para evitar que se peguen a los moldes de vertido de comprimidos. La mezcla lubricada se comprime entonces para dar comprimidos. Los compuestos según la invención pueden combinarse también con un vehículo inerte de flujo libre y a continuación comprimirse directamente para dar comprimidos sin realizar las etapas de granulación o compresión en seco. También puede haber una capa de protección transparente o no transparente compuesta por un sellado de goma laca, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A estos recubrimientos pueden añadirse colorantes para poder diferenciar entre las diferentes unidades de dosificación.

Los líquidos orales, como por ejemplo una disolución, jarabes y elixires, pueden obtenerse en forma de unidades de dosificación, de modo que una cantidad dada contenga una cantidad predeterminada del compuesto. Los jarabes pueden obtenerse disolviendo el compuesto en una disolución acuosa con un sabor adecuado, mientras que los elixires se obtienen utilizando un vehículo alcohólico no tóxico. Las suspensiones pueden formularse mediante dispersión del compuesto en un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulgentes, como por ejemplo alcoholes isoestearílicos etoxilados y éter de polioxietilensorbitol, conservantes, aditivos saborizantes, como por ejemplo esencia de menta o edulcorantes naturales o sacarina u otros edulcorantes artificiales, etc.

Las formulaciones de unidades de dosificación para la administración oral pueden incorporarse dado el caso en microcápsulas. La formulación también puede obtenerse de modo que se alargue o retarde la liberación, como por ejemplo mediante recubrimiento o inserción de material particulado en polímeros, cera, etc.

Los presentes compuestos así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, como por ejemplo vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas pueden formarse a partir de diferentes fosfolípidos, como por ejemplo colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

Los presentes compuestos así como sus sales, solvatos y derivados fisiológicamente funcionales también pueden suministrarse utilizando anticuerpos monoclonales como vehículos individuales, a los que se acoplan las moléculas de unión. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como portadores de productos farmacéuticos específicos. Tales polímeros pueden comprender polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidofenol, polihidroxietilaspirtamidofenol o poli(óxido de etileno)-polilisina, sustituidos con restos palmitoilo. Además, los compuestos pueden estar acoplados a una clase de polímeros biodegradables que son adecuados para lograr una liberación controlada de un producto farmacéutico, por ejemplo, poli(ácido láctico), poli(epsilon-caprolactona), poli(ácido hidroxibutírico), poliortoésteres, poliacetales, polidihidroxipiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración transdérmica pueden administrarse como parches independientes para un contacto más prolongado, estrecho con la epidermis del receptor. Así, por ejemplo, el

principio activo puede suministrarse desde el parche por medio de iontoforésis, como se describe en general en Pharmaceutical Research, 3(6), 318 (1986).

Los compuestos farmacéuticos adaptados a la administración tópica pueden formularse como ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, disoluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

5 Para tratamientos del ojo o de otros tejidos externos, por ejemplo la boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como ungüento o crema tópica. En caso de formulación para dar un ungüento, el principio activo puede utilizarse con una base de crema o bien de parafina o bien miscible con agua. Alternativamente, el principio activo puede formularse para dar una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

10 A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en el ojo pertenecen las gotas oftálmicas, estando el principio activo disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, en particular un disolvente acuoso.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la aplicación tópica en la boca comprenden comprimidos para chupar, pastillas y enjuagues bucales.

15 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración rectal pueden administrarse en forma de supositorios o enemas.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración nasal, en las que la sustancia portadora es un sólido, contienen un polvo grueso con un tamaño de partícula por ejemplo en el intervalo de 20-500 micrómetros, que se administra de la manera en que se aspira el rapé, es decir mediante inhalación rápida por las vías nasales desde un recipiente con el polvo, que se sujeta muy cerca de la nariz. Las formulaciones adecuadas para su administración como pulverización nasal o gotas nasales con un líquido como sustancia portadora comprenden disoluciones de principio activo en agua o aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración mediante inhalación comprenden polvos de partículas finas o neblinas, que pueden generarse por medio de diferentes tipos de dosificadores a presión con aerosoles, nebulizadores o insufladores.

25 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración vaginal pueden administrarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones en pulverización.

A las formulaciones farmacéuticas adaptadas a la administración parenteral pertenecen las disoluciones de inyección estériles acuosas y no acuosas, que contienen antioxidantes, tampones, agentes bacteriostáticos y solutos, a través de las cuales la formulación pasa a ser isotónica con la sangre del receptor que va a tratarse; así como ++suspensiones estériles acuosas y no acuosas, que pueden contener agentes de suspensión y espesantes. Las formulaciones pueden administrarse en recipientes de dosis individual o múltiples dosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y almacenarse en estado secado por congelación (liofilizado), de modo que sólo es necesario añadir el líquido portador estéril, por ejemplo agua con fines de inyección, directamente antes de su uso. Las disoluciones inyectables y las soluciones preparadas según la receta pueden obtenerse a partir de polvos, granulados y comprimidos estériles.

Se entiende que las formulaciones además de los componentes mencionados en particular anteriormente pueden contener otros agentes habituales en el sector con respecto al tipo respectivo de formulación; así, por ejemplo, las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden contener saborizantes.

40 Una cantidad terapéuticamente eficaz de uno de los presentes compuestos depende de una serie de factores, incluyendo por ejemplo la edad y el peso del animal, el estado patológico exacto, que requiere el tratamiento, así como de su grado de gravedad, la naturaleza de la formulación así como la vía de administración, y en última instancia la determina el médico o veterinario que realiza el tratamiento. Sin embargo una cantidad eficaz de un compuesto según la invención para el tratamiento del crecimiento neoplástico, por ejemplo, carcinoma de intestino grueso o de mama, se encuentra en general en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del receptor (mamífero) por día y de manera especialmente típica en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día. Por tanto, para un mamífero adulto de 70 kg de peso la cantidad real por día para se encontraría habitualmente entre 70 y 700 mg, pudiendo administrar esta cantidad como dosis individual por día o de manera más habitual en una serie de dosis parciales (como por ejemplo dos, tres, cuatro, cinco o seis) por día, de modo que la dosis diaria total es la misma. Una cantidad eficaz de una sal o de un solvato o de un derivado fisiológicamente funcional de la misma puede determinarse como porcentaje de la cantidad eficaz del compuesto según la invención en sí misma. Puede suponerse que dosificaciones similares son adecuadas para el tratamiento de los demás estados de enfermedad mencionados anteriormente.

Son objeto de la invención además fármacos que contienen al menos uno de los presentes compuestos y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y al menos un principio activo de producto farmacéutico adicional.

Es objeto de la invención también un conjunto (kit), compuesto por envases separados de

- 5 (a) una cantidad eficaz de uno de los presentes compuesto y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y
- (b) una cantidad eficaz de un principio activo de producto farmacéutico adicional.

- 10 El conjunto contiene recipientes adecuados, tales como cajas o cartones, frascos, bolsas o ampollas. El conjunto puede contener por ejemplo ampollas separadas, en las que en cada caso hay una cantidad eficaz de uno de los presentes compuestos y/o sus derivados, solvatos y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, y una cantidad eficaz de un principio activo de producto farmacéutico adicional disuelta o en forma liofilizada.

Preferiblemente, aunque no exclusivamente, los fármacos de la tabla 1 se combinan con los presentes compuestos.

Tabla 1.		
Agentes alquilantes	ciclofosfamida	lomustina
	busulfano	procarbazina
	ifosfamida	altretamina
	melfalán	fosfato de estramustina
	hexametilmelamina	mecloretamina
	tiotepa	estreptozocina
	clorambucilo	temozolomida
	dacarbazina	semustina
	carmustina	
Agentes de platino	cisplatino	carboplatino
	oxaliplatino	ZD-0473 (AnorMED)
	espiroplatino	lobaplatino (Aetema)
	carboxifalato platino	satraplatino (Johnson Matthey)
	tetraplatino	
	ormiplatino	BBR-3464 (Hoffmann-La Roche)
	iproplatino	SM-11355 (Sumitomo)
		AP-5280 (Access)

Antimetabolitos	azacitidina	tomudex
	gemcitabina	trimetrexato
	capecitabina	desoxicoformicina
	5-fluoruracilo	fludarabina
	floxuridina	pentostatina
	2-clorodesoxiadenosina	raltitrexed
	6-mercaptopurina	hidroxiurea
	6-tioguanina	decitabina (SuperGen)
	citarabina	clofarabina (Bioenvision)
	2-fluorodesoxicidina	irofulveno (MGI Pharma)
	metotrexato	DMDC (Hoffmann-La Roche)
	idatrexato	etinilcitidina (Taiho)
Inhibidores de topoisomerasa	amsacrina	rubitecán (SuperGen)
	epirubicina	mesilato de exatecán (Daiichi)
	etopósido	Quinamed (ChemGenex)
	tenipósido o	gimatecán (Sigma-Tau)
	mitoxantrona	diflomotecán (Beaufour-Ipsen)
	irinotecán (CPT-11)	
	7-etil-10-hidroxicamptotecina	TAS-103 (Taiho)
		elsamitrucina (Spectrum)
	topotecán	J-107088 (Merck & Co)
	Dexrazoxanet (TopoTarget)	BNP-1350 (BioNumerik)
	pixantrona (Novuspharma)	CKD-602 (Chong Kun Dang)
	análogo de rebecamicina (Exelixis)	KW-2170 (Kyowa Hakko)
	BBR-3576 (Novuspharma)	

Antibióticos antitumorales	dactinomicina (actinomicina d)	amonafida
		azonafida
	doxorubicina (adriamicina)	antrapirazol
	desoxirubicina	oxantrazol
	valrubicina	losoxantrona
	daunorubicina	sulfato de bleomicina
	(daunomicina)	(blenoxano)
	epirubicina	ácido de bleomicina
	terarubicina	bleomicina a
	idarubicina	bleomicina b
	rubidazona	mitomicina c
	plicamicina	MEN-10755 (Menarini)
	porfiromicina	GPX-100 (Gem
	cianomorfolinodoxorubicina	Pharmaceuticals)
	mitoxantrona (Novantron)	
Agentes antimetabólicos	paclitaxel	SB 408075
	docetaxel	(GlaxoSmithKline)
	colchicina	E7010 (Abbott)
	vinblastina	PG-TXL (Cell
	vincristina	Therapeutics)
	vinorelbina	IDN 5109 (Bayer)
	vindesina	A 105972 (Abbott)
	dolastatina 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	rizoxina (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)

	mivobulina (Warner-Lambert)	D 24851 (ASTA Medica)
		ER-86526 (Eisai)
	cemadotina (BASF)	combretastatina A4 (BMS)
	RPR 109881A (Aventis)	isohomohalicondrina B
	TXD 258 (Aventis)	(PharmaMar)
	epotilona B (Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 900607 (Tularik)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	criptoficina 52 (Eli Lilly)	IDN-5109 (Indena)
	vinflunina (Fabre)	AVLB (Prescient
	auristatina PE (Teikoku Hormone)	NeuroPharma)
		azaepotilona B (BMS)
	BMS 247550 (BMS)	BNP-7787 (BioNumerik)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4-Prodrug (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	dolastatina 10 (NrH)
	taxoprexina (Protarga)	CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	aminoglutetimida	exemestano
	letrozol	atamestano (BioMedicines)
	anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	formestano	
Inhibidores de timidilato sintasa	pemetrexed (Eli Lilly)	nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	trabectedina (PharmaMar)	mafosfamida (Baxter International)
	glufosfamida (Baxter International)	apaziquona (Spectrum
	albúmina + 32P (Isotope Solutions)	Pharmaceuticals)
	timectacina (NewBiotics)	O6-bencilguanina (Paligent)
	edotreotida (Novartis)	

Inhibidores de farnesiltransferasa	arglabina (NuOncology Labs)	Tipifarnib (Johnson & Johnson)
	lonafarnib (Schering-Plough)	alcohol perilífico (DOR BioPharma)
	BAY-43-9006 (Bayer)	
Inhibidores de bombas	CBT-1 (CBA Pharma)	triclóridrato de zosuquidar (Eli Lilly)
	tariquidar (Xenova)	
	MS-209 (Schering AG)	dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	tacedinalina (Pfizer)	pivaloilo oximetilbutirato (Titan)
	SAHA (Aton Pharma)	
	MS-275 (Schering AG)	depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteinasa Inhibidores de ribonucleósido reductasa	neovastato (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex)
		BMS-275291 (Celltech)
	marimastato (British Biotech)	tezacitabina (Aventis) Didox (Molecules for
	maltolato de galio (Titan)	Health)
	triapina (Vion)	
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	virulizina (Lorus Therapeutics)	revimida (Celgene)
	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas de receptor de endotelina A	atrasentano (Abbot)	YM-598 (Yamanouchi)
	ZD-4054 (AstraZeneca)	
Agonistas de receptor de ácido retinoico	fenretinida (Johnson & Johnson)	alitretinoína (Ligand)
	LGD-1550 (Ligand)	

Inmunomoduladores	interferón	terapia con dexosoma (Anosys)
	oncófago (Antigenics)	
	GMK (Progenics)	Pentrix (Australian Cancer
	vacuna de adenocarcinoma (Biomira) Technology)	
		JSF-154 (Tragen)
	CTP-37 (AVI BioPharma)	vacuna anticancerígena (Intercell)
	JRX-2 (Immuno-Rx)	Norelin (Biostar)
	PEP-005 (Peplin Biotech)	BLP-25 (Biomira)
	vacuna de Synchrovax (CTL	MGV (Progenics)
	Immuno)	!3-aletina (Dovetail)
	vacuna de melanoma (CTL Immuno) CLL-Thera (Vasogen)	
	vacuna de p21-RAS (GemVax)	
Agentes hormonales y anti hormonales	estrógenos	prednisona
	estrógenos conjugados	metilprednisolona
	etinilestradiol	prednisolona
	clorotrianiseno	aminoglutetimida
	idenestrol	leuprolida
	caproato de hidroxiprogesterona	goserelina
		leuporelina
	medroxiprogesterona	bicalutamida
	testosterona	flutamida
	propionato de testosterona	octreotida
	fluoximesterona	nilutamida
	metiltestosterona	mitotano
	dietilestilbestrol	p-04 (Novogen)
	megestrol	2-metoxiestradiol
	tamoxifeno	(Entremed)
	toremofina	arxoxifeno (Eli Lilly)
	dexametasona	

Agentes fotodinámicos	talaporfina (Light Sciences)	bacteriofeoforbida de Pd (Yeda)
	Teralux (Theratechnologies)	texafirina de lutecio
	motexafina gadolinio	(Pharmacyclics)
	(Pharmacyclics)	hipericina
Inhibidores de tirosina cinasa	imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP-701 (Cephalon)
		CEP-751 (Cephalon)
	ZD1839 (AstraZeneca)	MLN518 (Millenium)
	erlotinib (Oncogene Science)	PKC412 (Novartis)
		fenoxodiol O
	canertinib (Pfizer)	trastuzumab (Genentech)
	esqualamina (Genaera)	C225 (ImClone)
	SU5416 (Pharmacia)	rhu-Mab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	MDX-H210 (Medarex)
	ZD4190 (AstraZeneca)	2C4 (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-447 (Medarex)
	vatalanib (Novartis)	ABX-EGF (Abgenix)
	PKI166 (Novartis)	IMC-1C11 (ImClone)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	
	EKB-509 (Wyeth)	
	EKB-569 (Wyeth)	
Diversos agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)
	tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)	ranpimasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell)
	alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)	galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)
	CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)	tirapazamina (agente de reducción, SRI International)
	P54 (inhibidor de COX-2,	N-acetilcisteína (agente de reducción, Zambon)

Phytopharm)	R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	seocalcitol (agonista del receptor de vitamina D, Leo) 131-I-TM-601 (antagonista de ADN, TransMolecular)
inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Aphton)	
efaproxiral (oxigenador, Allos Therapeutics)	eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	
tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)	ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi)
	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim)	aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	rituximab (anticuerpo frente a CD20, Genentech)
cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)	gemtuzumab (anticuerpo frente a CD33, Wyeth Ayerst)
SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	PG2 (incentivador de la hematopoyesis, Pharmagenesis)
CCI-779 (inhibidor de la mTOR-cinasa, Wyeth)	Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo)
Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience)
AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	TransMID-107™ (Inmunotoxina, KS Biomedix)
WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex)	PCK-3145 (estimulador de la apoptosis, Procyon)
PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola)
bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	ácido transretinoico (diferenciador, NIH)
TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik)	MX6 (estimulador de la apoptosis, MAXIA)
	apomina (estimulador de la

	PT-100 (agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics) midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis) biostatina-1 (estimulante de PKC, GPC Biotech) CDA-II (promotor de la apoptosis, Everlife) SDX-101 (promotor de la apoptosis, Salmedix) ceflatonina (promotor de la apoptosis, ChemGenex)	apoptosis, ILEX Oncology) urocidina (estimulador de la apoptosis, Bioniche) Ro-31-7453 (estimulador de la apoptosis, La Roche) brostalicina (estimulador de la apoptosis, Pharmacia)
Agentes alquilantes	ciclofosfamida busulfano ifosfamida melfalán hexametilmelamina tiotepa clorambucilo dacarbazina carmustina	lomustina procarbazina altretamina fosfato de estramustina mecloretamina estreptozocina temozolomida semustina
Agentes de platino	cisplatino oxaliplatino espiroplatino carboxifalato platino tetraplatino ormiplatino iproplatino	carboplatino ZD-0473 (AnorMED) lobaplatino (Aetema) satraplatino (Johnson Matthey) BBR-3464 (Hoffmann-La Roche) SM-11355 (Sumitomo) AP-5280 (Access)

Antibióticos antitumorales	dactinomicina (actinomicina d)	amonafida
		azonafida
	doxorubicina (adriamicina)	antrapirazol
	desoxirubicina	oxantrazol
	valrubicina	losoxantrona
	daunorubicina	sulfato de bleomicina
	(daunomicina)	(blenoxano)
	epirubicina	ácido de bleomicina
	terarubicina	bleomicina a
	idarubicina	bleomicina b
	rubidazona	mitomicina c
	plicamicina	men-10755 (Menarini)
	porfiromicina	GPX-100 (Gem
	cianomorfolinodoxorubicina	Pharmaceuticals)
	mitoxantrona (Novantron)	
Agentes antimitóticos	paclitaxel	SB 408075
	docetaxel	(GlaxoSmithKline)
	colchicina	E7010 (Abbott)
	vinblastina	PG-TXL (Cell
	vincristina	Therapeutics)
	vinorelbina	IDN 5109 (Bayer)
	vindesina	A 105972 (Abbott)
	dolastatina 10 (NCI)	A 204197 (Abbott)
	rizoxina (Fujisawa)	LU 223651 (BASF)
	mivobulina (Warner-Lambert)	D 24851 (ASTA Medica)
		ER-86526 (Eisai)
	cemadotina (BASF)	combretastatina A4 (BMS)
	RPR 109881A (Aventis)	isohomohalicondrina B
	TXD 258 (Aventis)	(PharmaMar)

	epotilona B (Novartis)	ZD 6126 (AstraZeneca)
	T 900607 (Tularik)	PEG-Paclitaxel (Enzon)
	T 138067 (Tularik)	AZ10992 (Asahi)
	criptoficina 52 (Eli Lilly)	IDN-5109 (Indena)
	vinflunina (Fabre)	AVLB (Prescient
	auristatina PE (Teikoku Hormone)	NeuroPharma)
		azaepotilona B (BMS)
	BMS 247550 (BMS)	BNP-7787 (BioNumerik)
	BMS 184476 (BMS)	CA-4-Prodrug (OXiGENE)
	BMS 188797 (BMS)	dolastatina 10 (NrH)
	taxoprexina (Protarga)	CA-4 (OXiGENE)
Inhibidores de aromatasa	aminoglutetimida	exemestano
	letrozol	atamestano (BioMedicines)
	anastrozol	YM-511 (Yamanouchi)
	formestano	
Inhibidores de timidilato sintasa	pemetrexed (Eli Lilly)	nolatrexed (Eximias)
	ZD-9331 (BTG)	CoFactor™ (BioKeys)
Antagonistas de ADN	trabectedina (PharmaMar)	mafosfamida (Baxter International)
	glufosfamida (Baxter International)	apaziquona (Spectrum
	albúmina + 32P (Isotope Solutions)	Pharmaceuticals)
	timectacina (NewBiotics)	O6-bencilguanina (Paligent)
	edotreotida (Novartis)	
Inhibidores de farnesiltransferasa	arglabina (NuOncology Labs)	Tipifarnib (Johnson & Johnson)
	lonafarnib (Schering-Plough)	alcohol perilífico (DOR BioPharma)
	BAY-43-9006 (Bayer)	

Inhibidores de bomba	CBT-1 (CBA Pharma)	triclóridrato de zosuquidar (Eli Lilly)
	tariquidar (Xenova)	
	MS-209 (Schering AG)	dicitrato de biricodar (Vertex)
Inhibidores de histona acetiltransferasa	tacedinalina (Pfizer)	pivaloilo oximetilbutirato (Titan)
	SAHA (Aton Pharma)	
	MS-275 (Schering AG)	depsipéptido (Fujisawa)
Inhibidores de metaloproteínasa Inhibidores de ribonucleósido reductasa	neovastato (Aeterna Laboratories)	CMT -3 (CollaGenex)
		BMS-275291 (Celltech)
	marimastato (British Biotech)	tezacitabina (Aventis)
	maltolato de galio (Titan)	Didox (Molecules for Health)
	triapina (Vion)	
Agonistas/antagonistas de TNF-alfa	virulizina (Lorus Therapeutics)	revimida (Celgene)
	CDC-394 (Celgene)	
Antagonistas de receptor de endotelina A	atrasentano (Abbot)	YM-598 (Yamanouchi)
	ZD-4054 (AstraZeneca)	
Agonistas de receptor de ácido retinoico	fenretinida (Johnson & Johnson)	alitretinoína (Ligand)
	LGD-1550 (Ligand)	
Inmunomoduladores	interferón	terapia con dexosoma (Anosys)
	oncófago (Antigenics)	
	GMK (Progenics)	Pentrix (Australian Cancer
	vacuna de adenocarcinoma (Biomira) Technology)	
		JSF-154 (Tragen)
	CTP-37 (AVI BioPharma)	vacuna anticancerígena (Intercell)
	JRX-2 (Immuno-Rx)	Norelin (Biostar)
	PEP-005 (Peplin Biotech)	BLP-25 (Biomira)

	vacuna de Synchrovax (CTL Immuno)	MGV (Progenics) !3-aletina (Dovetail)
	vacuna de melanoma (CTL Immuno)	CLL-Thera (Vasogen)
	vacuna de p21-RAS (GemVax)	
Agentes hormonales y antihormonales	estrógenos	prednisona
	estrógenos conjugados	metilprednisolona
	etinilestradiol	prednisolona
	clorotrianiseno	aminoglutetimida
	idenestrol	leuprolida
	caproato de hidroxiprogesterona	goserelina
		leuporelina
	medroxiprogesterona	bicalutamida
	testosterona	flutamida
	propionato de testosterona	octreotida
	fluoximesterona	nilutamida
	metiltestosterona	mitotano
	dietilestilbestrol	p-04 (Novogen)
	megestrol	2-metoxiestradiol (Entremed)
	tamoxifeno	
	toremofina	arxoxifeno (Eli Lilly)
	dexametasona	
Agentes fotodinámicos	talaporfina (Light Sciences)	bacteriofeoforbida de Pd (Yeda)
	Teralux (Theratechnologies)	texafirina de lutecio
	motexafina gadolinio	(Pharmacyclics)
	(Pharmacyclics)	hipericina

Inhibidores de tirosina cinasa	imatinib (Novartis)	Kahalid F (PharmaMar)
	leflunomida (Sugen/Pharmacia)	CEP-701 (Cephalon)
		CEP-751 (Cephalon)
	ZDI839 (AstraZeneca)	MLN518 (Millenium)
	erlotinib (Oncogene Science)	PKC412 (Novartis)
		fenoxodiol O
	canertinib (Pfizer)	trastuzumab (Genentech)
	esqualamina (Genaera)	C225 (ImClone)
	SU5416 (Pharmacia)	rhu-Mab (Genentech)
	SU6668 (Pharmacia)	MDX-H210 (Medarex)
	ZD4190 (AstraZeneca)	2C4 (Genentech)
	ZD6474 (AstraZeneca)	MDX-447 (Medarex)
	vatalanib (Novartis)	ABX-EGF (Abgenix)
	PKI166 (Novartis)	IMC-1C11 (ImClone)
	GW2016 (GlaxoSmithKline)	
	EKB-509 (Wyeth)	
	EKB-569 (Wyeth)	
Diversos agentes	SR-27897 (inhibidor de CCK-A, Sanofi-Synthelabo)	BCX-1777 (inhibidor de PNP, BioCryst)
	tocladesina (agonista de AMP cíclico, Ribapharm)	ranpimasa (estimulante de ribonucleasa, Alfacell)
	alvocidib (inhibidor de CDK, Aventis)	galarubicina (inhibidor de la síntesis de ARN, Dong-A)
	CV-247 (inhibidor de COX-2, Ivy Medical)	tirapazamina (agente de reducción, SRI International)
	P54 (inhibidor de COX-2, Phytopharm)	N-acetilcisteína
		(agente de reducción, Zambon)
	CapCell™ (estimulante de CYP450, Bavarian Nordic)	R-flurbiprofeno (inhibidor de NF-kappaB, Encore)
	GCS-100 (antagonista de gal3, GlycoGenesys)	3CPA (inhibidor de NF-kappaB, Active Biotech)
	inmunógeno de G17DT (inhibidor de gastrina, Apton)	seocalcitol (agonista del receptor de la vitamina D, Leo)
	efaproxiral (oxigenador, Allos)	131-I-TM-601 (antagonista de ADN,

Therapeutics)	TransMolecular)
PI-88 (inhibidor de heparanasa, Progen)	eflornitina (inhibidor de ODC, ILEX Oncology)
tesmilifeno (antagonista de histamina, YM BioSciences)	ácido minodróico (inhibidor de osteoclasteno, Yamanouchi)
histamina (agonista del receptor de histamina H2, Maxim)	Indisulam (estimulante de p53, Eisai)
tiazofurina (inhibidor de IMPDH, Ribapharm)	aplidina (inhibidor de PPT, PharmaMar)
cilengitida (antagonista de integrina, Merck KGaA)	rituximab (anticuerpo frente a CD20, Genentech)
SR-31747 (antagonista de IL-1, Sanofi-Synthelabo)	gemtuzumab (anticuerpo frente a CD33, Wyeth Ayerst)
CCI-779 (inhibidor de la mTOR-cinasa, Wyeth)	PG2 (incentivador de la hematopoyesis, Pharmagenesis)
Exisulind (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	Immunol™ (enjuague bucal de triclosano, Endo)
CP-461 (inhibidor de PDE-V, Cell Pathways)	triacetiluridina (profármaco de uridina, Wellstat)
AG-2037 (inhibidor de GART, Pfizer)	SN-4071 (agente antisarcoma, Signature BioScience)
WX-UK1 (inhibidor del activador de plasminógeno, Willex)	TransMID-107™ (inmunotoxina, KS Biomedix)
PBI-1402 (estimulante de PMN, ProMetic LifeSciences)	PCK-3145 (estimulador de la apoptosis, Procyon)
bortezomib (inhibidor de proteasoma, Millennium)	doranidazol (estimulador de la apoptosis, Pola)
SRL-172 (estimulante de células T, SR Pharma)	CHS-828 (agente citotóxico, Leo)
TLK-286 (inhibidor de glutatión-S-transferasa, Telik)	ácido transretinoico (diferenciador, NIH)
PT-100	MX6 (estimulador de la apoptosis, MAXIA)
(agonista del factor de crecimiento, Point Therapeutics)	apomina (estimulador de la apoptosis, ILEX Oncology)
midostaurina (inhibidor de PKC, Novartis)	urocidina (estimulador de la apoptosis, Bioniche)
biostatina-1 (estimulante de PKC,	Ro-31-7453 (estimulador de la apoptosis, La Roche)
	brostalicina (estimulador de la

GPC Biotech)	apoptosis, Pharmacia)
CDA-II (promotor de la apoptosis, Everlife)	
SDX-101 (promotor de la apoptosis, Salmedix)	
ceflatonina (promotor de la apoptosis, ChemGenex)	

Preferiblemente, los presentes compuestos se combinan con agentes anticancerígenos conocidos:

Entre estos agentes anticancerígenos conocidos se encuentran los siguientes:

- 5 Moduladores de receptor de estrógeno, moduladores de receptor de andrógeno, moduladores de receptor de retinoide, agentes citotóxicos, antes antiproliferativos, inhibidores de la prenil proteína transferasa, inhibidores de 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 particular para su uso conjunto con radioterapia. Los efectos sinérgicos de la inhibición del VEGF en combinación con radioterapia se han descrito en la bibliografía (véase el documento WO 00/61186).
- 10 “Moduladores de receptor de estrógeno” se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de estrógenos al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptor de estrógeno se encuentran, por ejemplo, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY 117081, toremifeno, fulvestrant, 2,2-dimetilpropanoato de 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]fenilo, 4,4'-dihidroxibenzo-fenon-2,4-dinitrofenilhidrazona y SH646, lo que no tiene por qué representar ninguna limitación.
- 15 “Moduladores de receptor de andrógeno” se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de andrógenos al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre los moduladores de receptor de andrógeno se encuentran, por ejemplo, finasterida y otros inhibidores de 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.
- 20 “Moduladores de receptor de retinoide” se refiere a compuestos que alteran o inhiben la unión de retinoides al receptor, y ello independientemente de cómo suceda. Entre tales moduladores de receptor de retinoide se encuentran, por ejemplo, bexaroteno, tretinoína, ácido 13-cis-retinoico, ácido 9-cis-retinoico, α -difluorometilornitina, ILX23-7553, trans-N-(4'-hidroxi-fenil)retinamida y N-4-carboxifenilretinamida.
- 25 “Agentes citotóxicos” se refiere a compuestos que, principalmente mediante acción directa sobre la función celular, conducen a muerte celular o que inhiben o alteran la meiosis celular, entre los que se encuentran los agentes alquilantes, los factores de necrosis tumoral, agentes intercalantes, inhibidores de microtubulina e inhibidores de topoisomerasa.
- 30 Entre los agentes citotóxicos se encuentran, por ejemplo, tirapazimina, Sertenef, caquectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromdalcito, 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)],
- 35 diarizidinilespermina, trióxido de arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastona, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755 y 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032), lo que no tiene por qué representar ninguna limitación.
- 40 Entre los inhibidores de microtubulina se encuentran, por ejemplo, paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalécoblastina, docetaxol, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cemadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, 2,3,4,5,6-pentafluoro-N-(3-fluoro-4-metoxifenil)bencenosulfonamida, anhidrovinblastina, N,N-dimetil-L-valil-L-valil-N-metil-L-valil-L-prolil-L-prolin-t-butilamida, TDx258 y BMS188797.

Los inhibidores de topoisomerasa son, por ejemplo, topotecán, hicaftamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-O-exo-benciliden-cartreusina, 9-metoxi-N,N-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-kl]acridin-2-(6H)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-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, lurtotecán, 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-(metilen-dioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[c]fenantridinio, 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 encuentran oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido tales como G3139, ODN698, RVASKRAS, GEM231 y INX3001, así como antimetabolitos tales enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, fosfato de citarabina, hidrato de sodio de fosteabina, raltitrexed, paltitrexida, emitefur, tiazofurina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicidina, N-[5-(2,3-dihidrobencofuril)sulfonil]-N'-(3,4-diclorofenil)urea, N6-[4-desoxi-4-[N2-[2(E),4(E)-tetradecadienoil]glicilamino]-L-glicero-B-L-mano-heptopiranosil]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 del 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, dextrazoxano, metioninasa, 2'-cian-2'-desoxi-N4-palmitoil-1-B-D-arabinofuranosilcitosina y 3-aminopiridin-2-carboxaldehid-tiosemicarbazona. Los "agentes antiproliferativos" incluyen también otros anticuerpos monoclonales contra factores de crecimiento distintos de los ya indicados entre los "inhibidores de la angiogénesis", tales como trastuzumab, así como genes supresores de tumores, tales como p53, que pueden proporcionarse a través de transferencia génica mediada por virus recombinantes (véase por ejemplo la patente estadounidense n.º 6.069.134).

En particular son preferibles los compuestos según la invención para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades tumorales.

El tumor se selecciona preferiblemente del grupo de los tumores del epitelio escamoso simple, de vejiga, de estómago, de riñones, de cabeza y cuello, de esófago, de cuello uterino, de tiroides, de intestino, de hígado, cerebrales, de próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y/o pulmonares.

El tumor se selecciona además preferiblemente del grupo de adenocarcinoma pulmonar, carcinoma pulmonar de células pequeñas, cáncer de páncreas, glioblastoma, carcinoma de colon y carcinoma de mama. Además, los compuestos según la invención son preferiblemente para su uso en el tratamiento de un tumor del sistema circulatorio e inmunológico, preferiblemente para el tratamiento de un tumor seleccionado del grupo de la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfática aguda y/o la leucemia linfática crónica.

La invención comprende, en un aspecto adicional, un fármaco para el tratamiento de un paciente que tiene un neoplasma, tal como un cáncer, mediante la administración de uno de los presentes compuestos en combinación con un agente antiproliferativo. Agentes antiproliferativos adecuados comprenden los indicados en la tabla 1.

Anteriormente y a continuación todas las temperaturas se indican en °C. En los siguientes ejemplos "procesamiento habitual" significa: En caso necesario se añade agua, en caso necesario, según la constitución del producto final, se ajustan valores de pH entre 2 y 10, se realiza una extracción con acetato de etilo o diclorometano, se separa, se secan las fases orgánicas sobre sulfato de sodio, se evapora y limpia mediante cromatografía en gel de sílice y/o mediante cristalización. Valores de R_f en gel de sílice; eluyente: acetato de etilo/metanol 9:1.

Espectrometría de masas (MS):

El (ionización por bombardeo electrónico) M⁺

FAB (*Fast Atom Bombardment*, bombardeo con átomos rápidos) (M+H)⁺

ESI (*Electrospray Ionization*, ionización por Electrospray) (M+H)⁺

APCI-MS (*atmospheric pressure chemical ionization - mass spectrometry*, espectrometría de masas por ionización química a presión atmosférica) (M+H)⁺

Método de CL/EM:

Disolvente A: agua + TFA al 0,1%

Disolvente B: acetonitrilo + TFA al 0,1%

Flujo: 2,4 ml/min

Gradiente: 0,0 min el 4% de B

5 2,6 min el 100% de B

Columna: Chromolith® Speed ROD RP-18e 50-4, 6 mm

Método de HPLC:

Disolvente A: agua + TFA al 0,1%

Disolvente B: acetonitrilo + TFA al 0,08%

10 Flujo: 1,5 ml/min

Gradiente: 0,0 min el 20% de B

6,0 min el 100% de B

7,0 min el 100% de B

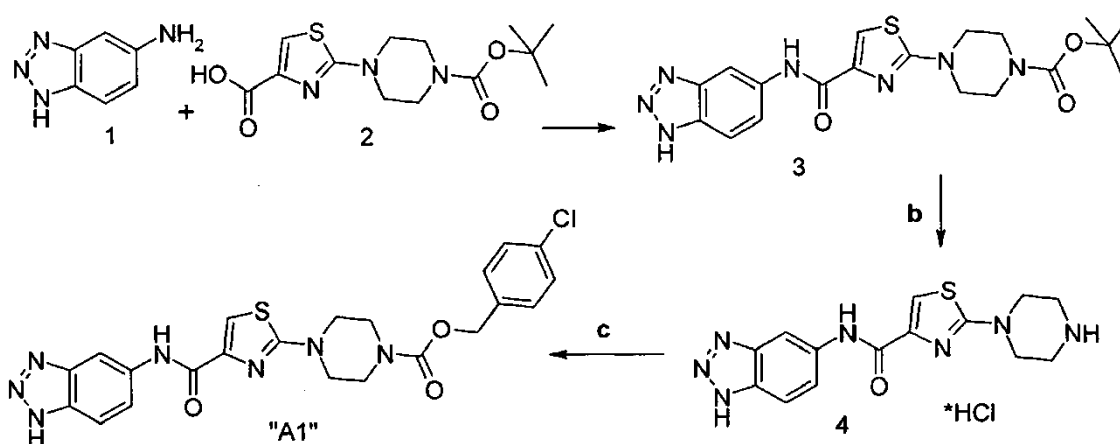
8,0 min el 20% de B

15 9,0 min el 20% de B

Columna: Chromolith® RP18e 100-4, 6 mm

Ejemplo 1

La síntesis del éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico ("A1") se produce de manera análoga al esquema siguiente



20 1.1 Se disponen 5-aminobenzotriazol 1 (0,69 g, 5,15 mmol) y el compuesto 2 (1,61 g, 5,15 mmol) en DMF (15 ml), se añaden clorhidrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (0,99 g, 5,15 mmol) y 1-hidroxibenzotriazol (0,70 g, 5,15 mmol) a temperatura ambiente (TA) y se agitan a TA durante 15 h. Se vierte la disolución de reacción en agua y se filtra el precipitado formado. Éste se lava con agua y se seca (estufa de secado a vacío). El producto incoloro obtenido se hace reaccionar sin más purificación (sustancia sólida incolora 3, 1,45 g, 3,38 mmol, 66%).

25 1.2 Se recoge el compuesto 3 (1,14 g, 2,66 mmol) en HCl 6 N en 2-propanol (45 ml) y se agita adicionalmente a TA durante 1 h. Se evapora la mezcla de reacción para dar un producto seco y se diluye el residuo con acetato de etilo /

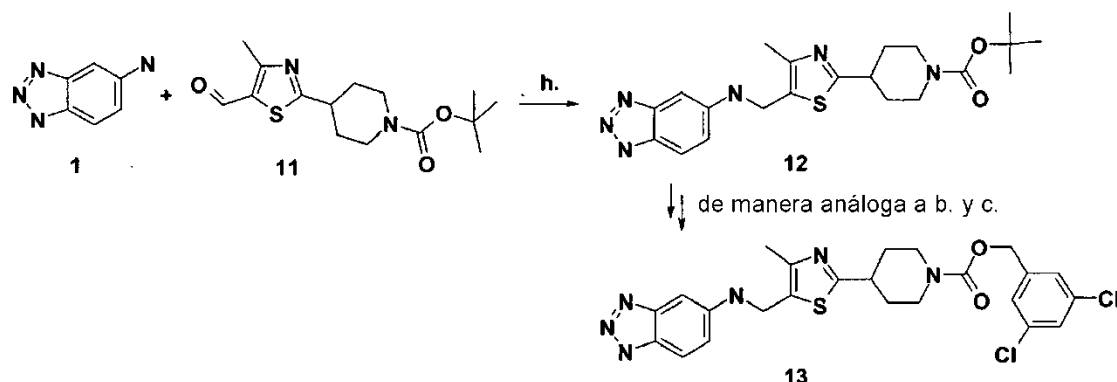
dietil éter. Se filtra el precipitado y se seca. Se obtiene el compuesto 4 (0,89 g, 2,45 mmol, 92%).

- 5 1.3 Se disuelve alcohol 4-clorobencílico (32,2 mg, 0,23 mmol) en DMF (3 ml), se añade 1,1'-carbonyldiimidazol (36,6 mg, 0,23 mmol) y se agita adicionalmente durante 2 h a TA. A esta mezcla se añade el compuesto 4 (60,0 mg, 0,19 mmol), disuelto en DMF (1 ml), a TA. Se agita adicionalmente a TA durante 18 h. Se vierte la mezcla de reacción en agua (20 ml) y se filtra el precipitado que aparece. Éste se lava con agua y se seca (estufa de secado a vacío). Se obtiene "A1" (75,2 mg, 0,15 mmol, 66%); [M+H]⁺ 499; HPLC 4,91

Ejemplo 2

Preparación de éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-{5-[(1H-benzotriazol-5-ilamino)-metil]-4-metil-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico (13)

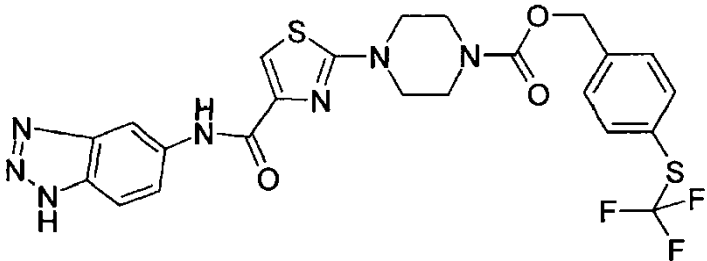
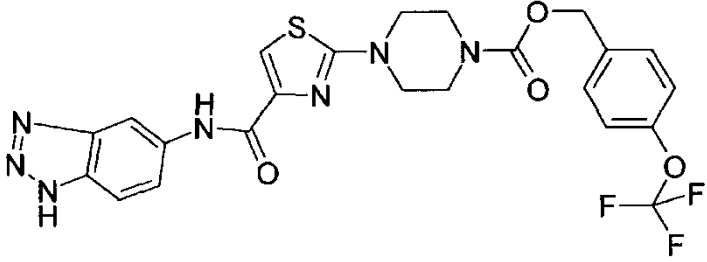
- 10 Pueden sintetizarse los compuestos análogos reducidos de la siguiente manera

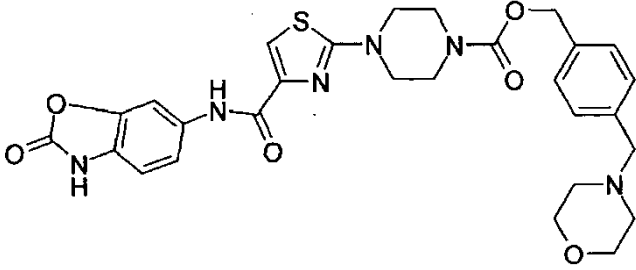
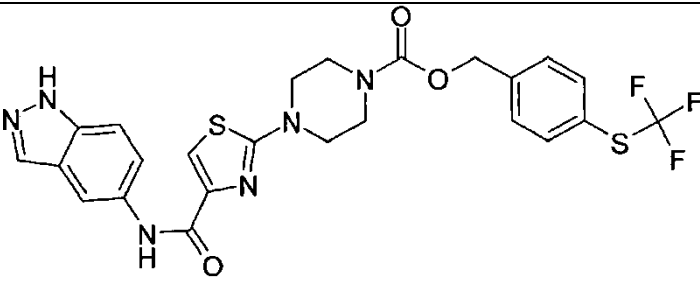


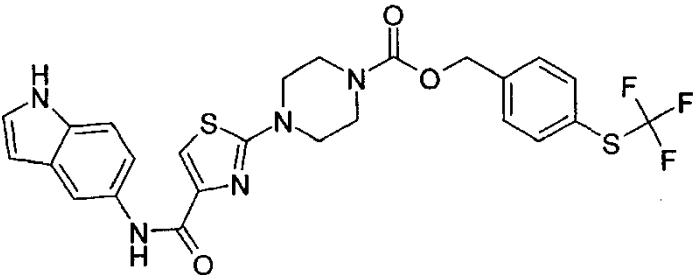
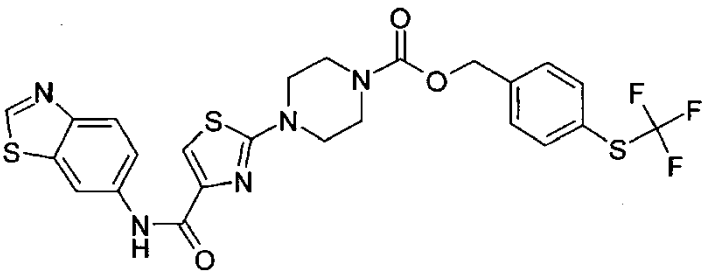
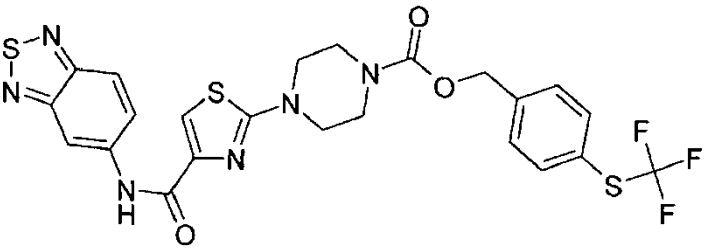
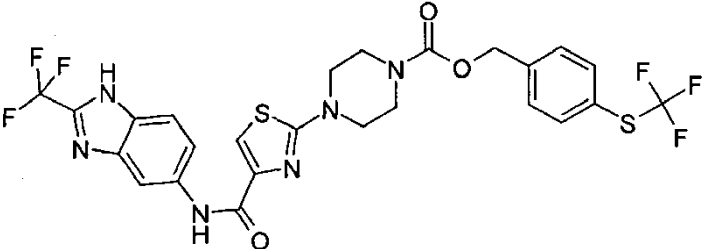
- 15 Se dispone 5-aminobenzotriazol 1 (162 mg, 1,12 mmol) y 4-(5-formil-4-metil-1,3-tiazol-2-il)piperidin-1-carboxilato de terc-butilo 11 (250 mg, 0,81 mmol) que puede adquirirse comercialmente en DCM/THF (2:1, 6 ml), se añade ácido acético (46 ml, 0,81 mmol) y se agita durante 3 h a TA. A continuación se añade triacetoxiborohidruro de sodio (0,31 g, 1,45 mmol) y se agita adicionalmente durante la noche. Se mezcla el sedimento con disolución de NaHCO₃ saturada, se extrae 2x con acetato de etilo, se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se evapora para dar un producto seco. La sustancia sólida incolora obtenida se hace reaccionar adicionalmente sin más purificación. De manera análoga a b. y c. en el ejemplo 1 se obtiene de este modo el compuesto 13.

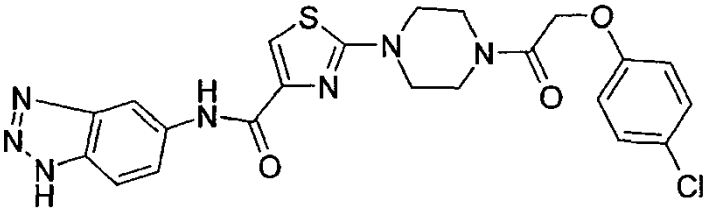
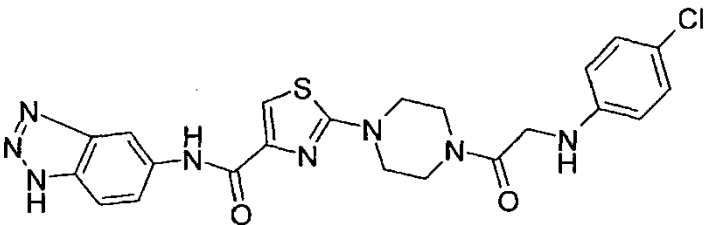
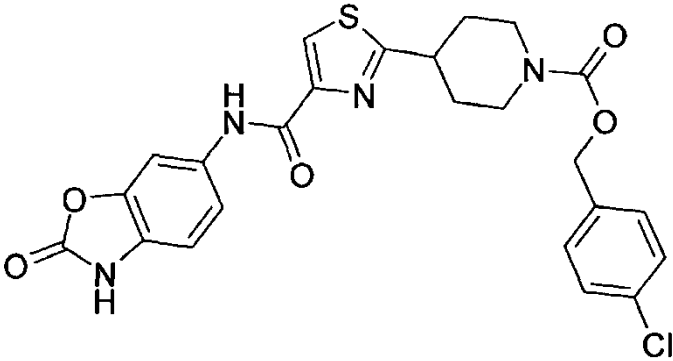
De manera análoga al ejemplo 1 o ejemplo 2 se obtienen los siguientes compuestos

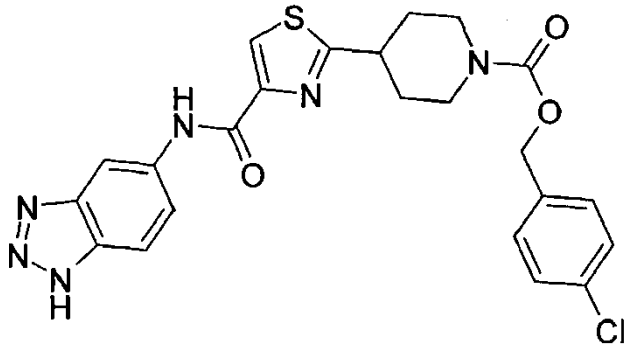
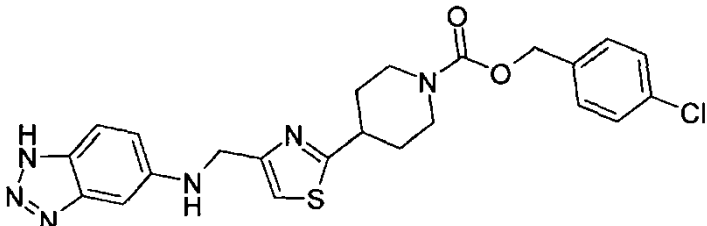
Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método de HPLC (RT en min)
"A2"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	515	5,04
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,58 (s(a), 8H), 5,13 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,41-7,48 (m, 4H), 7,54 (dd, 1H), 7,61 (s, 1H), 7,82 (d, 1H), 9,84 (s, 1H), 11,56 (s, 1H).			

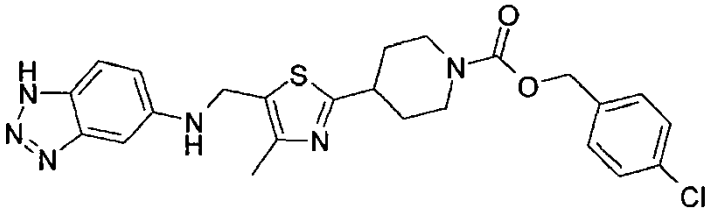
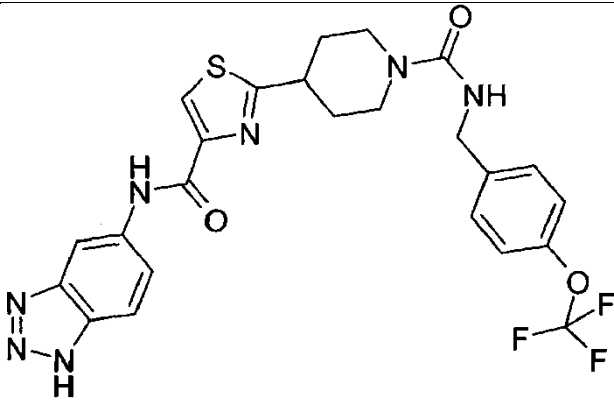
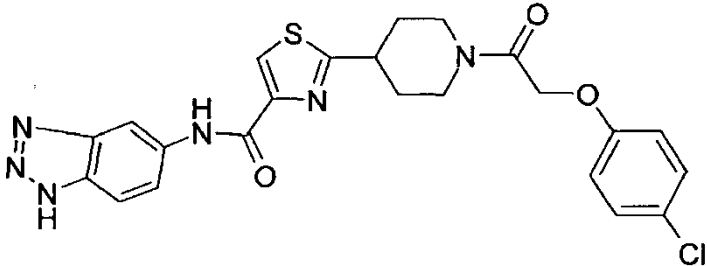
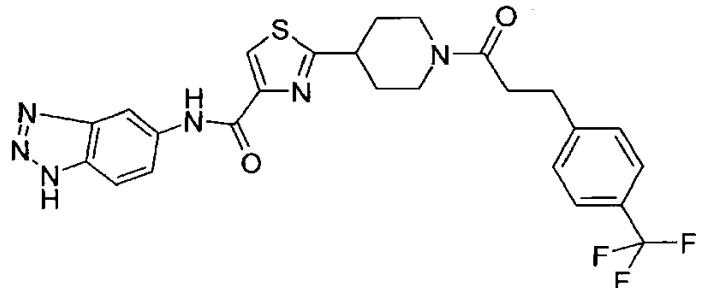
Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método de HPLC (RT en min)
"A3"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 	565	
"A4"	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 	549	
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,61 (sa, 8H), 5,16 (s, 2H), 7,38 (d, 2H), 7,52 (d, 2H), 7,65 (s, 1H), 7,72 (d, 1H), 7,92 (d, 1H), 8,45 (s, 1H), 9,53 (s, 1H), 15,45 (sa, 1H).			
"A5"	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	533	
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,62 (sa, 8H), 5,22 (s, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,67 (s, 1H), 7,71 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,91 (d, 1H), 8,46 (s, 1H), 9,54 (s, 1H), 15,45 (sa, 1H).			
"A6"	Éster 4-fluorobencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	483	
"A7"	Éster 4-metilbencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	479	
"A8"	Éster 4-etilbencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	493	
"A9"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	533	
"A10"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	581	
"A11"	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	565	
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 3,58 (sa, 8H), 5,16 (s, 2H), 7,06 (d, 1H), 7,37 (d, 2H), 7,52 (m, 3H), 7,60 (s, 1H), 7,83 (d, 1H), 9,83 (s, 1H), 11,50 (sa, 1H).			

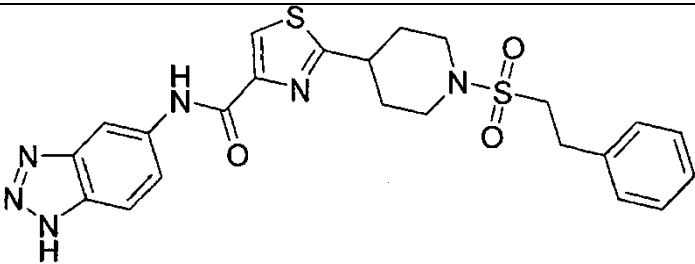
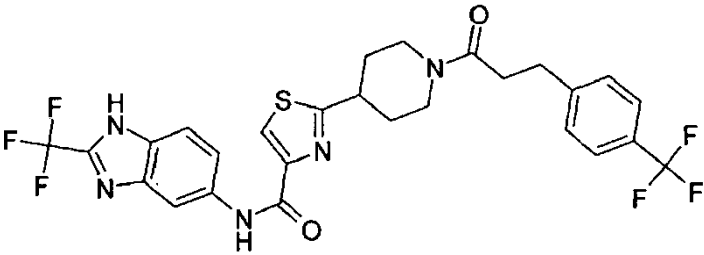
Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método de HPLC (RT en min)
"A12"	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	549	
"A13"	Éster 4-fluorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	499	
"A14"	Éster 4-metilbencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	495	
"A15"	Éster 4-etilbencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	509	
"A16"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	549	
"A17"	Éster 4-terc-butilbencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	521	
"A18"	Éster 4-terc-butilbencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	537	
"A19"	Éster 4-fenilbencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	557	
"A20"	Éster 4-morfolin-4-ilmetilbencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 	580	
"A21"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-indazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico	564	
			

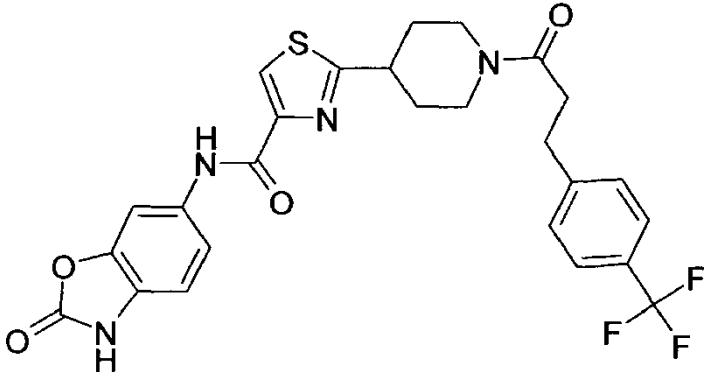
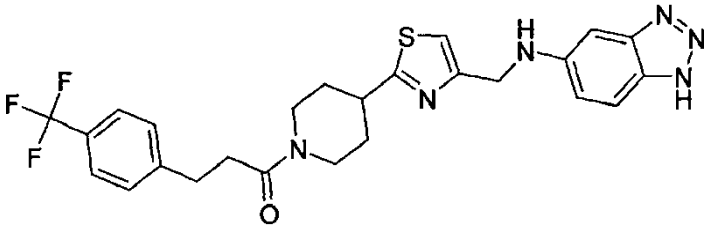
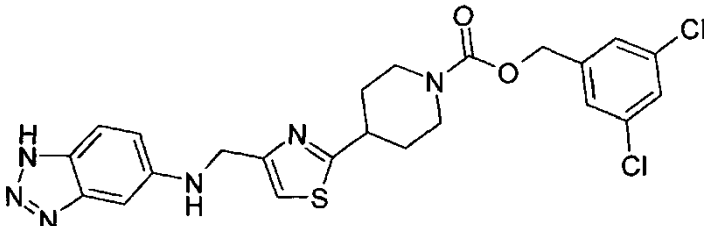
Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método de HPLC (RT en min)
"A22"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-indol-5-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 	563	
"A23"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(benzotiazol-6-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 	581	
"A24"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 	582	
"A25"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 	632	

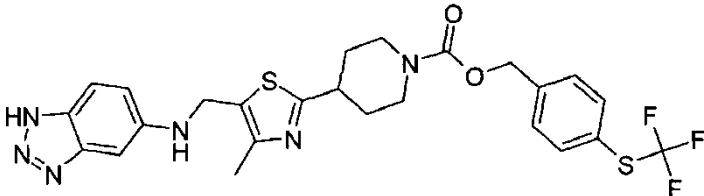
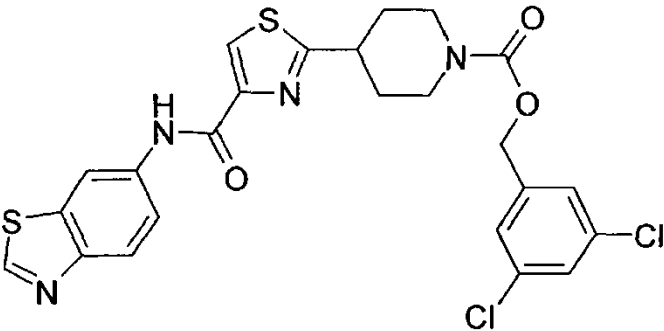
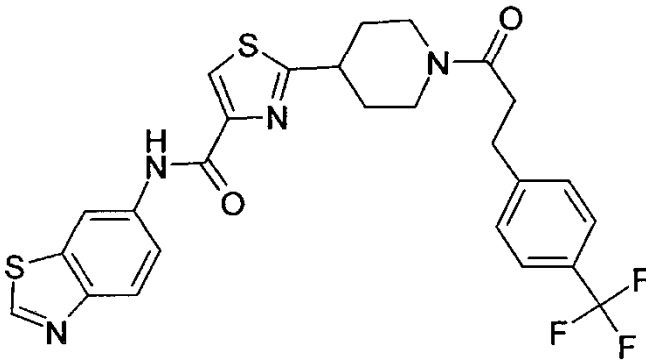
Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método de HPLC (RT en min)
"A26"	(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-{4-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperazin-1-il}-tiazol-4-carboxílico 	499	
"A27"	(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-{4-[2-(4-cloro-fenilamino)-acetil]-piperazin-1-il}-tiazol-4-carboxílico 	498	
"A28"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 	514	5,12

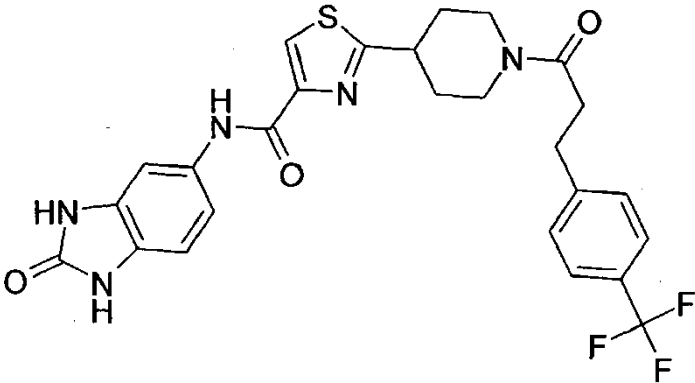
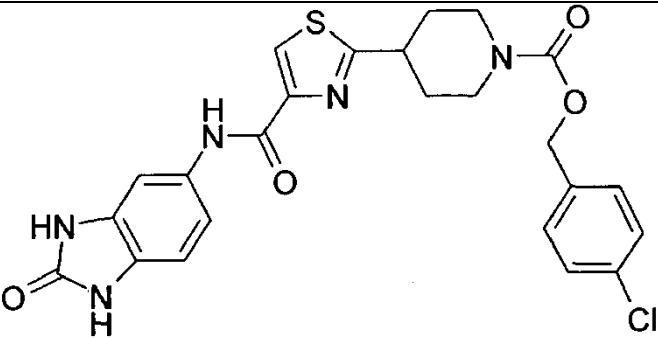
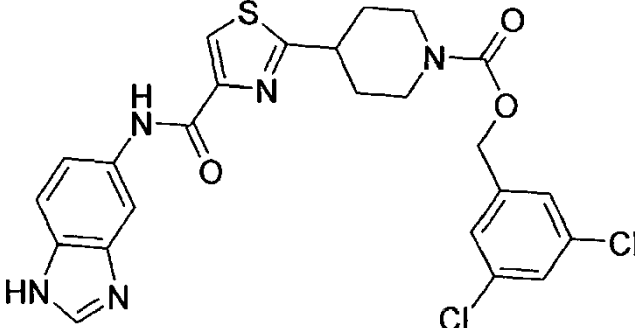
Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método de HPLC (RT en min)
"A29"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 	498	4,91
"A30"	Éster 4-isopropil-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	522	5,47
"A31"	Éster 3,4-dimetil-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	508	5,17
"A32"	Éster 3,4-dimetil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	492	4,99
"A33"	Éster 2,4-diclorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	548	5,49
"A34"	Éster 2,4-diclorobencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	532	5,33
"A35"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	548	5,6
"A36"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	580	5,31
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,68-1,78 (m, 2H), 2,14 (d, 2H), 3,06 (s(a), 2H), 3,32-3,38 (m, 1H), 4,15 (d, 2H), 5,19 (s, 2H), 7,07 (d, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,58 (dd, 1H), 7,75 (d, 2H), 7,84 (d, 1H), 8,33 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 11,57 (s, 1H).			
"A37"	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	548	5,25
"A38"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-[(1H-benzotriazol-5-ilamino)-metil]-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 	484	

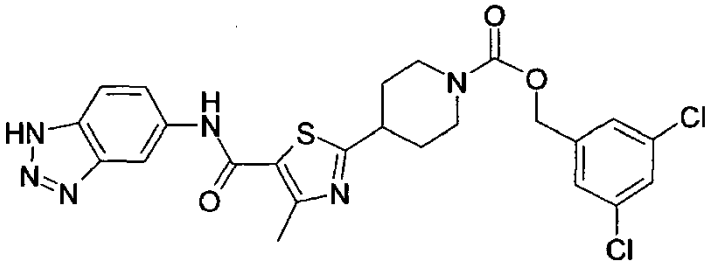
Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] +	Método de HPLC (RT en min)
"A39"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-{5-[(1H-benzotriazol-5-ilamino)-metil]-4-metil-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico 	498	
"A40"	4-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 	547	
"A41"	(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-{1-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico 	498	
"A42"	(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico 	530	

Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] +	Método de HPLC (RT en min)
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,56-1,68 (m, 2H), 2,07-2,16 (m, 2H), 2,66-2,80 (m, 3H), 2,94 (t, 2H), 3,17 (t, 1H), 3,36-3,42 (m, 1H), 4,00 (d, 1H), 4,51 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,93 (d, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,48 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 15,57 (s, 1H).			
"A43"	(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-etilsulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	498	
			
"A44"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-(2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	565	
"A45"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-(1H-indazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	497	
"A46"	(2-Trifluorometil-1H-benzimidazol-5-il)-amida del ácido 2-[1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	597	
			

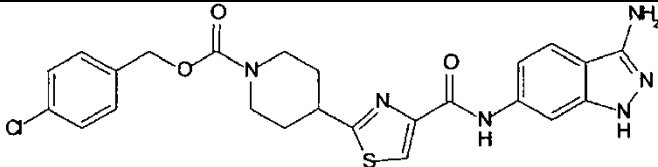
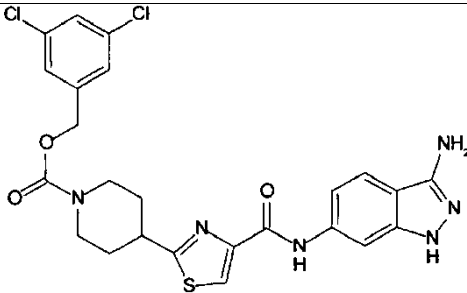
Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] +	Método de HPLC (RT en min)
"A47"	(2-Oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-amida del ácido 2-[1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico 	546	
¹ H-RMN (DMSO-d ₆): δ [ppm] = 1,53-1,67 (m, 2H), 2,05-2,15 (m, 2H), 2,67-2,80 (m, 3H), 2,93 (t, 2H), 3,16 (t, 1H), 3,32-3,40 (m, 1H), 3,99 (d, 1H), 4,49 (d, 1H), 7,07 (d, 1H), 7,50 (d, 2H), 7,56 (dd, 1H), 7,63 (d, 2H), 7,83 (s, 1H), 8,31 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 11,56 (s, 1H).			
"A48"	1-(4-{4-[(1H-Benzotriazol-5-ilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-il)-3-(4-trifluorometilfenil)-propan-1-ona 	516	
"A49"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-ilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico 	518	

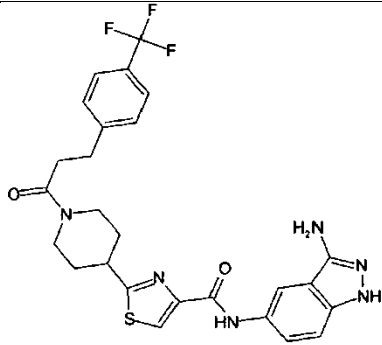
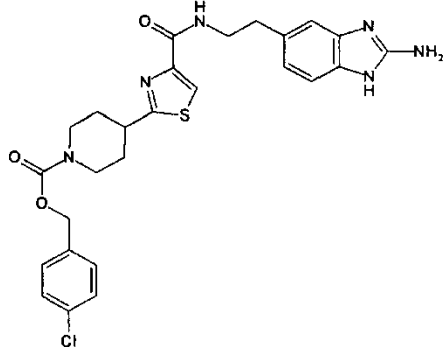
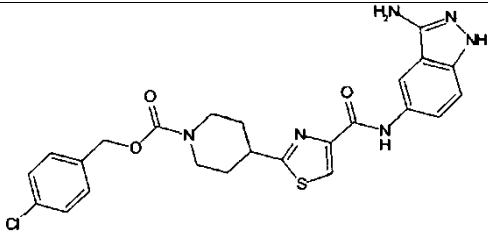
Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] +	Método de HPLC (RT en min)
A50"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-{5-[(1H-benzotriazol-5-ilamino)-metil]-4-metil-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico 	564	
"A51"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[4-(benzotiazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 	548	
"A52"	Benzotiazol-6-ilamida del ácido 2-[1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il]-tiazol-4- carboxílico 	546	

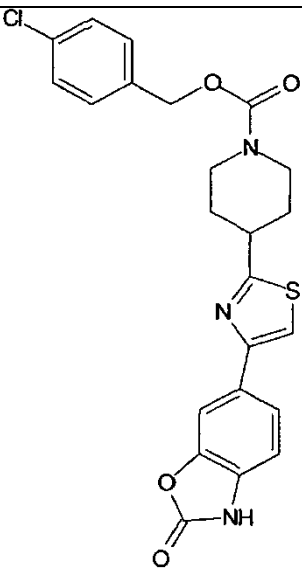
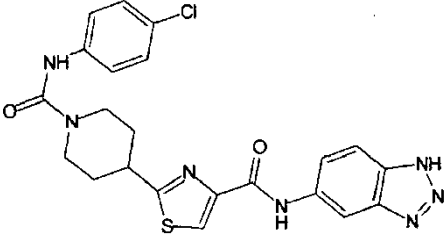
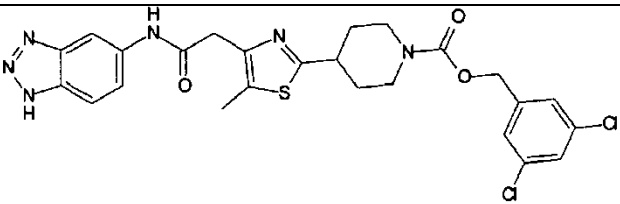
Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] +	Método de HPLC (RT en min)
"A53"	(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-5-il)-amida del ácido 2-[1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il]-tiazol-4- carboxílico 	545	
"A54"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 	513	
"A55"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[4-(1H-benzimidazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 	531	

Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método de HPLC (RT en min)
"A56"	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[5-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico  Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[5-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	546	

Los siguientes compuestos pueden obtenerse con métodos conocidos por el experto. Preferiblemente se obtienen según los métodos de síntesis del ejemplo 1 ó 2 de los compuestos mencionados anteriormente:

Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método de HPLC (RT en min)
"B1"	 Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[4-(3-amino-1H-indazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	512	3,60
"B2"	 Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[4-(3-amino-1H-indazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	546	4,21

Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método de HPLC (RT en min)
"B7"	 (3-Amino-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 2-[1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico	544	3,71
"B8"	 Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[4-[2-(2-amino-1H-benzoimidazol-5-il)-etilcarbamoil]-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	540	3,84
"B9"	 Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[4-(3-amino-1H-indazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	512	3,92

Compuesto N.º	Nombre y/o estructura	ESI [M+H] ⁺	Método de HPLC (RT en min)
"B13"	 Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	471	4,99
"B14"	 (4-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	483	3,89
"B15"	 Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-[(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-metil]-5-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico	560	4,59

Ejemplo A: Prueba de autotaxina

Descripción de la prueba

La actividad de la autotaxina se mide indirectamente con el reactivo Amplex Red. A este respecto se mide Amplex Red como indicador fluorogénico para el H₂O₂ producido. En detalle, la autotaxina convierte el sustrato lisofosfatidilcolina (LPC) en fosfocolina y ácido lisofosfatídico (LPS). Tras esta reacción, la fosfocolina reacciona con la fosfatasa alcalina para dar fosfato inorgánico y colina. En la siguiente etapa se oxida la colina mediante colina oxidasa para dar betaína, produciéndose H₂O₂. El H₂O₂ reacciona en presencia de peroxidasa (peroxidasa del rábano) con el reactivo Amplex Red en una estequiometría 1:1 y forma la resorufina altamente fluorescente. La fluorescencia se mide en un modo cinético dependiente de la reacción, para que puedan corregirse señales

fluorescentes de otras posibles sustancias fluorescentes que no participan en la reacción.

Realización de la prueba

- 5 Se preincubaron 1,5 µl de una disolución patrón o de las sustancias de prueba (sustancias con las denominaciones A(n)) en concentraciones individuales, disueltas en Hepes 20 mM, pH 7,2, con como máximo el 7,7% de DMSO, junto con 10 µl (16 ng) de autotaxina recombinante altamente purificada, en una placa de microtitulación negra dotada de 384 pocillos durante 30 min a 22°C. A continuación se inició la reacción mediante la adición de 5 µl de L-a-lisofosfatidilcolina (LPC), ascendiendo la concentración final de LPC a 75 µM. Se incubó la mezcla durante 90 min a 37°C. Tras la incubación se añadió reactivo Amplex Red, peroxidasa (peroxidasa del rábano) y colina oxidasa y se midió inmediatamente la fluorescencia a 612 nm con una excitación de 485 nm en un lector "Tecan Ultra multimode".
- 10 La actividad de la autotaxina se calcula indirectamente a través de la comprobación del H₂O₂ que se produce.

Material:

Placa de microtitulación: PS-Microplate, 384 pocillos, pequeño volumen, negra Corning, n.º de cat. 3677

Proteína: Autotaxina recombinante (expresión en baculovirus Hi5)

Sustrato: L-a-lisofosfatidilcolina (Hühnerei); Avanti Polar Lipids n.º 830071 P

- 15 Patrón: C14 LPS, Avanti Polar Lipids, n. de cat. 857120P

Reactivo de comprobación: Reactivo Amplex Red; Invitrogen n.º A12222; disuelto en 1,923 ml de DMSO peroxidasa de tipo VI-A (rábano) de Sigma n.º P6782; disuelto en 7,45 ml de tampón de prueba, colina oxidasa; Sigma n.º C5896; disuelto en 2,47 ml de tampón de prueba

Mezcla de reactivos de prueba: Dilución 1:100 de reactivo Amplex Red en tampón de prueba

- 20 Tampón de prueba: Tris-HCl 200 mM, Merck, n.º de cat. 1.08219, pH 7,9, BSA al 0,1%, libre de lípidos, Roche, n.º de cat. 775835

Los siguientes ejemplos se refieren a los fármacos:

Ejemplo B: Viales para inyección

- 25 Se ajusta una disolución de 100 g de un principio activo de los presentes compuestos y 5 g de hidrogenofosfato de sodio en 3 l de agua destilada dos veces con ácido clorhídrico 2 n a pH 6,5, se filtra de manera estéril, se introduce en viales para inyección, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada vial para inyección contiene 5 mg de principio activo.

Ejemplo C: Supositorios

- 30 Se funde una mezcla de 20 g de un principio activo de los presentes compuestos 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: Disolución

- 35 Se prepara una disolución a partir de 1 g de un principio activo de los presentes compuestos, 9,38 g de NaH₂PO₄ · 2 H₂O, 28,48 g de Na₂HPO₄ · 12 H₂O y 0,1 g de cloruro de benzalconio en 940 ml de agua destilada dos veces. Se ajusta a pH 6,8, se llena hasta 1 l y se esteriliza mediante radiación. Esta disolución puede utilizarse en forma de gotas oftálmicas.

Ejemplo E: Ungüento

Se mezclan 500 mg de un principio activo de los presentes compuestos con 99,5 g de vaselina en condiciones asépticas.

- 40 **Ejemplo F: Comprimidos**

Se comprime una mezcla de 1 kg de principio activo de los presentes compuestos, 4 kg de lactosa, 1,2 kg de fécula

de patata, 0,2 kg de talco y 0,1 kg de estearato de magnesio de la manera habitual para dar comprimidos, de tal manera que cada comprimido contiene 10 mg de principio activo.

Ejemplo G: Grageas

- 5 De manera análoga al ejemplo E se comprimen comprimidos, que a continuación se recubren de la manera habitual con un recubrimiento de sacarosa, fécula de patata, talco, tragacantoy colorante.

Ejemplo H: Cápsulas

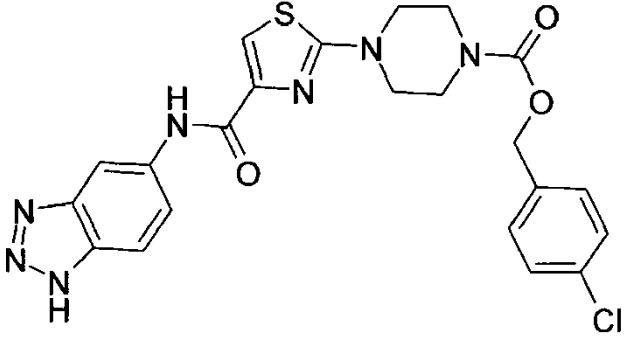
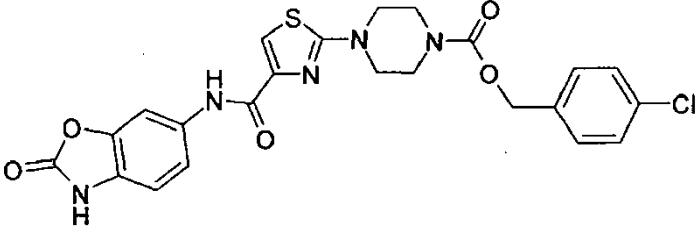
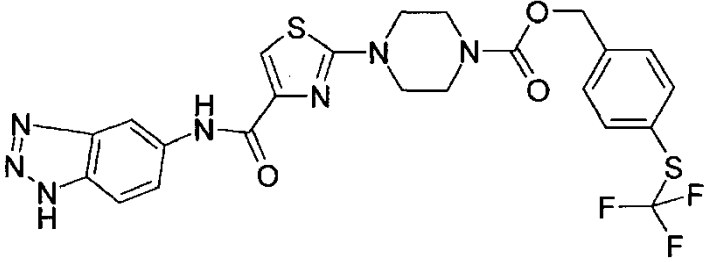
Se introducen 2 kg de principio activo de los presentes compuestos de la manera habitual en cápsulas de gelatina dura, de modo que cada cápsula contiene 20 mg del principio activo.

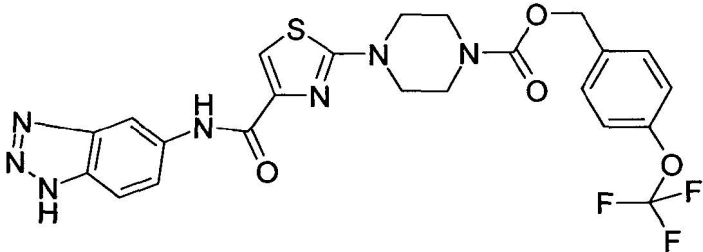
Ejemplo I: Ampollas

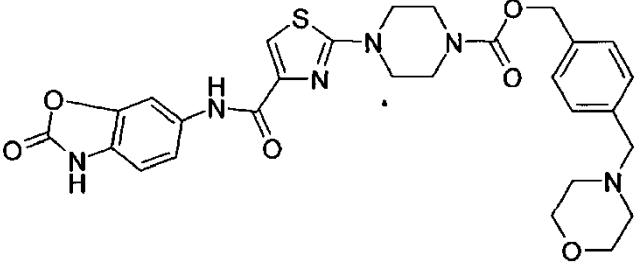
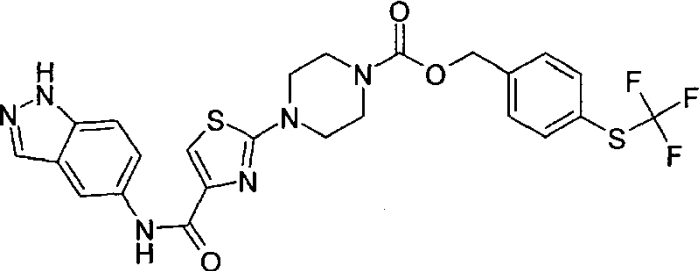
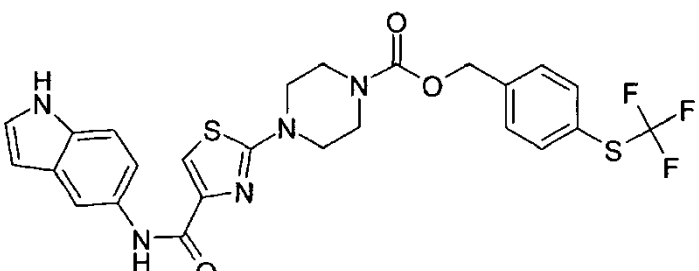
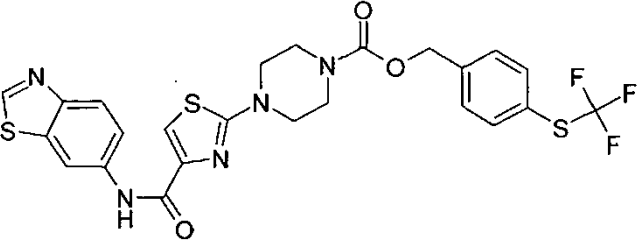
- 10 Se filtra de manera estéril una disolución de 1 kg de principio activo de los presentes compuestos en 60 l de agua destilada dos veces, se introduce en ampollas, se liofiliza en condiciones estériles y se cierra de manera estéril. Cada ampolla contiene 10 mg de principio activo.

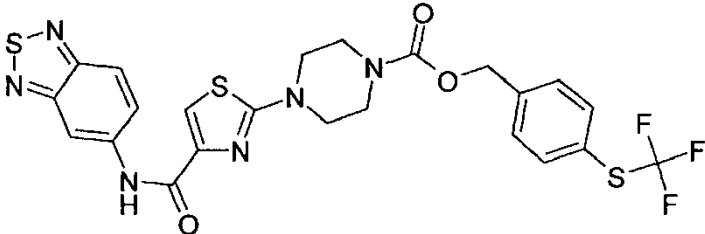
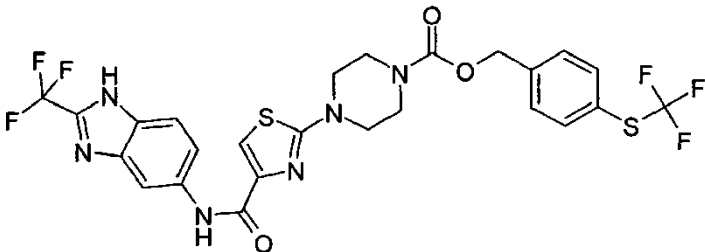
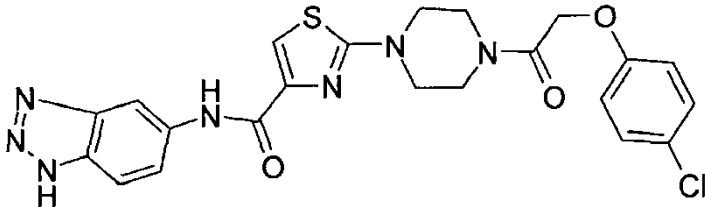
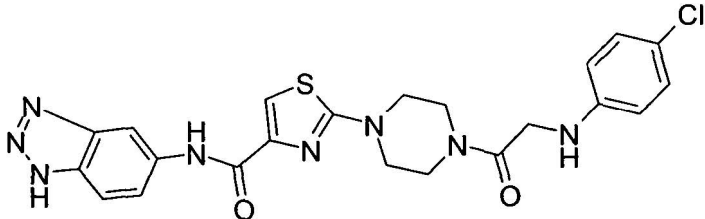
REIVINDICACIONES

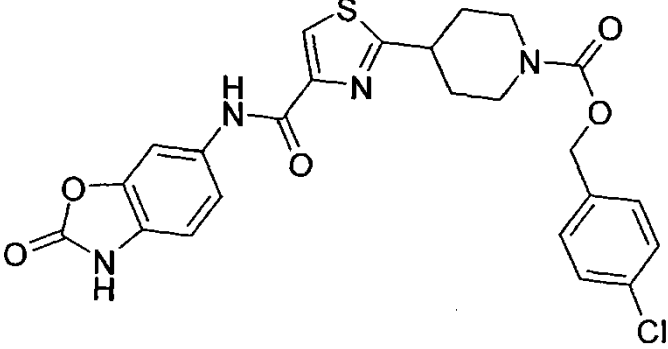
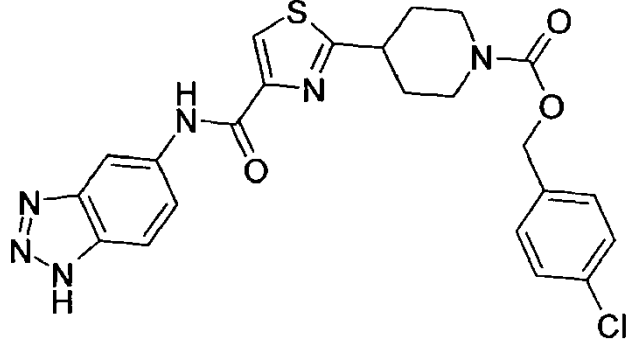
1. Compuestos seleccionados del grupo

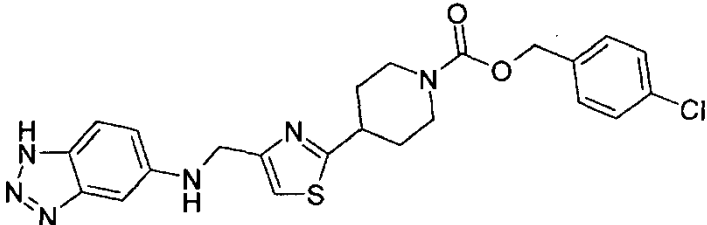
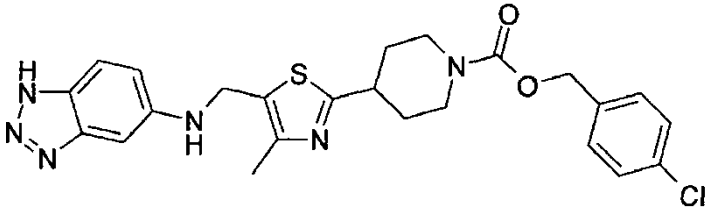
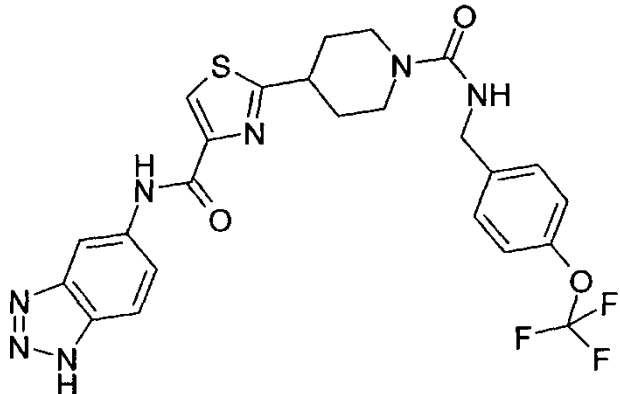
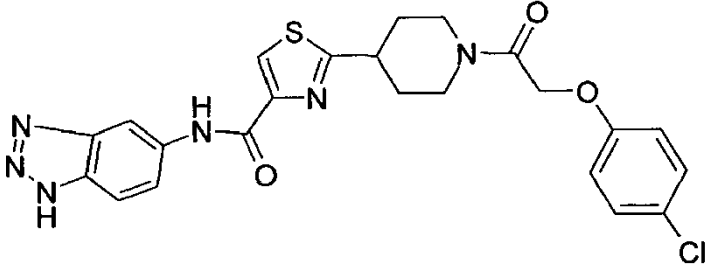
N.º	Nombre y/o estructura
"A1"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 
"A2"	Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol2-il]-piperazin-1-carboxílico 
"A3"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 

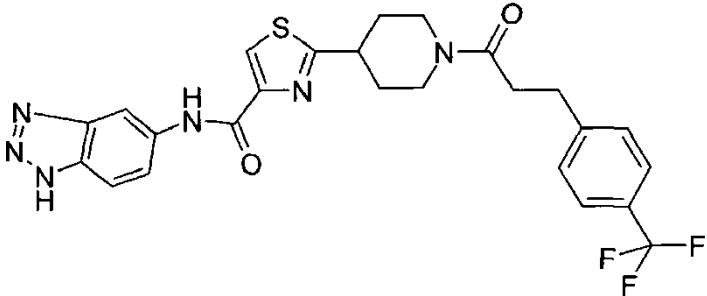
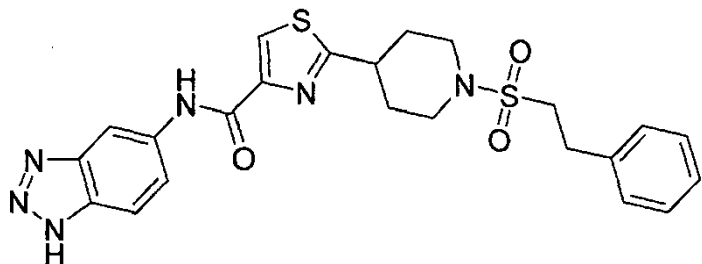
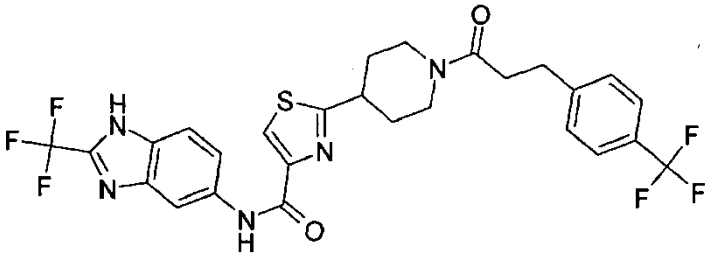
N.º	Nombre y/o estructura
"A4"	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
	
"A5"	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A6"	Éster 4-fluorobencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A7"	Éster 4-metilbencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A8"	Éster 4-etilbencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A9"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A10"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A11"	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A12"	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
13	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[5-[(1H-benzotriazol-5-ilamino)-metil]-4-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"A13"	Éster 4-fluorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A14"	Éster 4-metilbencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A15"	Éster 4-etilbencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A16"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A17"	Éster 4-terc-butilbencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico

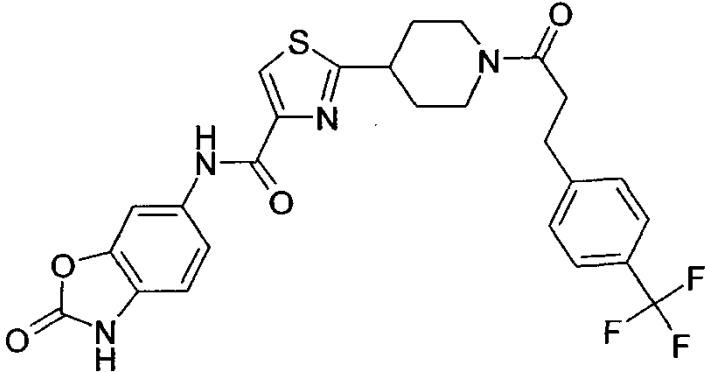
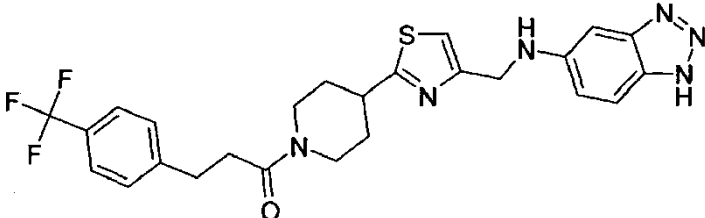
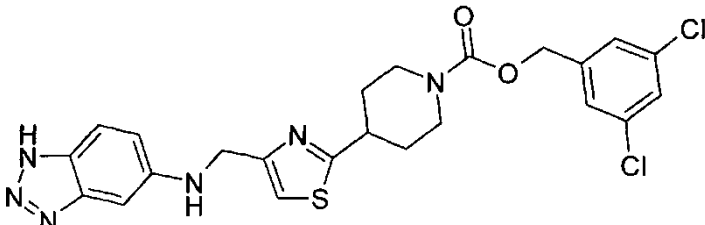
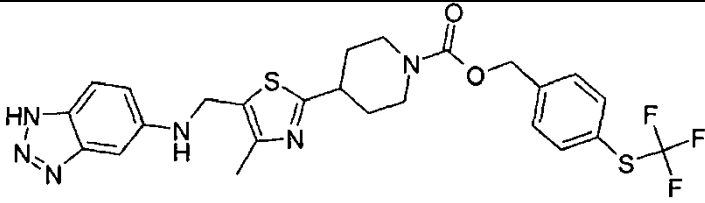
N.º	Nombre y/o estructura
"A18"	Éster 4-terc-butilbencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A19"	Éster 4-fenilbencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico
"A20"	Éster 4-morfolin-4-ilmetilbencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 
"A21"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-indazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 
"A22"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-indol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 
"A23"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(benzotiazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 

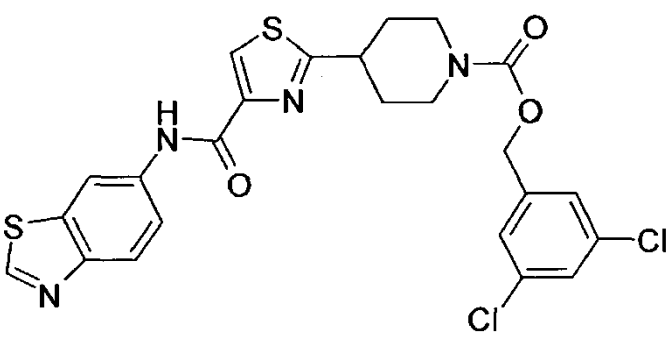
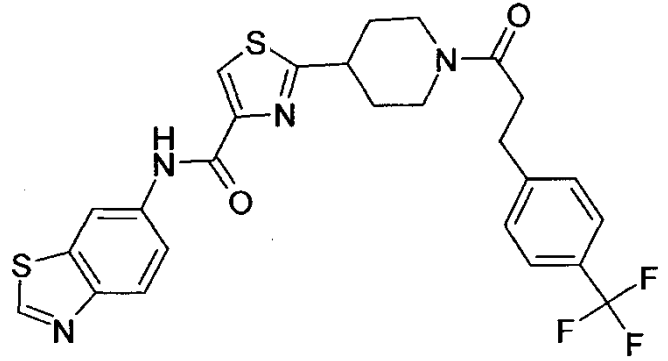
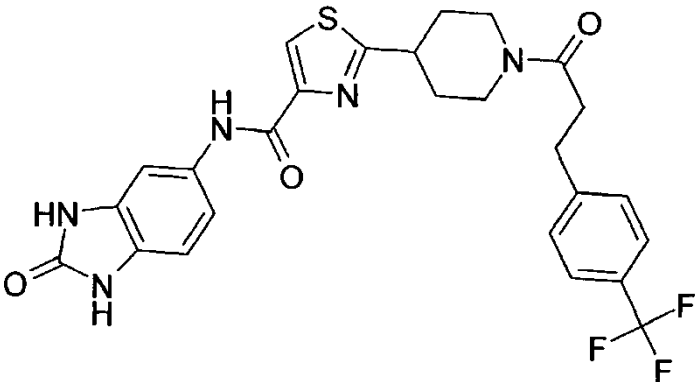
N.º	Nombre y/o estructura
"A24"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(benzo[1,2,5]tiadiazol-5-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 
"A25"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-ilcarbamoyl)-tiazol-2-il]-piperazin-1-carboxílico 
"A26"	(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-[4-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperazin-1-il]-tiazol-4-carboxílico 
"A27"	(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-[4-[2-(4-cloro-fenilamino)-acetil]-piperazin-1-il]-tiazol-4-carboxílico
	

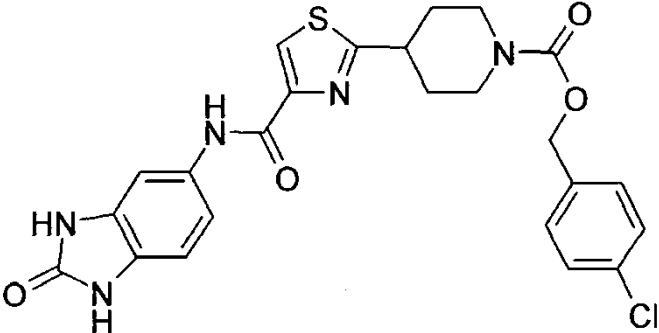
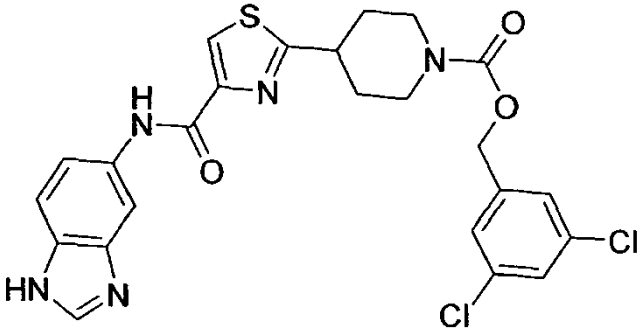
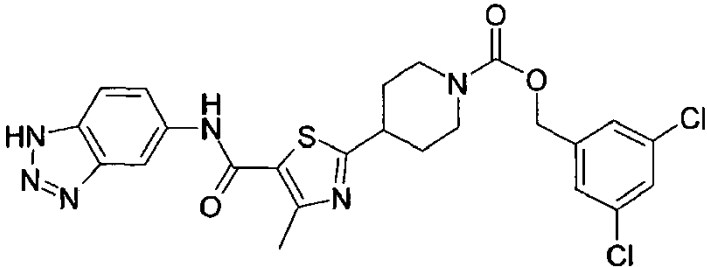
N.º	Nombre y/o estructura
"A28"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 
"A29"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 
"A30"	Éster 4-isopropil-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"A31"	Éster 3,4-dimetil-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"A32"	Éster 3,4-dimetil-bencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"A33"	Éster 2,4-diclorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"A34"	Éster 2,4-diclorobencílico del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"A35"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"A36"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"A37"	Éster 4-trifluorometil-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico

N.º	Nombre y/o estructura
"A38"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-ilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico 
"A39"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-{5-[(1H-benzotriazol-5-ilamino)-metil]-4-metil-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico 
"A40"	4-Trifluorometoxi-bencilamida del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 
"A41"	(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-{1-[2-(4-cloro-fenoxi)-acetil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico 

N.º	Nombre y/o estructura
"A42"	(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-[1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico 
"A43"	(1H-Benzotriazol-5-il)-amida del ácido 2-[1-(2-fenil-etilsulfonil)-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico 
"A44"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-(2-trifluorometil-1H-benzimidazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"A45"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-(1H-indazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"A46"	(2-Trifluorometil-1H-benzimidazol-5-il)-amida del ácido 2-[1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il]-tiazol-4-carboxílico 

N.º	Nombre y/o estructura
"A47"	(2-Oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-il)-amida del ácido 2-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico 
"A48"	1-(4-{4-[(1H-Benzotriazol-5-ilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)-propan-1-ona 
"A49"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-ilamino)-metil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico 
"A50"	Éster 4-trifluorometilsulfanil-bencílico del ácido 4-{5-[(1H-benzotriazol-5-ilamino)-metil]-4-metil-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico
	

N.º	Nombre y/o estructura
"A51"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[4-(benzotiazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 
"A52"	Benzotiazol-6-ilamida del ácido 2-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico 
"A53"	(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-il)-amida del ácido 2-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico 

N.º	Nombre y/o estructura
"A54"	Éster 4-clorobencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 
"A55"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[4-(1H-benzimidazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 
"A56"	Éster 3,5-diclorobencílico del ácido 4-[5-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-4-metil-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico 

así como sus solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

2. Compuestos seleccionados del grupo

"B1"	Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[4-(3-amino-1H-indazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"B2"	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-[4-(3-amino-1H-indazol-6-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"B7"	(3-Amino-1H-indazol-5-il)-amida del ácido 2-{1-[3-(4-trifluorometil-fenil)-propionil]-piperidin-4-il}-tiazol-4-carboxílico

(continuación)

"B8"	Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-{4-[2-(2-amino-1H-benzoimidazol-5-il)-etilcarbamoil]-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico
"B9"	Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[4-(3-amino-1H-indazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"B13"	Éster 4-cloro-bencílico del ácido 4-[4-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"B14"	(4-Cloro-fenil)-amida del ácido 4-[4-(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-tiazol-2-il]-piperidin-1-carboxílico
"B16"	Éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido 4-{4-[(1H-benzotriazol-5-ilcarbamoil)-metil]-5-metil-tiazol-2-il}-piperidin-1-carboxílico

así como sus solvatos, tautómeros, sales y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones.

- 5 3. Fármaco que contiene al menos un compuesto según la reivindicación 1 ó 2 y/o sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, así como dado el caso vehículos y/o excipientes.
- 10 4. Uso de compuestos según la reivindicación 1 ó 2 así como sus sales, solvatos, tautómeros y estereoisómeros farmacéuticamente útiles, incluyendo sus mezclas en todas las proporciones, para la preparación de un fármaco para el tratamiento de enfermedades en las que la inhibición, regulación y/o modulación de la proteína motora mitótica Eg5 desempeña un papel.
- 15 5. Uso de compuestos según la reivindicación 1 ó 2, para la preparación de un fármaco para el tratamiento y la profilaxis de enfermedades cancerosas.
6. Uso según la reivindicación 5, en el que las enfermedades cancerosas van acompañadas de un tumor del grupo de tumores del epitelio escamoso simple, de vejiga, de estómago, de riñones, de cabeza y cuello, de esófago, de cuello uterino, de tiroides, de intestino, de hígado, cerebrales, de próstata, del tracto urogenital, del sistema linfático, de estómago, de laringe y/o pulmonares.
- 20 7. Uso según la reivindicación 6, en el que el tumor procede del grupo de la leucemia monocítica, el adenocarcinoma pulmonar, el carcinoma pulmonar de células pequeñas, el cáncer de páncreas, el glioblastoma y el carcinoma de mama y el carcinoma de colon.
8. Uso según la reivindicación 5, en el que la enfermedad que va a tratarse es un tumor del sistema circulatorio e inmunológico.
9. Uso según la reivindicación 8, en el que el tumor procede del grupo de la leucemia mieloide aguda, la leucemia mieloide crónica, la leucemia linfática aguda y/o la leucemia linfática crónica.
- 25 10. Uso de compuestos según reivindicación 1 ó 2 y/o sus sales y solvatos fisiológicamente inocuos para la preparación de un fármaco para el tratamiento de tumores, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto en combinación con radioterapia y un compuesto del grupo 1) modulador de receptor de estrógeno, 2) modulador de receptor de andrógeno, 3) modulador de receptor de retinoide, 4) agentes citotóxicos, 5) agentes antiproliferativos, 6) inhibidores de la prenil proteína transferasa, 7) inhibidores de la HMG-CoA-reductasa, 8) inhibidores de la proteasa de VIH, 9) inhibidores de la transcriptasa inversa así como 10) otros inhibidores de la angiogénesis.
- 30