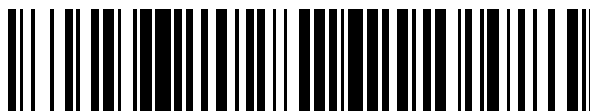


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 609 486**

51 Int. Cl.:

C07D 417/12 (2006.01)
C07D 277/34 (2006.01)
C07D 417/06 (2006.01)
C07D 417/14 (2006.01)
C07D 311/66 (2006.01)
A61K 31/427 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.01.2013** **PCT/EP2013/051514**
87 Fecha y número de publicación internacional: **01.08.2013** **WO13110796**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.01.2013** **E 13701119 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.10.2016** **EP 2838899**

54 Título: **Derivados de tiazolidinediona, su preparación y su utilización en el tratamiento de cánceres**

30 Prioridad:

26.01.2012 FR 1250753

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.04.2017

73 Titular/es:

UNIVERSITÉ DE LORRAINE (50.0%)
34 Cours Léopold, CS 25233
54052 Nancy Cedex, FR y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.) (50.0%)

72 Inventor/es:

BOISBRUN, MICHEL;
CHAPLEUR, YVES;
BORDESSA, ANDREA;
FLAMENT, STÉPHANE;
GRILLIER-VUISSOZ, ISABELLE y
KUNTZ, SANDRA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

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

ES 2 609 486 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 tiazolidinediona, su preparación y su utilización en el tratamiento de cánceres

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a derivados de tiazolidinediona, sus procedimientos de preparación, y su utilización en terapéutica. Más particularmente, la presente invención se refiere a nuevos compuestos derivados de tiazolidinediona de uso terapéutico para la prevención o el tratamiento de cánceres, y más específicamente los cánceres de mama.

Estado de la técnica

- 10 Se han utilizado derivados de tiazolidinediona o de glitazonas, tales como la troglitazona (TGZ), la rosiglitazona (RGZ) y la pioglitazona (PGZ), en terapéutica humana para el tratamiento de la diabetes de tipo 2. Su actividad estaba descrita como debida a su propiedad activadora de los receptores PPAR γ . Estos receptores, de los que existen 3 subtipos (α , γ , δ), están situados en los núcleos de las células y están íntimamente asociados al ADN. Su activación por compuestos endógenos (ácidos grasos, prostaglandinas) o sintéticos (moléculas de la familia de las glitazonas u otros compuestos más recientes) induce una modulación compleja de la expresión de algunos genes que conducen a una bajada de la glicemia y de la insulinoresistencia.

Más tarde se han descubierto las propiedades antiproliferativas de algunas glitazonas y en particular de la TGZ. Esta última incluso ha sido objeto de ensayos clínicos de fase II en el marco del cáncer de mama. La o las vías por las que la troglitazona ejerce su actividad antiproliferativa todavía se están discutiendo, pero cada vez más estudios sugieren que serían al menos parcialmente independientes de PPAR γ .

- 20 Se hace referencia a que las células sanas no parecen reaccionar a estos compuestos de la misma forma que las células cancerosas, lo que está a favor de su utilización en clínica.

- Un punto negativo ha impedido durante mucho tiempo la utilización de la TGZ por sus propiedades anticancerosas: esta molécula induce trastornos hepáticos importantes de forma no previsible en algunas personas. Este no es el caso en los roedores y es así como la molécula ha podido pasar el filtro de los ensayos preclínicos. Esta diferencia entre animales y humanos parece debida a diferencias de metabolismo y los desarrollos posteriores de moléculas similares se harán a condición de estudiar bien su toxicidad en células humanas.

- 30 Esta toxicidad hepática de la TGZ ha llevado a su retirada del mercado en el año 2000 cuando llevaba utilizándose desde el año 1997 por sus propiedades antidiabéticas. La RGZ se ha retirado del mercado en otoño del año 2010 por razones de toxicidad cardíaca. De igual manera, la PGZ se ha retirado del mercado francés ya que induciría un riesgo creciente de desarrollar un cáncer de vejiga.

Por lo tanto es necesario optimizar las propiedades antiproliferativas de la TGZ, intentando reducir a la vez la hepatotoxicidad.

- 35 La $\Delta 2$ TGZ, molécula análoga pero que comprende un doble enlace complementario, ha sido señalada en la bibliografía como desprovista de actividad PPAR γ pero con propiedades antiproliferativas comparables incluso ligeramente superiores a la TGZ. Chen et al. (J.-W. Huang, C.-W. Shiau, J. Yang, D.-S. Wang, H.-C. Chiu, C.-Y. Chen, C.-S. Chen, *J. Med. Chem.* 49 (2006) 4684-4689) han preparado derivados de esta molécula que de esta forma han obtenido compuestos cuya actividad antiproliferativa es del orden de micromolar. Se han descrito otros derivados más tarde en la bibliografía (J. Yang, S. Wei, D.-S. Wang, Y.-C. Wang, S.K. Kulp, C.-S. Chen, *J. Med. Chem.* 51 (2008) 2100-2107; J.-H. Guh, W.-L. Chang, J. Yang, S.-L. Lee, S. Wei, D. Wang, S.K. Kulp, C.-S. Che, *J. Med. Chem.* 53 (2010) 2552-2561) y en la solicitud internacional WO 2009/105621. Sin embargo, estos compuestos presentan una cierta toxicidad hepática y, por lo tanto, no se pueden utilizar.

Por lo tanto, es necesario proponer nuevas moléculas derivadas de tiazolidinedionas que presenten una baja toxicidad hepática, a la vez que tienen una actividad antiproliferativa superior a la de la TGZ.

Divulgación de la invención

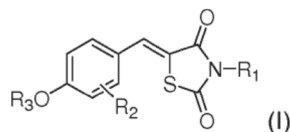
45 A tal fin, y en el marco de la presente invención, se proponen nuevos compuestos de fórmula (I) según las reivindicaciones.

Dichos compuestos presentan, a una concentración de 100 μ M, una viabilidad hepatocitaria superior al 60%, preferentemente superior al 80%.

50

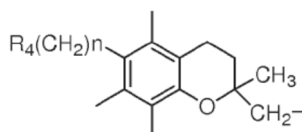
Modo(s) de realización de la invención

Según la invención, se proponen nuevos compuestos de fórmula (I)



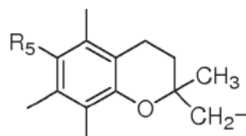
en los que:

- 5 - R_3 es un grupo



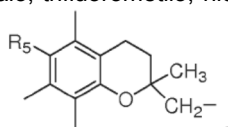
en el que n es superior a 1 y R_4 se elige entre el grupo que comprende los grupos H, OH, COOR, NRR', NHCOOR'', NHM, eligiéndose R y R' entre H, un grupo alquilo y un grupo bencilo, siendo R'' un grupo elegido entre un grupo alquilo y un grupo bencilo, y siendo M un grupo fluorescente,

- 10 - R_1 se elige entre el grupo que comprende los grupos H, alquilo, bencilo, $-(CH_2)_m-CH=CH-\Phi$,



donde m es superior o igual a 1, R_5 se elige entre el grupo que comprende H, OH, COOR, OCOOR, $(CH_2)_pR_9$, $O(CH_2)_pR_9$, $OCO(CH_2)_pR_9$, en el que p es superior o igual a 1, preferentemente superior o igual a 2, siendo elegido R_9 entre el grupo que comprende los grupos H, OH, COOR, NRR', NHCOOR'', NHM, siendo elegidos R y R' entre H, un grupo alquilo y un grupo bencilo, siendo R'' un grupo elegido entre un grupo alquilo y un grupo bencilo, y siendo M un grupo fluorescente,

- 15 - R_2 se elige entre el grupo que comprende los grupos hidrógeno, amino, metoxi, etoxi, nitro, ferilo, dialquilo, hidroxilo, cuando R_1 se elige entre los grupos alquilo o bencilo,
- 20 - R_2 se elige entre el grupo que comprende los grupos hidrógeno, halo, amino, metoxi, etoxi, nitro, ferilo, dialquilo, dihalo, trifluorometilo, hidroxilo, cuando R_1 se elige entre el grupo que comprende hidrógeno, $-(CH_2)_m-$



$CH=CH-\Phi$ y

Preferentemente, R_2 es un hidrógeno.

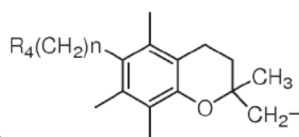
Preferentemente, n está comprendido entre 2 y 20, y preferentemente comprendido entre 2 y 10 y más preferentemente entre 5 y 8.

- 25 Cuando R_4 o R_9 son grupos NRR', R_4 o R_9 pueden ser un grupo NH_2 , un grupo NHR (siendo R por ejemplo un grupo butilo), o un grupo NRR', (formando R y R' por ejemplo con el átomo de nitrógeno un residuo piperidina).

La viabilidad hepatocitaria corresponde al porcentaje de hepatocitos humanos en suspensión que sobreviven después de 90 minutos de incubación con los compuestos de la invención presentes a una concentración de 100 μM .

- 30 Ventajosamente, los compuestos de la invención presentan también, a una concentración de 200 μM , una viabilidad hepatocitaria superior al 60%, más preferentemente superior al 80%.

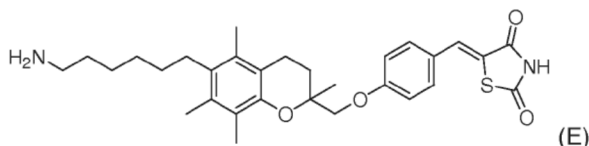
Compuestos preferidos de la invención son tales que R_1 es H y R_4 es por ejemplo un grupo NRR', eligiéndose R y R' entre H, un grupo alquilo y un grupo bencilo, estando n comprendido entre 2 y 20, y preferentemente entre 2 y 10, y preferentemente entre 5 y 8, pudiendo ser n igual a 6.



Así, el compuesto para el que R_3 es el grupo grupos hidrógeno está excluido de la invención.

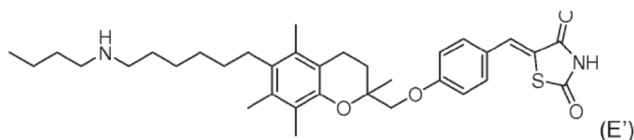
en el que $n = 1$ y R_1 , R_2 y R_4 son

Un compuesto particularmente preferido es el compuesto de fórmula E:

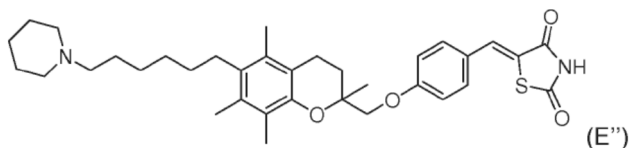


- 5 Puede estar presente en forma de sal para aumentar su solubilidad sin dificultar su actividad.

Un compuesto de la invención para el que R_4 es un grupo NHR es por ejemplo:



Un compuesto de la invención para el que R_4 es un grupo NRR' es por ejemplo:

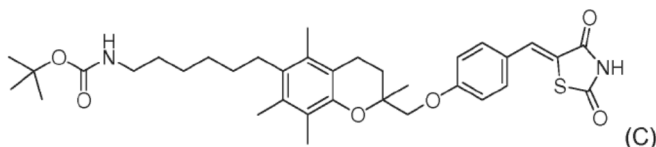


- 10 Dichos compuestos para los que R_4 es NHR se obtienen condensando los compuestos para los que R_4 es NH_2 con aldehídos variados, y luego reduciendo la imina obtenida con borohidruro de sodio, por ejemplo.

De igual manera, compuestos para los que R_4 es NRR' se pueden obtener haciendo reaccionar el intermedio de síntesis bromado (molécula nº 4 del esquema de reacción 1) con aminas secundarias, del tipo morfolina, piperidina, pirrolidina.

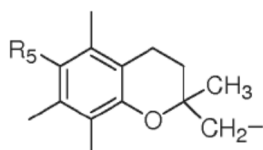
- 15 Otros compuestos según la invención son tales que R_1 es H y R_4 es un grupo $NHCOOR''$, siendo R'' un grupo alquilo tal como el metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, *t*-butilo, o un grupo bencilo.

Un compuesto particularmente preferido es el compuesto de fórmula C:



- 20 Otros compuestos según la invención son tales que R_4 es un grupo NHM, siendo M un grupo fluorescente. Preferentemente, M es un grupo fluorescente resultante de un compuesto fluoróforo elegido entre el grupo que comprende la fluoresceína, el verde Oregón, la rodamina, el rojo Texas, el bodipy y la cianina.

Otros compuestos según la invención son tales que R_1 se elige entre el grupo que comprende los grupos alquilo, bencilo, $-(CH_2)_m-CH=CH-\Phi$,



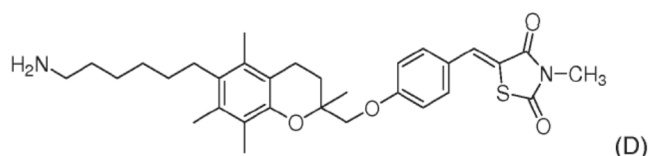
- 25 donde m es superior o igual a 1, R_5 se elige entre el grupo que comprende H, OH, COOH, COOR, OCOOR, $(CH_2)_pR_9$, $O(CH_2)_pR_9$, $OCO(CH_2)_pR_9$ donde p es superior o igual a 1, preferentemente superior o igual a 2, siendo

elegido R_9 entre el grupo que comprende los grupos H, OH, COOR, NRR' , $NHCOOR''$, NHM, siendo elegidos R y R' entre H, un grupo alquilo y un grupo bencilo, siendo R'' un grupo elegido entre un grupo alquilo y un grupo bencilo, y siendo M un grupo fluorescente.

5 Entre estos compuestos, los compuestos preferidos según la invención son tales que R_1 es un grupo alquilo, preferentemente metilo o etilo.

Entre estos compuestos, los compuestos preferidos son tales que R_1 es un grupo alquilo, por ejemplo metilo, y R_4 es un grupo NRR' , siendo elegidos R y R' entre H, un grupo alquilo y un grupo bencilo, estando n comprendido entre 2 y 20 y preferentemente entre 2 y 10, y preferentemente entre 5 y 8, pudiendo ser n igual a 6.

10 Un compuesto particularmente preferido es el compuesto de fórmula D:



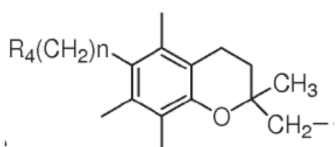
Puede estar presente en forma de sal.

Preferentemente, R es un grupo alquilo, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo y *t*-butilo.

15 Queda bien entendido que todos los isómeros ópticos y geométricos, principalmente las formas enantiómeras, o diastereoisómeras y sus mezclas, principalmente las mezclas racémicas, así como las sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o bases minerales u orgánicas de los compuestos descritos anteriormente pertenecen a la presente invención.

20 Los compuestos según la invención no son tóxicos en los cultivos primarios de hepatocitos humanos, contrariamente a la TGZ o a los derivados conocidos. Además, presentan una actividad antiproliferativa en las líneas de células cancerosas humanas muy superior a la TGZ y superior a la de los derivados conocidos.

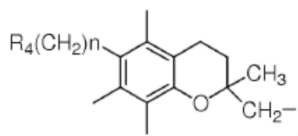
Más particularmente, los compuestos para los que R_3 es el grupo



25 que no presenta oxígeno unido al grupo cromano en posición 6 y que presenta en su lugar una cadena alquilo aparecen de forma sorprendente e inesperada como compuestos que presentan una baja toxicidad hepática a la vez que conservan una actividad antiproliferativa.

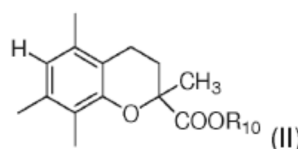
Por otra parte, también ha aparecido de forma sorprendente e inesperada que los compuestos para los que el nitrógeno de la tiazolidinediona está sustituido con un grupo tal como se ha definido anteriormente, presentan una baja toxicidad hepática a la vez que conservan una actividad antiproliferativa.

Un procedimiento de síntesis de los compuestos de fórmula (I) en los que R_3 es el grupo



30

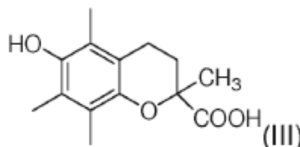
comprende la preparación de una molécula intermedia de fórmula (II)



en la que R_{10} es un grupo alquilo, tal como el metilo y el etilo.

Un procedimiento de síntesis de la molécula intermedia de fórmula II definida anteriormente, comprende:

- una etapa de esterificación del compuesto de fórmula III con un alcohol $R_{10}OH$



- una etapa de funcionalización de la función OH del compuesto III esterificado por un grupo saliente,

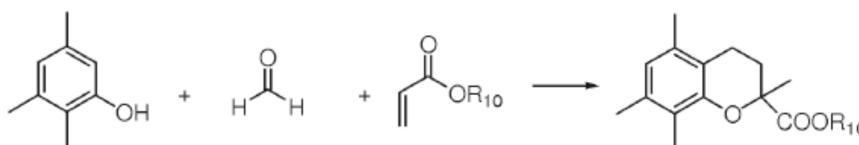
- 5 - una etapa de hidrogenación a presión en presencia de una base orgánica, que permite obtener la molécula intermedia de fórmula (II).

Las dos últimas etapas se basan en un protocolo descrito en la bibliografía (E. Mahdavian, S. Sangsura, G. Landry, J. Eytina, B.A. Salvatore, *Tetrahedron Lett.* 50 (2009) 19-21).

- 10 Preferentemente, el grupo saliente utilizado durante la etapa de funcionalización de la función OH es por ejemplo OSO_2CF_3 , OSO_2PhCH_3 o OSO_2CH_3 , desarrollándose la etapa en presencia de Tf_2O (anhídrido trifílico) o de $TosCl$ (cloruro de tosilo) o de $MesCl$ (cloruro de mesilo) y de piridina.

La base orgánica utilizada durante la etapa de hidrogenación es por ejemplo la trietilamina.

Se puede proponer otro procedimiento de síntesis de la molécula intermedia de fórmula II definida anteriormente en una sola etapa:



15

Los reactivos están disponibles comercialmente.

Este procedimiento está basado en un protocolo descrito por E.A. Couladouros et al. *Journal of Organic Chemistry* 2007, 72, 6735-6741.

- 20 La presente invención se refiere también a una composición farmacéutica, que contiene como principio activo una dosis eficaz de un compuesto de fórmula (I) definido anteriormente, o una de sus sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales u orgánicas farmacéuticamente aceptables.

El principio activo se puede mezclar con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y/o al menos otro principio activo.

- 25 Estos excipientes son conocidos por el experto de la técnica y se adaptarán a la forma farmacéutica y al modo de administración deseado. Las composiciones farmacéuticas según la invención se presentan en todas las formas conocidas por el experto de la técnica, adaptadas principalmente a una administración por vía oral, sublingual, intramuscular, intravenosa, tópica, local, intranasal, transdérmica o rectal. Las composiciones farmacéuticas se pueden presentar así en forma de cápsulas, comprimidos, gránulos, supositorios, preparaciones inyectables o cremas, preparados según los métodos habituales.

- 30 La presente invención también se refiere a un compuesto o una composición farmacéutica tales como se han definido anteriormente, para utilización como medicamento.

La presente invención también se refiere a un compuesto o una composición farmacéutica tales como se han definido anteriormente, para utilización como medicamento para la prevención o el tratamiento de un cáncer, y más particularmente el cáncer de mama.

- 35 Los ejemplos siguientes ilustran la presente invención sin no obstante limitar su alcance.

Preparaciones

Observaciones generales:

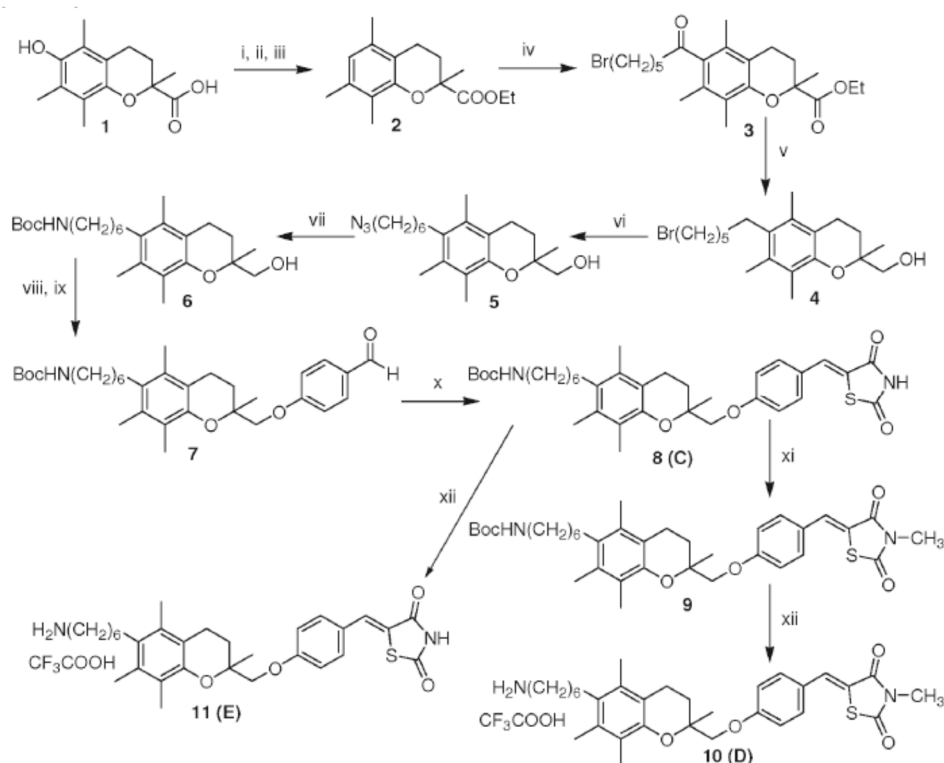
- 40 Los disolventes y los reactivos líquidos se han purificado y secado según los procedimientos recomendados. El agua empleada para el lavado de las disoluciones orgánicas es agua destilada. Los análisis por cromatografía de capa fina se han realizado siguiendo los procedimientos estándar en placas Kieselgel 60 F254 (Merck). Los

compuestos se han visualizado utilizando una lámpara UV (254 nm) y una disolución de sulfato de cerio tetrahidratado y de ácido fosfomolibdico en ácido sulfúrico acuoso al 10% como agente de revelado. A veces se utiliza una disolución etanólica de ninhidrina (0,3%) y de ácido acético (3%). Las columnas de cromatografía se han realizado con sílice Silica Gel SI 60 (63-200 μm) (Merck). Algunas (si procede) cromatografías se han realizado con sílice Silica Gel 60H (5-40 μm) (Merck) con un dispositivo "Axial® Modul Prep", trabajando a 8 bares, con una columna de 20 mm de diámetro.

Se han registrado los espectros RMN ^1H en un espectrómetro Bruker DPX250 (250 MHz). Los desplazamientos químicos (δ) se dan en ppm respecto al pico residual del disolvente. Los espectros de masas se han obtenido en un espectrómetro VG-Platform Micromass-Waters (ESI+/- quad). Los análisis elementales se han realizado en un aparato Thermofinnigan FlashEA 1112.

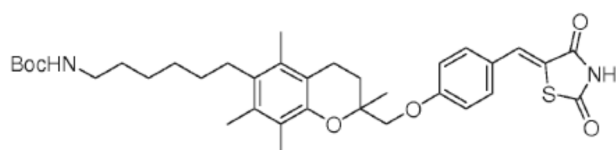
Síntesis de los compuestos de fórmula C, D y E:

La síntesis de estos derivados se efectúa según el siguiente esquema 1 de reacción:



Esquema 1. Síntesis de los compuestos C, D y E. Reactivos y condiciones: i EtOH, cat. *p*-TSA, reflujo 95%; ii TiF_2O , pyr., 99%; iii TEA, H_2 70 psi (482,6 KPa), (10% Pd/C, 96%; iv $\text{Br}(\text{CH}_2)_5\text{COCl}$, AlCl_3 70%; v LiAlH_4 , AlCl_3 98%; vi NaN_3 98%; vii H_2 1 atm., Pd/C, Boc_2O 70%; viii TiF_2O , Pyr. quant.; ix 4-hidroxibenzaldehído, K_2CO_3 67%; x 2,4-tiazolidinediona, piperidina, ácido benzoico, 81%; xi CH_3I , K_2CO_3 65%; xii ácido trifluoroacético 54% (10, compuesto D), 53% (11, compuesto E).

($\pm$) (6-{2-[4-(2,4-Dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoximetil]-2,5,7,8-tetrametil-croman-6-il}-hexil)-carbamato de terc-butilo (compuesto C)



Etapa i: a una disolución de ácido ($\pm$) (6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcroman-2-carboxílico (Trolox®) 1 (4,46 g; 18,82 mmol) en EtOH (175 mL) se añade ácido *p*-toluenosulfónico (361 mg; 1,90 mmol), y la mezcla se calienta a reflujo durante 96 h. La disolución se concentra a vacío, y el residuo se disuelve en AcOEt (150 mL). La disolución resultante se lava con una disolución acuosa de NaHCO_3 5% (2x50 mL) y una disolución de NaCl saturada (2x50 mL). La fase orgánica se seca (MgSO_4) y el disolvente se evapora. El producto se seca cuidadosamente para dar 4,98 g de éster etílico en forma de cristales blancos (17,90 mmols; rendimiento 95%).

Etapla ii: a una disolución de 500 mg (1, 80 mmol) del éster anterior en CH_2Cl_2 seco (10 mL) en argón se añade piridina (872 μL , 10,78 mmol) y la disolución se enfría a 0°C . A continuación, se añade anhídrido triflico (453 μL , 2,69 mmol) gota a gota y la disolución se agita 1 hora a temperatura ambiente. La disolución se diluye con CH_2Cl_2 (20 mL) y se lava con agua (2 x 30 mL), se seca (MgSO_4) y se concentra a sequedad. El residuo líquido se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano/ AcOEt), 85:15) para dar 735 mg (1,79 mmol; rendimiento 99%) de triflato en forma de líquido incoloro.

Etapla iii: en primer lugar se introduce en el recipiente de un hidrogenador Parr carbón paladiado al 10% (3,00 g), para evitar cualquier inflamación del disolvente. El carbón paladiado utilizado se obtiene en Fisher/ACROS (nº de catálogo: 19503-0500). Se añade al recipiente una disolución del triflato anterior (4,96 g; 12,09 mmol) en THF (40 mL), seguido por MeOH (80 mL), y TEA (7,4 mL; 53,22 mmol). La suspensión se agita a una presión de 70 psi (482,6 KPa) de hidrógeno durante 20 horas a temperatura ambiente, y luego se filtra sobre celita® y la disolución resultante se concentra a vacío. Una cromatografía en columna de sílice (Hexano/ AcOEt , 90:10) da 3,03 g (11,55 mmol; rendimiento 96%) de compuesto 2 ((±) 2,5,7,8-tetrametil-croman-2-carboxilato de etilo) en forma de líquido incoloro que durante su almacenamiento a 4°C da cristales blancos de bajo punto de fusión (aproximadamente 30°C). RMN ^1H (CDCl_3) δ : 1,19 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 1,62 (s, 3H, CH_3); 1,82-1,95 (m, 1H, cromano 3-*HaHb*); 2,13 (s, 3H, ArCH_3); 2,16 (s, 3H, ArCH_3); 2,21 (s, 3H, ArCH_3); 2,38-2,69 (m, 3H, cromano 3 *HaHb* y 4- H_2); 4,14 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, $\text{COOCH}_2\text{CH}_3$); 6,58 (s, 1H, Harom). ESI-MS (modo positivo): $m/z = 285,21$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$. Anal. Calc. para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_3$ (262,4): C, 73,25; H, 8,45. Encontrado: C, 73,63; H, 8,20.

Etapla iv: preparación del cloruro de ácido intermedio: una disolución de ácido 1-bromohexanoico (2,02 g; 10,3 mmol) y de cloruro de tionilo (2,2 mL; 30,8 mmol) en CH_2Cl_2 seco (10 mL) se lleva a reflujo en argón durante 4 h. El disolvente se elimina a vacío durante varias horas para quitar todo el exceso de cloruro de tionilo. El aceite incoloro obtenido se utiliza directamente en la siguiente etapa sin purificación suplementaria.

Reacción de Fidel-Craft: una suspensión del cloruro del ácido anterior y de AlCl_3 (1,44 g; 10,8 mmol) a 0°C en CH_2Cl_2 seco (3 mL) se añade lentamente a una disolución del compuesto 2 en CH_2Cl_2 seco (4 mL). La reacción se agita con argón a 0°C durante 1 hora y luego a temperatura ambiente toda la noche. El reactor se purga regularmente con argón para eliminar el HCl. La reacción se detiene cuidadosamente con agua destilada fría (6 mL) y una disolución acuosa de ácido clorhídrico (2 mL). La fase orgánica se separa y se lava con una disolución acuosa de NaHCO_3 5% (10 mL), se seca con MgSO_4 , se filtra y se elimina el disolvente a vacío para dar un líquido amarillo purificado después por cromatografía en columna de sílice (Hex: AcOEt 95:5) para dar el compuesto 3 ((±) 6-(6-bromo-hexanoil)-2,5,7,8-tetrametil-croman-2-carboxilato de etilo) en forma de un líquido incoloro (690 mg; 1,57 mmol, rendimiento 70%).

Etapla v: a una suspensión de LiAlH_4 (176 mg; 4,64 mmol) en Et_2O seco (6 mL) en argón se le añade lentamente una disolución de AlCl_3 (413 mg; 3,10 mmol). Cinco minutos más tarde, se añade una disolución del compuesto 3 (680 mg; 1,55 mmoles) y AlCl_3 (206 mg; 1,55 mmoles) en Et_2O seco (12 mL). La mezcla se agita en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se añaden cuidadosamente agua fría (24 mL) y una disolución acuosa de H_2SO_4 6M. La fase orgánica se separa y la fase acuosa se extrae con AcOEt (2 x 15 mL). Las fases orgánicas se recogen y luego se lavan con una disolución acuosa de Na_2CO_3 2M (10 mL), se secan (MgSO_4), se filtran y el disolvente se extrae a vacío para dar el compuesto 4 ((±) [6-(6-bromo-hexil)-2,5,7,8-tetrametil-croman-2-il]-metanol) en forma de líquido incoloro (592 mg; 1,54 mmol; rendimiento 98%) que se utiliza directamente para la siguiente etapa sin purificación suplementaria.

Etapla vi: una suspensión del compuesto 4 (592 mg; 1,54 mmol) y NaN_3 (1,00 mg; 15,4 mmol) en DMF seco (15 mL) se seca a 80°C durante 6 horas. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con AcOEt (60 mL) y se lava con una disolución saturada de NaCl (2 x 50 mL) y con agua (50 mL), se seca (MgSO_4), se filtra y el disolvente se evapora a vacío para dar el compuesto 5 ([6-(6-azido-hexil)-2,5,7,8-tetrametil-croman-2-il]-metanol) en forma de líquido incoloro (532 mg; 1,54 mmol; rendimiento 98%), que se utiliza directamente para la siguiente etapa sin purificación suplementaria.

Etapla vii: una suspensión del compuesto 5 (532 mg; 1,54 mmol), Pd/C (53 mg) y Boc_2O (403 mg; 1,85 mmol) en MeOH seco (10 mL) se agita a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno durante 12 horas. La mezcla se filtra sobre celita® y se evapora el MeOH a vacío. El residuo se disuelve en AcOEt (20 mL) y la disolución se lava con una disolución acuosa de ácido cítrico 5% (2 x 15 mL), una disolución acuosa de NaHCO_3 5% (5 x 15 mL) y agua (20 mL), se seca (MgSO_4), se filtra y el disolvente se evapora a vacío para dar un líquido amarillo claro que se purifica por cromatografía en columna de sílice (Hex: EtOAc 8:2) para dar el compuesto 6 ((±) [6-(2-hidroximetil-2,5,7,8-tetrametil-croman-6-il)-hexil]-carbamato de terc-butilo) en forma de líquido incoloro (452 mg; 1,08 mmol, rendimiento 70%).

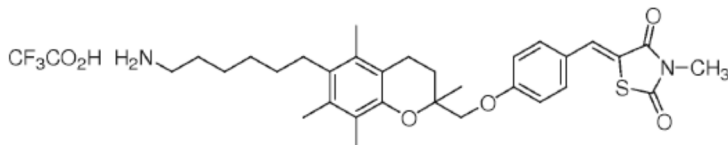
Etapla viii: una disolución de piridina anhidra (430 μL ; 5,39 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL) se enfría a 0°C , y luego se añade gota a gota anhídrido trifluorometanosulfónico (210 μL ; 1,26 mmol) en atmósfera de argón. Se añade a la mezcla una disolución del compuesto 6 (377 mg; 0,90 mmol) en CH_2Cl_2 seco (5 mL). La disolución se agita a 0°C durante 20 minutos y el disolvente se evapora. El exceso de piridina se coevapora dos veces con tolueno y el residuo se disuelve en AcOEt (25 mL). Se lava la fase orgánica con una disolución acuosa de NaHCO_3 5% (2

x 15 mL) y una disolución saturada de NaCl (20 mL), se seca (MgSO₄), se filtra y el disolvente se evapora para dar el triflato deseado en forma de un líquido pardo directamente utilizado en la siguiente etapa.

Etapa ix: a una disolución del triflato anterior en DMF seco (3 mL) se le añaden 4-hidroxibenzaldehído (164 mg; 1,35 mmol) y K₂CO₃ (232 mg; 1,68 mmol). La mezcla se agita en atmósfera de argón a temperatura ambiente durante dos días, y luego se añade agua (8 mL). La suspensión se extrae con AcOEt (2 x 20 mL). La fase orgánica se lava con una disolución acuosa de NaHCO₃ 5% (2 x 15 mL) y una disolución saturada de NaCl (20 mL), se seca (MgSO₄), se filtra y el disolvente se evapora para dar un líquido amarillo y luego se purifica por cromatografía en columna de sílice (hexano:AcOEt 9:1) para dar el compuesto 7 ((±) {6-[2-(4-formil-fenoximetil)-2,5,7,8-tetrametil-croman-6-il]-hexil}-carbamato de terc-butilo) en forma de sólido blanco (316 mg; 0,60 mmol; rendimiento 67%).

Etapa x: una disolución del compuesto 7 (68 mg; 0,13 mmol), 2,4-tiazolidinediona (31 mg; 0,26 mmol), piperidina (70 µL; 0,07 mmol) y ácido benzoico (80 mg; 0,07 mmol) en tolueno seco (3 mL) se lleva a reflujo durante una noche en atmósfera de argón. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con AcOEt (10 mL), se lava con una disolución de HCl 1N (5 mL), una disolución de NaHCO₃ 5% (5 mL) y una disolución saturada de NaCl (5 mL), se seca (MgSO₄), se filtra y luego el disolvente se evapora para dar un líquido amarillo que se purifica por precipitación en MeOH frío para dar el compuesto de fórmula C (66 mg; 0,10 mmol, rendimiento 81%) en forma de sólido ligeramente amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,43 (s, 3H, CH₃); 1,36-1,44 (m, 4H, linker-CH₂); 1,45 (s, 9H, -tBu); 1,55-1,69 (m, 4H, linker-CH₂); 1,82-1,98 (m, 1H, 3-HaHb cromano); 2,10-2,14 (m, 1H, 3-HaHb cromano); 2,09 (s, 3H, ArCH₃); 2,15 (s, 3H, ArCH₃); 2,19 (s, 3H, ArCH₃); 2,52-2,74 (m, 4H, 4-H₂ cromano, CH₂ linker); 3,06-3,18 (m, 2H, CH₂ linker); 3,96; 4,06 (sistema AB, J = 9,4 Hz, 2H, CH₂O); 4,50 (sl, 1H, NHBoc); 7,01 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H_{arom}); 7,43 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H_{arom}); 7,80 (s, 1H, ArCH=); 8,41 (sl, 1H, NH). ESI-MS (modo positivo): m/z = 645,29 [M+Na]⁺. Anal. Calc. para C₃₅H₄₅N₂O₆S, 1/3 H₂O (628,8): C, 66,85; H, 7,48; N, 4,45. Encontrado: C, 66,83; H, 7,27; N, 4,47.

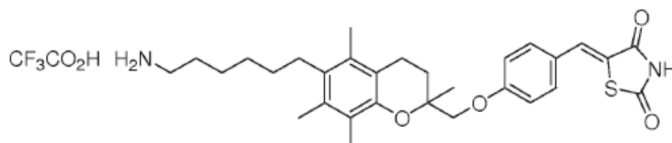
(±) Trifluoroacetato de 5-{4-[6-(6-amino-hexil)-2,5,7,8-tetrametil-croman-2-ilmetoxi]-benciliden}-3-metil-tiazolidin-2,4-diona (compuesto D)



Etapa xi: a una disolución del compuesto C (230 mg; 0,37 mmol) en DMF seco (3 mL) se añaden K₂CO₃ (66 mg; 0,48 mmol) y yoduro de metilo (28 µL; 0,44 mmol). La mezcla se agita en atmósfera de argón a 80°C durante 3 horas. Entonces se diluye con AcOEt (30 mL) y se lava la disolución con una disolución saturada de NaCl (20 mL) y agua (20 mL), se seca (MgSO₄), se filtra y el disolvente se evapora a vacío para dar un líquido amarillo que se purifica por precipitación en MeOH frío para dar el compuesto 9 ((±) (6-{2,5,7,8-tetrametil-2-[4-(3-metil-2,4-dioxo-tiazolidin-5-ilidenmetil)-fenoximetil]-croman-6-il]-hexil}-carbamato de terc-butilo) en forma de sólido incoloro (154 mg; 0,24 mmol, rendimiento 65%).

Etapa xii: una disolución del compuesto 9 (30 mg; 48,2 µmol) en CH₂Cl₂ seco (2 mL) se enfría a 0°C, y luego se añade ácido trifluoroacético (1 mL). La reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. El disolvente se evapora y el exceso de ácido se coevapora con MeOH (5 veces). El sólido obtenido se lava con Et₂O para dar el compuesto de fórmula D (17 mg; 26,1 µmol, rendimiento 54%) en forma de un sólido incoloro. RMN ¹H (CDCl₃) δ: 1,42 (s, 3H, CH₃); 1,28-1,57 (m, 6H, CH₂ linker); 1,57-1,80 (m, 2H, CH₂ linker); 1,82-1,98 (m, 1H, 3-HaHb cromano); 2,08-2,17 (m, 1H, 3-HaHb cromano); 2,08 (s, 3H, ArCH₃); 2,13 (s, 3H, ArCH₃); 2,17 (s, 3H, ArCH₃); 2,44-2,75 (m, 4H, 4-H₂ cromano, CH₂ linker); 2,80-3,10 (m, 2H, CH₂ linker); 3,23 (s, 3H, NCH₃); 3,95, 4,05 (sistema AB, J = 9,4 Hz, 2H, CH₂O); 6,99 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H_{arom}); 7,43 (d, J = 8,0 Hz, 2H, H_{arom}); 7,85 (s, 1H, ArCH=); 7,85-8,02 (sl, 2H, NH₂). ESI-MS (modo positivo): m/z = 537,29 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₃₃H₄₁F₃N₂O₆S (536,2): C, 60,91; H, 6,35; N, 4,30. Encontrado: C, 60,44; H, 6,31; N, 4,20.

(±) Trifluoroacetato de 5-{4-[6-(6-amino-hexil)-2,5,7,8-tetrametil-croman-2-ilmetoxi]-benciliden}-tiazolidin-2,4-diona (compuesto E)



Etapa xii: de igual modo que anteriormente, una disolución del compuesto C (44 mg, 70,6 µmol) en CH₂Cl₂ seco (2 mL) se enfría a 0°C, y luego se añade ácido trifluoroacético (1 mL). La reacción se lleva a temperatura ambiente y se agita durante 3 horas. El disolvente se evapora y el exceso de ácido se coevapora con MeOH (5 veces). El sólido amarillo obtenido se lava con Et₂O para dar el compuesto de fórmula E (24 mg; 37,7 µmol,

rendimiento 53%) en forma de un sólido amarillo claro. RMN ¹H (MeOD) δ: 1,43 (s, 3H, CH₃); 1,44-1,57 (m, 6H, CH₂ linker); 1,60-1,79 (m, 2H, CH₂ linker); 1,85-2,00 (m, 1H, 3-*HaHb* cromano); 1,90 (s, 3H, ArCH₃); 2,06-2,18 (m, 1H, 3-*HaHb* cromano); 2,18 (s, 3H, ArCH₃); 2,19 (s, 3H, ArCH₃); 2,59-2,76 (m, 4H, 4-H₂ cromano, CH₂ linker); 2,95 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H, CH₂ linker); 4,09 (s, 2H, CH₂O); 7,08 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{arom}); 7,50 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H, H_{arom}); 7,76 (s, 1H, ArCH=). ESI-MS (modo positivo): *m/z* = 523,26 [M+H]⁺. Anal. Calc. para C₃₂H₃₉F₃N₂O₆S, H₂O (654,74): C, 58,70; H, 6,31; N, 4,28. Encontrado: C, 59,08; H, 6,18; N, 4,18.

Ejemplos

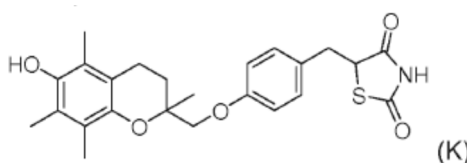
Toxicidad hepática

La viabilidad hepatocitaria se ha medido para diferentes compuestos según la invención con hepatocitos humanos (cultivo primario) criopreservados puestos en suspensión y repartidos en placas de 96 pozos con una densidad de 0,1 x 10⁶ células por pozo, en un medio de cultivo de 50 µL por pozo (DMEM+gentamicina (50 mg/L) + insulina (4 mg/L) + dexametasona (1 µM) en atmósfera humidificada CO₂/aire (5%/95%) a 37°C. Después de 30 minutos para alcanzar el equilibrio, se han añadido 50 µL de medio de cultivo que contiene los compuestos ensayados (disueltos en DMSO) o de medio que contiene únicamente DMSO (0,1% concentración final) con agitación a 900 vueltas/minuto.

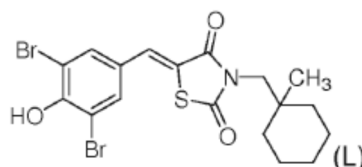
La citotoxicidad se evalúa mediante un ensayo MTT (*Thiazolyl Blue Tetrazolium Bromide*). Los compuestos ensayados o el DMSO se dejan incubar 90 minutos, y luego se añaden 10 µL de MTT a 10 mg/mL por pozo durante 30 minutos. A continuación, las placas se centrifugan durante 10 minutos a 2.000 g, se elimina el MTT y se añade DMSO a razón de 100 µL por pozo. Las placas se sacuden suavemente y luego se mide la absorbancia a 595 nm con un espectrofotómetro lector de microplacas. La viabilidad hepatocitaria medida aquí corresponde al porcentaje de hepatocitos supervivientes después de 90 minutos de incubación con los compuestos ensayados a una concentración de 100 µM, respecto a células no tratadas.

Se han realizado los mismos ensayos para una concentración de los compuestos de 200µM.

A modo comparativo, la viabilidad hepatocitaria también se mide para la troglitazona (compuesto K)



y un compuesto de fórmula L descrito por Chen et coll. en la solicitud de patente WO 2009/105621:



Los ensayos se han realizado en dos campañas diferentes. En los dos casos, la troglitazona (K) se ha utilizado como molécula de referencia.

Los resultados de las dos campañas se indican en la Tabla I siguiente:

Tabla I

Compuesto	Viabilidad hepatocitaria % (100µM)	Viabilidad hepatocitaria % (200µM)
C	85	80
D	83	83
E	83	80
K (comp.)	79	30
L (comp.)	42	30

Los resultados anteriores muestran que los compuestos según la invención presentan a 100µM y a 200µM una viabilidad hepatocitaria superior a 80%, e incluso para C igual a 85%, mientras que el compuesto comparativo descrito por Chen et coll. presenta una viabilidad hepatocitaria de 42% solamente para 100µM y de 30% para 200µM, y la troglitazona presenta una viabilidad hepatocitaria de 30% solamente para 200µM.

5 Ensayos en ratones

Se ha realizado un ensayo de toxicidad en ratones para las moléculas D y E. Estas moléculas no difieren por lo tanto más que por el grupo metilo sustituido en la tiazolidinediona. A modo comparativo, el ensayo también se ha realizado utilizando la Δ2TGZ. Estos análisis se han medido en ratones hembra NMRI de 20-25 g. Se han formado grupos de 3 ratones: un lote testigo no inyectado, un lote que recibe el disolvente de las moléculas que se van a ensayar (mezcla agua PPI, polietilenglicol 400, etanol absoluto en las proporciones 5/3/2), otros tres lotes que reciben las moléculas que se van a ensayar. Los compuestos se han inyectado en la vena caudal de los ratones previamente anestesiados. Los animales se han pesado primero y después de 24 horas y 48 horas después de la inyección intravenosa de los productos en las diferentes dosis ensayadas y después también se han pesado 3 veces por semana durante 2 semanas. El comportamiento del conjunto de los ratones se ha observado antes, y después de 1 hora, 2 horas y 3 horas después de la inyección intravenosa y después diariamente durante 2 semanas. Los compuestos se han ensayado en primer lugar al límite de su solubilidad. En función de los resultados obtenidos (mortalidad, pérdida de peso, cambio de comportamiento), se han utilizado dosis más bajas para determinar de forma precisa la dosis máxima tolerada. Cuando se ha observado una mortalidad de menos del 50% o menos del 50% de animales presentaban una pérdida de peso superior al 25% o menos del 50% de animales presentaban modificaciones comportamentales, la dosis de compuesto se ha considerado como no tóxica (DMT).

La dosis máxima tolerada de D es de 65,5 mg/kg, y de 34 mg/kg para E. El resultado para la Δ2TGZ es inferior a 34 mg/kg.

Esto muestra el efecto protector ligado a la presencia del grupo metilo en la tiazolidinediona ya que D y E no difieren más que por este grupo.

Actividad antiproliferativa

La actividad antiproliferativa se ha medido para diferentes compuestos según la invención mediante análisis de la citotoxicidad a 10^{-5} M en diferentes líneas celulares cancerosas en DMSO por triplicado. Para algunas moléculas y para algunas líneas, se ha utilizado el mismo protocolo para determinar los valores de IC50 (concentración en µM necesaria para inhibir la mitad de la proliferación de las células), efectuando los ensayos de citotoxicidad a concentraciones de 0,005µM y a 100µM por duplicado. El protocolo es el siguiente. Las células de la línea propuesta se siembran en el medio apropiado (ver tabla II) a la que se añade L-Glutamina, 10% (v/v) de suero de ternera fetal, 100 UI de penicilina, 100 µg/mL de estreptomycinina y 1,5 µg/mL de fungizone, y se mantienen a 5% de CO₂ a 37°C. Se siembran placas de 96 pozos con el número requerido de células por pozo (ver tabla II) en 200 µL de medio. Veinticuatro horas más tarde, se añaden los compuestos químicos que se van a estudiar disueltos en DMSO y los medios se mantienen durante 72 horas en estas condiciones con una concentración final de DMSO fija (1%). Los controles han recibido un volumen igual de DMSO. El número de células viables se mide a 490 nm con el reactivo MTS (Promega, Madison, WI). Las IC50 se calculan como las concentraciones de compuestos que inducen una inhibición de la proliferación celular del 50%.

Tabla II

Línea celular	Número de células por pozo	Medio de cultivo
MCF7	1900	RPMI
HCT116	1800	RPMI
MDA231	1300	RPMI
MDA435	1000	RPMI
Mia-PaCa	1200	DMEM
HepG2	8000	DMEM
PC3	2500	RPMI
LNCaP	5000	RPMI

A modo comparativo, los ensayos se han realizado también con la troglitazona (compuesto K) y el compuesto de fórmula L descrito por Chen et coll. en la solicitud de patente WO 2009/105621 definido anteriormente.

Las tablas III y IV anteriores indican el porcentaje de inhibición del crecimiento celular, es decir el porcentaje de células muertas después de tratamiento con el compuesto dosificado a 10^{-5} M. Los ensayos se han realizado por triplicado.

5

Tabla III

Compuesto	MCF7	HCT116	MDA231	MDA435
C	24	55	51	39
D	101	101	101	101
E	97	93	92	65
K (comp.)	3	9	12	12
L (comp.)	76	87	53	69

Tabla IV

Compuesto	Mia-PaCa	HepG2	PC3	LNCaP
C	30	77	26	68
D	103	100	92	88
E	94	87	40	53
K (comp.)	2	14	14	17
L (comp.)	65	74	47	81

10 Las tablas III y IV anteriores muestran que los compuestos según la invención tienen una actividad antiproliferativa muy superior a la de la troglitazona. Además, los resultados permiten confirmar que el compuesto L descrito por Chen et coll. es bastante activo en todas las líneas, pero un poco menos que los más activos de los compuestos según la invención.

15 A modo indicativo, las IC₅₀ (μM) medidas de algunos de los compuestos anteriores en algunas líneas cancerosas se indican en la tabla V.

Tabla V

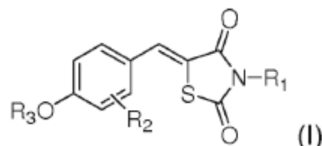
Compuesto	MCF7	MDA231	Mia-PaCa	HepG2	LNCaP
C	9,6	2,1	8,8	2,4	6,4
D	6,9	4,6	3,2	7,9	6,5
E	6,4	4,7	3,9	3,1	5,1
L (comp.)	9,3	5,7	8,1	8,8	1,8

Los valores indicados son las medias de dos valores independientes.

20 Así, estos resultados muestran que, contrariamente a los compuestos desarrollados en la técnica anterior, los nuevos compuestos según la presente invención no son tóxicos en los hepatocitos, a la vez que conservan buenas propiedades de actividad antiproliferativa.

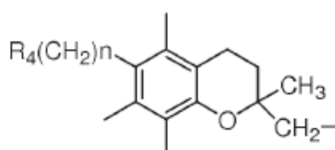
REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I)



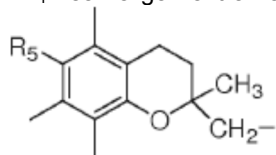
caracterizado por que presenta, a una concentración de 100 μ M, una viabilidad hepatocitaria superior al 60%, y por que:

- R_3 es un grupo



en el que n es superior a 1 y R_4 se elige entre el grupo que comprende los grupos H, OH, COOR, NRR', NHCOOR'', NHM, siendo elegidos R y R' entre H, un grupo alquilo y un grupo bencilo, siendo R'' un grupo elegido entre un grupo alquilo y un grupo bencilo, y siendo M un grupo fluorescente,

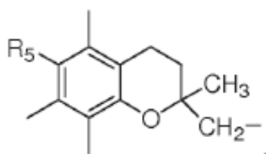
- R_1 se elige entre el grupo que comprende los grupos H, alquilo, bencilo, $-(CH_2)_m-CH=CH-\Phi$,



donde m es superior o igual a 1, R_5 se elige entre el grupo que comprende H, OH, COOR, OCOOR, $(CH_2)_pR_9$, $O(CH_2)_pR_9$, $OCO(CH_2)_pR_9$, donde p es superior o igual a 1, siendo elegido R_9 entre el grupo que comprende los grupos H, OH, COOR, NRR', NHCOOR'', NHM, siendo elegidos R y R' entre H, un grupo alquilo y un grupo bencilo, siendo R'' un grupo elegido entre un grupo alquilo y un grupo bencilo, y siendo M un grupo fluorescente,

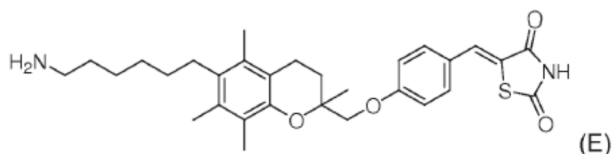
- R_2 se elige entre el grupo que comprende los grupos hidrógeno, amino, metoxi, etoxi, nitro, fenilo, dialquilo, hidroxilo, cuando R_1 se elige entre los grupos alquilo o bencilo,

- R_2 se elige entre el grupo que comprende los grupos hidrógeno, halo, amino, metoxi, etoxi, nitro, fenilo, dialquilo, dihalo, trifluorometilo, hidroxilo, cuando R_1 se elige entre el grupo que comprende hidrógeno, $-(CH_2)_m-CH=CH-\Phi$ y



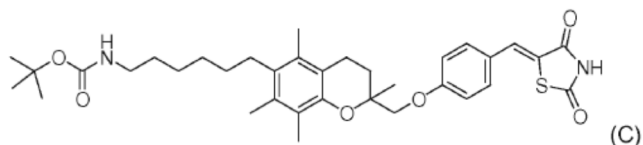
2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R_1 es H y R_4 es un grupo NRR', siendo elegidos R y R' entre H, un grupo alquilo y un grupo bencilo.

3. Compuesto según la reivindicación 2, de fórmula E:



4. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R_1 es H y R_4 es un grupo NHCOOR'', siendo R'' un grupo elegido entre un grupo alquilo y un grupo bencilo.

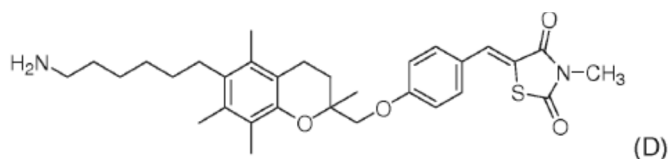
5. Compuesto según la reivindicación 4, de fórmula C:



6. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado por que R_1 es un grupo alquilo.

5 7. Compuesto según la reivindicación 6, caracterizado por que R_1 es un grupo alquilo y R_8 es un grupo NRR' , siendo elegidos R y R' entre H, un grupo alquilo y un grupo bencilo.

8. Compuesto según la reivindicación 7, de fórmula D:



10 9. Composición farmacéutica caracterizada por que contiene como principio activo al menos un compuesto de fórmula (I) según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o una de sus sales de adición con ácidos minerales y orgánicos o con bases minerales u orgánicas farmacéuticamente aceptables.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada por que el principio activo está mezclado con al menos uno de los compuestos elegidos entre al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y al menos otro principio activo.

11. Compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para utilización como medicamento.

15 12. Compuesto para utilización según la reivindicación 11, para la prevención o el tratamiento de un cáncer.

13. Compuesto para utilización según la reivindicación 12, para la prevención o el tratamiento de un cáncer de mama.

14. Composición farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 9 y 10, para utilización para la prevención o el tratamiento de un cáncer.

20 15. Composición farmacéutica para utilización según la reivindicación 14, para la prevención o el tratamiento de un cáncer de mama.