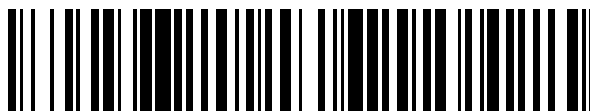


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 612 746**

51 Int. Cl.:

A01N 43/42 (2006.01)
A61K 31/4355 (2006.01)
A61K 35/00 (2006.01)
A61K 35/02 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.12.2007 PCT/US2007/088995**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **10.07.2008 WO08083252**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2007 E 07870006 (9)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2101580**

54 Título: **Métodos de uso para análogos de ciclopamina**

30 Prioridad:

28.12.2006 US 878018 P
01.06.2007 US 941596 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.05.2017

73 Titular/es:

INFINITY DISCOVERY, INC. (50.0%)
780 Memorial Drive
Cambridge, MA 02139, US y
THE JOHNS HOPKINS UNIVERSITY (50.0%)

72 Inventor/es:

MATSUI, WILLIAM;
GROGAN, MICHAEL J.;
MCGOVERN, KAREN J.;
CASTRO, ALFREDO C. y
TREMBLAY, MARTIN R.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 612 746 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

Métodos de uso para análogos de ciclopamina

Solicitudes Relacionadas

- 5 Esta solicitud reivindica la prioridad para el documento U.S. de Serie No.60/878,018, presentado el 28 de diciembre de 2006, y documento U.S. de Serie No.60/941,596, presentado el 1 de junio de 2007.

Antecedentes de la Invención

La presente invención generalmente se relaciona con métodos para antagonizar la ruta Hedgehog y para tratar cáncer.

- 10 Se ha mostrado que la inhibición de la ruta Hedgehog en ciertos cánceres resulta en la inhibición del crecimiento del tumor. Por ejemplo, se ha mostrado que los anticuerpos antihedgehog antagonizan la función de la ruta Hedgehog e inhiben el crecimiento de tumores. También se ha mostrado que la inhibición de molécula pequeña de la actividad de ruta Hedgehog resulta en la muerte celular en una serie de tipos de cánceres.

- 15 La investigación en esta área se ha enfocado principalmente sobre la elucidación de la biología de ruta Hedgehog y el descubrimiento de nuevos inhibidores de ruta Hedgehog. Aunque se han identificado los inhibidores de la ruta Hedgehog, aún subsiste la necesidad de identificar inhibidores más potentes de la ruta Hedgehog.

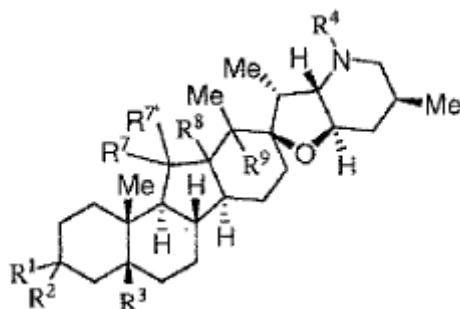
La publicación PCT WO 2006/026430 publicada el 9 de marzo del 2006 y cedida al mismo cesionario como la presente solicitud, divulga una amplia variedad de análogos de ciclopamina, que se enfocan en aquellos con insaturación en el anillo A o B. En la presente solicitud, los análogos sorprendentemente potentes contienen anillos A y B completamente saturados.

- 20 Resumen de la invención

La materia objeto que no se abarca por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la invención reivindicada actualmente.

La presente invención se relaciona con análogos de ciclopamina específicos para tratar formas específicas de cáncer de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas.

- 25 En un aspecto, la invención se relaciona con un compuesto que tiene la siguiente estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;

en el que R¹ es H, alquilo, -OR, amino, sulfonamido, sulfamido, -OC(O)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁵, o un azúcar;

- 30 R² es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, nitrilo, o heterocicloalquilo;

o R¹ y R² tomados juntos forman =O, =S, =N(OR), =N(R)-, =N(NR₂), =C(R)₂;

- 35 R³ es H, alquilo, alquenoilo, o alquinoilo; R⁴ es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haloalquilo, -OR⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -SO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁵), -[C(R)₃]_q-R⁵, -[(W)-N(R)C(O)]_qR⁵, -[(W)-C(O)]_qR⁵, -[(W)-C(O)O]_qR⁵, -[(W)-OC(O)]_qR⁵, -[(W)-SO₂]_qR⁵, -[(W)-N(R⁵)SO₂]_qR⁵, -[(W)-C(O)N(R⁵)]_qR⁵, -[(W)-O]_qR⁵, -[(W)-N(R)]_qR⁵, -W-NR⁵₃⁺X⁻, o -[(W)-S]_qR⁵;

en la que cada W es, independientemente, un diradical;

cada q es, independientemente, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

X- es un haluro;

cada R es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, o aralquilo;

- 5 cada R⁵ es, independientemente, H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquil o $-\text{C}(\text{R})_2\text{]}_p\text{-R}^6$;

en la que p es 0-6; o

cualesquier dos ocurrencias de R⁵ en el mismo sustituyente se pueden tomar juntos para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, y P;

- 10 cada R⁶ es, independientemente, hidroxilo, $-\text{N}(\text{R})\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2(\text{R})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})(\text{R})$, $-\text{N}(\text{R})(\text{R})$, $-\text{COOR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})(\text{R})$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})(\text{OR})$, $-\text{NP}(\text{O})(\text{OR})(\text{OR})$, o $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})(\text{OR})$ donde cada R es independientemente H, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquil o aralquilo;

cada uno de R⁷ y R^{7'} es H; o

R⁷ y R^{7'} tomados juntos forman =0;

- 15 cada R⁸ y R⁹ es H o R⁸ y R⁹ tomados juntos forman un enlace; y

dado que cuando R³, R⁴, R⁸, R⁹ son H y, R⁷ y R^{7'} tomados juntos forman =0; R¹ no puede ser hidroxilo y R² no puede ser H;

dado que cuando R³, R⁴, R⁸, R⁹ son H y, R⁷ y R^{7'} tomados juntos forman =0; R¹ no puede ser acetato y R² no puede ser H;

- 20 dado que cuando R³, R⁴, R⁸, R⁹ son H y, R⁷ y R^{7'} son H; R¹ y R² tomados juntos no pueden ser =0; y

dado que cuando R³, R⁴, R⁸, R⁹ son H y, R⁷ y R^{7'} son H; R¹ y R² no puede ser H,

para uso en tratar cáncer, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de piel, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer del sistema pulmonar, cáncer genitourinario, cáncer de mama, cáncer hepatocelular, cáncer de cerebro, cáncer de ovario, sarcoma de tejido blando, y cáncer del sistema hematopoyético.

- 25 En algunas realizaciones, R¹ es sulfonamido.

Ejemplos específicos de los cánceres mencionados anteriormente cáncer de pulmón de célula pequeña, cáncer pancreático, meduloblastoma, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, linfoma no Hodgkin, y enfermedad de Hodgkin. Se puede administrar el compuesto por vía oral, por vía intravenosa, o por vía tópica.

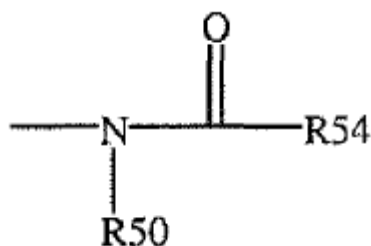
Descripción detallada de la invención

- 30 Definiciones

Las definiciones de los términos utilizados aquí se proponen para incorporar las presentes definiciones del estado de la técnica reconocidas para cada término en los campos químico y farmacéutico. Cuando sea apropiado, se proporciona la ejemplificación. Las definiciones aplican a los términos que se utilizan a través de esta especificación, a menos de que se limiten de otra forma en los ejemplos específicos, ya sea individualmente o como parte de un grupo más grande.

- 35 Como se utiliza aquí, la definición de cada expresión, por ejemplo, alquilo, m, n, etc., cuando ocurre más de una vez en cualquier estructura, se propone que sea independiente de su definición en otra parte en la misma estructura.

El término "acilamino" se refiere a una unidad estructural que se puede representar por la fórmula general:



5 en la que R50 y R54 representan un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo o $-(CH_2)_m-R61$, donde R61 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un entero en el rango de 1 a 8.

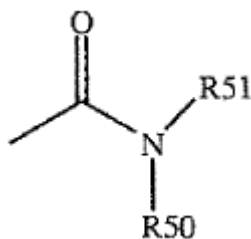
Los términos "alquenilo" y "alquinilo" se refieren a grupos alifáticos insaturados análogos en longitud y posible sustitución a los alquilos descritos anteriormente, pero que contienen por lo menos un enlace doble o triple respectivamente.

10 Los términos "alcoxilo" o "alcoxi" se refieren a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tiene un radical oxígeno unido al mismo. Los grupos alcoxilo representativos incluyen metoxi, etoxi, propiloxi y tert-butoxi.

15 El término "alquilo" se refiere al radical de grupos alifáticos saturados, que incluyen grupos alquilo de cadena recta, grupos alquilo de cadena ramificada, grupos (alíclicos) cicloalquilo, grupos cicloalquilo sustituidos con alquilo y grupos alquilo sustituidos con cicloalquilo. En ciertas realizaciones, un alquilo de cadena recta o cadena ramificada tiene 30 o menos átomos de carbono en su cadena principal (por ejemplo, C_1-C_{30} para la cadena recta, C_3-C_{30} para la cadena ramificada), 20 o menos. De igual manera, ciertos cicloalquilos tienen de 3 a 10 átomos de carbono en su estructura de anillo, y otros tienen 5, 6 o 7 carbonos en la estructura de anillo.

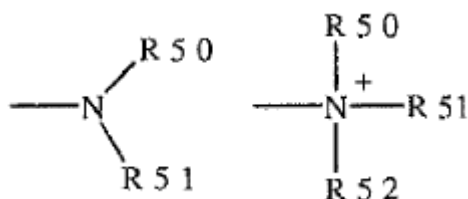
20 El término "alquiltio" se refiere a un grupo alquilo, como se definió anteriormente, que tiene un radical de azufre adherido al mismo. En ciertas realizaciones, la unidad estructural "alquiltio" se representa por uno de -S-alquilo, -S-alquenilo, -S-alquinilo y $-S-(CH_2)_m-R61$, en la que m y R61 se definieron en lo anterior. Los grupos alquiltio representativos incluyen metilitio y etiltio.

El término "amido" es reconocido en la técnica como un carbonilo sustituido con amino e incluye una unidad estructural que se puede representar por la fórmula general:



25 en donde R50 y R51 cada uno independientemente representa un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-R61$, o R50 y R51, tomados en conjunto con el átomo N al que se adhieren completamente un heterociclo que tiene de 4 a 8 átomos en la estructura de anillo; R61 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un entero en el rango de 1 a 8. Ciertas realizaciones de la amida en la presente invención no incluirán imidas que pueden ser inestables.

30 Los términos "amina" y "amino" son reconocidos en la técnica y se refieren a aminas tanto no sustituidas como sustituidas, por ejemplo, una porción que se puede representar por las fórmulas generales:



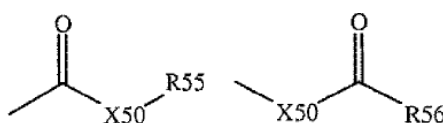
5 en donde R50, R51 y R52 cada uno independientemente representan un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-$ R61, o R50 y R51, tomados junto con el átomo N al cual se unen completan un heterociclo que tiene de desde 4 a 8 átomos en la estructura de anillo; R61 representa un arilo, un cicloalquilo, un cicloalquenilo, un heterociclo o un policiclo; y m es cero o un entero en el rango de 1 a 8. De esta manera, el término "alquilamina" incluye un grupo amina, como se definió anteriormente, que tiene un alquilo sustituido o no sustituido adherido al mismo, es decir, por lo menos uno de R50 y R51 es un grupo alquilo.

El término "aralquilo", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo sustituido con un grupo arilo (por ejemplo, un grupo aromático o heteroaromático).

10 El término "arilo" como se utiliza aquí incluye grupos aromáticos de anillo individual de 5, 6 y 7 miembros que pueden incluir de cero a cuatro heteroátomos, por ejemplo, benceno, antraceno, naftaleno, pireno, pirrol, furano, tiofeno, imidazol, oxazol, tiazol, triazol, pirazol, piridina, pirazina, piridazina y pirimidina. Aquellos grupos arilo que tienen heteroátomos en la estructura de anillo también se pueden mencionar como "aril heterociclos" o "heteroaromáticos". El anillo aromático se puede sustituir en una o más posiciones de anillo con dichos sustituyentes como se describió
15 anteriormente, por ejemplo, halógeno, azida, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, sulfonamido, cetona, aldehído, éster, heterociclilo, unidades estructurales aromáticas o heteroaromáticas, $-CF_3$, $-CN$, o similares. El término "arilo" también incluye sistemas de anillo policíclicos que tienen dos o más anillos cíclicos en los cuales dos o más carbonos son comunes a dos anillos unidos (los anillos son "anillos fusionados") en los que por lo menos uno de los
20 anillos es aromático, por ejemplo, los otros anillos cíclicos pueden ser cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclicos.

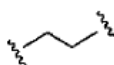
El término "ácido Brønsted" se refiere a cualquier sustancia que puede actuar como un donador de ión de hidrógeno (protón).

El término "carboxilo" incluye dichas unidades estructurales como se puede representar por las fórmulas generales:

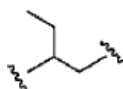


en las que X50 es un enlace o representa un oxígeno o un azufre, y cada uno de R55 y R56 representan independientemente un hidrógeno, un alquilo, un alquenilo, $-(CH_2)_m-$ R61 o una sal farmacéuticamente aceptable, donde m y R61 se definieron anteriormente

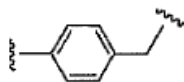
30 El término "diradical" se refiere a cualquiera de una serie de grupos divalentes de grupos alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, y heteroaralquilo. Por ejemplo,



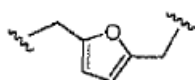
es un diradical alquilo;



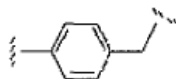
también es un diradical alquilo;



40 es un diradical aralquilo; y



es un (alquil)heteroaralquilo. Ejemplos típicos incluyen alquilenos de la estructura general $(CH_2)_x$ donde X es 1-6, y corresponde a ligadores alquenileno y alquinileno que tienen 2 a 6 átomos de carbono y uno o más enlaces dobles o triples; grupos cicloalquilenos que tienen 3 a 8 miembros en el anillo; y grupos aralquilo en los que una valencia abierta está sobre el anillo arilo y una está sobre la posición alquilo tal como



y sus isómeros.

5 Una "cantidad efectiva" se refiere a una cantidad del compuesto que, cuando se administra como parte de un régimen de dosificación deseado lleva aproximadamente un efecto deseado, por ejemplo, un cambio en el índice de proliferación celular y/o índice de supervivencia de una célula de acuerdo con estándares clínicamente aceptables para el trastorno que se va a tratar.

El término "haloalquilo", como se utiliza aquí, se refiere a un grupo alquilo donde se han reemplazado en cualquier parte desde 1 hasta todos los hidrógenos con un haluro. Un "perhaloalquilo" es donde se han reemplazado todos de los hidrógenos con un haluro.

10 El término "heteroátomo" como se utiliza aquí significa un átomo de cualquier elemento diferente a carbono o hidrógeno. Ejemplos de heteroátomos incluyen boro, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y selenio.

15 Los términos "heterociclilo" o "grupo heterocíclico" se refieren a estructuras de anillo de 3 a 10 miembros, en algunos ejemplos de anillos de 3 a 7 miembros, cuyas estructuras de anillo incluyen uno a cuatro heteroátomos. Los heterociclos también pueden ser policiclos. Los grupos heterociclilo incluyen, por ejemplo, tiofeno, tiantreno, furano, pirano, isobenzofurano, cromeno, xanteno, fenoxatina, pirrol, imidazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, indolizina, isoindol, indol, indazol, purina, quinolizina, isoquinolina, quinolina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, carbazol, carbolina, fenantridina, acridina, pirimidina, fenantrolina, fenazina, fenarsazina, fenotiazina, furazan, fenoxazina, pirrolidina, oxolano, tiolano, oxazol, piperidina, piperazina, morfolina, lactonas, lactamas tales como azetidionas y pirrolidinonas, sultanas y sultonas. El anillo heterocíclico se puede sustituir en una o 20 más posiciones con dichos sustituyentes como se describió anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una unidad estructural aromática o heteroaromática, -CF₃, y -CN.

25 El término "aislado" en relación con un compuesto subyacente de la presente invención significa que el compuesto no está en una célula u organismo y el compuesto está separado de algunos o todos los componentes que normalmente lo acompañan en la naturaleza.

El término "ácido Lewis" se refiere a cualquier sustancia que puede actuar como un aceptor de par de electrones.

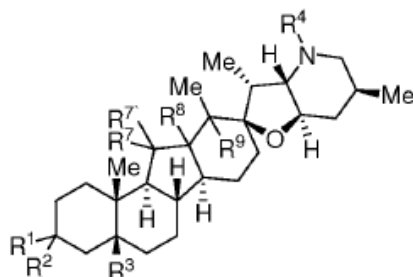
30 A menos que el número de carbonos se especifique de otra manera, "alquilo inferior" como se utiliza aquí significa un grupo alquilo, como se definió anteriormente, pero que tiene de uno a diez carbonos, en algunas realizaciones de uno a seis átomos de carbono en su estructura principal. Del mismo modo, "alquenilo inferior" y "alquinilo inferior" tienen longitudes de cadena similares. Ciertos grupos alquilo son alquilos inferiores. En algunas realizaciones, un sustituyente designado aquí como alquilo es un alquilo inferior.

Como se utiliza aquí, el término "nitro" significa -NO₂; el término "halógeno" designa -F, -Cl, -Br o -I; el término "sulfhidrilo" significa -SH; el término "hidroxilo" significa -OH; y el término "sulfonilo" significa -SO₂-.

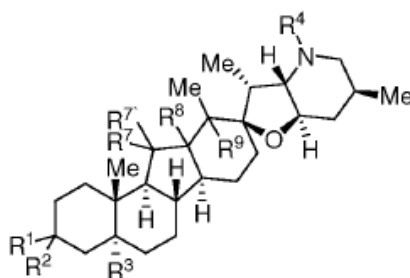
35 El término "oxo" se refiere a un oxígeno de carbonilo (=O).

40 Los términos "policiclilo" o "grupo policíclico" se refiere a dos o más anillos (por ejemplo, cicloalquilos, cicloalquenilos, cicloalquinilos, arilos y/o heterociclicos) en los cuales dos o más carbonos son comunes a dos anillos unidos, por ejemplo, los anillos son "anillos fusionados". Los anillos que se unen a través de átomos no adyacentes se llaman anillos "puenteados". Cada uno de los anillos del policiclo se pueden sustituir con dichos sustituyentes como se describió anteriormente, como por ejemplo, halógeno, alquilo, aralquilo, alquenilo, alquinilo, cicloalquilo, hidroxilo, amino, nitro, sulfhidrilo, imino, amido, fosfonato, fosfinato, carbonilo, carboxilo, sililo, éter, alquiltio, sulfonilo, cetona, aldehído, éster, un heterociclilo, una unidad estructural aromática o heteroaromática, -CF₃ y -CN.

45 El término "epiméricamente puro" en relación con un compuesto subyacente de la presente invención significa que el compuesto está sustancialmente libre de estereoisómeros del compuesto en el que la configuración del centro estereogénico al que R³ se une es invertido. Por ejemplo un compuesto epiméricamente puro representado por la siguiente fórmula:



en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se define adelante, están sustancialmente libres de los compuestos representados por la siguiente fórmula

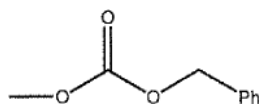


5

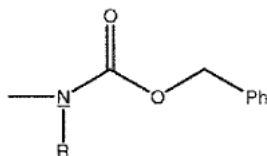
en la que R¹, R², R³, R⁴, R⁷, R⁸ y R⁹ son como se definen adelante. Los compuestos epiméricamente puros contienen menos de aproximadamente 20% en masa, menos de aproximadamente 15% en masa, menos de aproximadamente 10% en masa, menos de aproximadamente 5% en masa, o menos de aproximadamente 3% en masa de compuestos estereoisoméricos en los que la configuración del centro estereogénico al que R³ se une es invertido con relación al compuesto.

La frase "grupo protector" como se utiliza aquí significa sustituyentes temporales que protegen un grupo funcional potencialmente reactivos de transformaciones químicas no deseadas. Ejemplos de dichos grupos protectores incluyen ésteres de ácidos carboxílicos, éteres silícicos de alcoholes, y acetales y cetales de aldehídos y cetonas, respectivamente. Se ha revisado el campo del grupo protector químico (Greene, T. W.; Wuts, P.G.M., Protective Groups in Organic Synthesis, 2nd ed.; Wiley: New York, 1991). En algunos casos, el grupo funcional es protegido y el grupo protector juntos se mencionan como una unidad estructural. Por ejemplo, el fragmento mostrado adelante algunas veces se menciona como un carbonato de bencilo; es decir el O protegido (subrayado) constituye parte del carbonato.

20



De forma similar, el fragmento mostrado adelante, en el cual el N protegido constituye la parte de carbamato, se menciona como un carbamato de bencilo.



El término "azúcar" como se utiliza aquí se refiere a un monosacárido, disacárido o oligosacárido natural o no natural que comprende uno o más anillos de piranosa o furanosa. El azúcar se puede unir covalentemente al alcaloide de esteroide de la presente invención a través de un enlace de éter o a través de un enlace de alquilo. En ciertas realizaciones la unidad estructural de sacárido se puede unir covalentemente a un alcaloide de esteroide de la presente invención a un centro anomérico de un anillo de sacárido. Los azúcares pueden incluir, pero no se limitan a ribosa, arabinosa, xilosa, lixosa, alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, glucosa y trehalosa.

El término "sulfonamido" o "sulfonamida" como se utiliza aquí incluye una unidad estructural que tiene cualquiera de las siguientes fórmulas:



en las que R50 es como se definió anteriormente.

5 Los términos “triflilo”, “tosilo”, “mesilo” y “nonaflilo” se refieren a grupos trifluorometanosulfonilo, p-toluensulfonilo, metanosulfonilo y nonafluorobutanossulfonilo, respectivamente. Los términos “triflato”, “tosilato”, “mesilato” y “nonaflato” para grupos funcionales de éster de trifluorometanosulfonato, éster de p-toluenosulfonato, éster de metanosulfonato y éster de nonafluorobutanossulfonato y moléculas que contienen los grupos, respectivamente.

El término “tioxo” se refiere a un azufre de carbonilo (=S).

10 Se entenderá que “sustitución” o “sustituido con” incluye la condición implícita siempre que dicha sustitución esté de acuerdo con la valencia permitida del átomo sustituido y el sustituyente, y que la sustitución resulte en un compuesto estable, por ejemplo, el cual no experimenta espontáneamente la transformación tal como por redistribución, ciclización, eliminación, etc.

15 Ciertos compuestos pueden existir en formas geométricas o estereoisoméricas particulares. Se divulgan isómeros cis y trans, enantiómeros R y S, diastereómeros, (D)-isómeros, (L)-isómeros, las mezclas racémicas de los mismos, y otras mezclas de los mismos. Se pueden presentar átomos de carbono asimétricos adicionales en un sustituyente tal como un grupo alquilo.

20 Como se estableció anteriormente, ciertas realizaciones de los presentes compuestos pueden contener un grupo funcional básico, tal como amino o alquilamino, y de esta manera, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con ácidos farmacéuticamente aceptables. El término “sales farmacéuticamente aceptables” en este respecto, se refiere a sales de adición de ácido inorgánico y orgánico relativamente no tóxicas de los compuestos. Estas sales se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o al hacer reaccionar separadamente un compuesto purificado en su forma de base libre con un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislar la sal de esta manera formada durante la purificación posterior. Las sales representativas incluyen sales de bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, 25 estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato y similares. (Véase, por ejemplo, Berge, et al. “Pharmaceutical Salts”, J. Pharm. Sci. (1977) 66:1-19).

30 Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos que subyacen a la presente invención incluyen las sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternarias de los compuestos, por ejemplo, de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico; y las sales preparadas de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, palmítico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico e isotiónico.

35 En otros casos, los compuestos que subyacen a la presente invención pueden contener uno o más grupos funcionales de ácidos y, de esta manera, son capaces de formar sales farmacéuticamente aceptables con bases farmacéuticamente aceptables. El término “sales farmacéuticamente aceptables” en estos ejemplos se refiere a las sales de adición de base inorgánicas y orgánicas relativamente no tóxicas de los compuestos. Estas sales de igual manera se pueden preparar *in situ* en el vehículo de administración o el proceso de fabricación de la forma de dosificación, o al hacer reaccionar separadamente el compuesto purificado en su forma de ácido libre con una base adecuada, tal como el hidróxido, 40 carbonato o bicarbonato de un catión de metal farmacéuticamente aceptable, con amoniaco, o con una amina primaria, secundaria o terciaria orgánica farmacéuticamente aceptable. Las sales alcalinas o alcalinotérricas representativas incluyen sales de litio, sodio, potasio, calcio, magnesio y aluminio. Las aminas orgánicas representativas útiles para la formación de sales de adición de base incluyen etilamina, dietilamina, etilendiamina, etanolamina, dietanolamina y 45 piperazina. (Véase, por ejemplo, Berge, et al., supra).

Síntesis de Compuestos Alcaloides de esteroides

50 Los derivados alcaloides de esteroides expandidos del anillo descritos anteriormente se pueden preparar directamente de alcaloides de esteroides de origen natural o análogos sintéticos de los mismos. En ciertos ejemplos, los materiales de partida de alcaloides de esteroides pueden ser ciclopamina o jervina. Estos alcaloides de esteroides se pueden adquirir comercialmente o extraer de *Veratrum Californicum*. Brevemente, el proceso comprende las etapas de ciclopropanar derivados alcaloides de esteroides de partida adecuados seguidos por la redistribución de expansión del

anillo de los derivados de ciclopropilo. En algunos ejemplos, puede ser deseable proteger adecuadamente o de otra manera transformar las funcionalidades reactivas presentes sobre la molécula antes de ciclopropanación. Por ejemplo, un alcohol presente en R¹ y un nitrógeno secundario presente en el anillo de furano-piperidina fusionado puede ser protegido antes de ciclopropanación. En ciertas realizaciones, se pueden preferir los grupos protectores que se agregan eficientemente y se eliminan del alcaloide, produciendo intermediarios en el proceso sintético con propiedades de manejo mejoradas y los cuales se permiten la purificación eficiente de los intermediarios sintéticos formados.

Ejemplos de grupos protectores de oxígeno incluyen, pero no se limitan a formiato, acetato, cloroacetato; dicloroacetato, tricloroacetato, pivaloato, benzoatos, carbonato de alquilo, carbonato de alqueno, carbonatos de arilo, carbonato de aralquilo (por ejemplo, carbonato de bencilo), carbonato de 2,2,2-tricloroetilo, éter alcoximetílico, éter aralcoximetílico, éter alquilmetílico, éter aralquiltioico, éter ariltioico, éter arilquilsilílico, éter alquilarilsilílico, éter bencilico, éter arilmetílico y éter alílico.

Ejemplos de grupos protectores de nitrógeno incluyen, pero no se limitan formilo, cloroacetilo, tricloroacetilo, trifluoroacetilo, fenil acetilo, benzoilos, benzamidas, carbamatos de alquilo, carbamatos de aralquilo (por ejemplo, carbamatos de bencilo), carbamatos de arilo, alilo, aralquilo, alcoximetilo, aralcoximetilo, N-2-cianoetilo, diarilfosfinamidas, dialquilfosfinamidatos, diarilfosfinamidatos y trialquilsililo.

Los grupos protectores adicionales que se pueden utilizar se describen Green, T. W.; Wuts, P. G., *Protective Groups in Organic Synthesis*, 3rd Edition, John Wiley & Sons, Inc. 1999.

Se puede utilizar una variedad de agentes de ciclopropanación para ciclopropanar el alcaloide de esteroide los complejos de 1,1-haloalquilmetal y especies reactivas referidas como carbenoides, se utilizan comúnmente para ciclopropanar olefinas. Estos reactivos se hacen normalmente, utilizando un diyodoalcano o diazoalcano y un metal o especies organometálicas tales como Et₂Zn, iBu₃Al, samario, cobre, rodio o paladio. En ciertas realizaciones, Et₂Zn y diyodometano se utilizan para generar las especies 1,1-haloalquilmetal.

La reactividad y el fácil manejo de los complejos 1,1-haloalquilzinc se pueden modificar por la adición de ciertos reactivos, tales como ácidos. Se considera que la adición de un ácido a las especies 1,1-haloalquilzinc generan una sal mezclada de alquilzinc. En los ejemplos descritos adelante un ácido biarilfosfórico se combina con diyodometano y dietilzinc para generar un agente de ciclopropanación de fosfato de zinc de haloalquilo putativo. Una variedad de ácidos fosfóricos se pueden utilizar para generar el fosfato de haloalquilzinc putativo.

También se pueden utilizar otros métodos de ciclopropanación conocidos tales como aquellos que utilizan iluros de azufre para reaccionar con un conjugado de olefina a un carbonilo para agregar un grupo CH₂ o CH-alquilo o CH-arilo, y la descomposición catalizada de metal de compuestos de diazoalquilo y α-diazo-carbonilo, tales como diazometano y diazoacetato de etilo: estos métodos fácilmente proporcionan ciclopropanos que tienen sustituyentes alquilo, arilo, alcoxycarbonilo (-COOR) o acilo. Los agentes de ciclopropanación adicionales se describen en Masalov, et al., *Organic Letters* (2004) 6:2365-2368 and Hansen, et al., *Chem. Comm.* (2006) 4838-4840.

El anillo de ciclopropilo puede ser sustituido o no sustituido. En casos donde el anillo de ciclopropilo es sustituido, los grupos unidos al metileno del ciclopropano serán instalados dentro del anillo D después de la redistribución y expansión del anillo.

Las reacciones de ciclopropanación se pueden conducir en un solvente aprótico. Los solventes adecuados incluyen éteres, tales como éter dietílico, 1,2-dimetoxietano, diglima, éter t-butil metílico, y tetrahidrofurano; solventes halogenados, tales como cloroformo, diclorometano, dicloroetano; solventes de hidrocarburos alifáticos o aromáticos, tales como benceno, xileno, tolueno, hexano y pentano; ésteres y cetonas, tales como acetato de etilo, acetona y 2-butanona; solventes apróticos polares, tales como acetonitrilo, sulfóxido de dimetilo y dimetilformamida; o combinaciones de dos o más solventes. En ciertas realizaciones, el diclorometano es el solvente utilizado para la ciclopropanación cuando se utiliza un dialquil zinc y diyodometano.

En los ejemplos descritos adelante, se prepara una solución que contiene el agente de ciclopropanación al agregar primero una solución de un ácido fosfórico a una solución de dietilzinc, seguido por la adición de diyodometano a la solución de reacción. El sustrato de ciclopropanación luego se agrega a esta solución. Alternativamente, el agente de ciclopropanación se puede preparar en la presencia del sustrato de ciclopropanación al cambiar el orden de adición de los reactivos. En ciertas realizaciones, la reacción de ciclopropanación se conduce al agregar primero el ácido fosfórico a una solución de dialquilzinc, seguido por la adición del sustrato de ciclopropanación, y finalmente se agrega el dihaloalcano. Utilizando este método se genera el agente de ciclopropanación bajo condiciones controladas e inmediatamente reacciona con el sustrato de ciclopropanación.

Siguiendo la síntesis del núcleo alcaloide de esteroide ciclopropanado, el compuesto se puede derivar utilizando una variedad de reacciones de funcionalización conocidas en la técnica. Ejemplos representativos incluyen reacciones de acoplamiento de paladio a alquenalhaluros o aril haluros, oxidaciones, reducciones, reacciones con nucleófilos,

reacciones con electrófilos, reacciones pericíclicas, reacciones radicales, instalación de grupos protectores e eliminación de grupos protectores.

5 En la presencia de ácidos Lewis o Brønsted los análogos de ciclopropilo experimentan una redistribución y expansión de anillo para proporcionar análogos alcaloides de esteroides en los cuales se ha expandido el anillo D mediante un carbono.

10 La ciclopropanación y la expansión de anillo pueden tomar lugar en un proceso de recipiente de reacción de una etapa o en un proceso de recipiente de reacción de dos etapas. Cuando la ciclopropanación y la expansión de anillo se conducen en el mismo recipiente de reacción el ácido utilizado para iniciar la redistribución de expansión del anillo se agrega después de la terminación de la reacción de ciclopropanación. Bajo ciertas condiciones, las sales de zinc que se generan en el curso de la ciclopropanación del alcaloide de esteroide pueden por si mismas actuar como ácidos Lewis para catalizador la redistribución de expansión del anillo. La reactividad de las sales de zinc generadas después de la ciclopropanación se puede modificar por la adición de ácidos para generas más ácidos Lewis activos.

15 Como se describe adelante en la sección de ejemplos, el ácido metanosulfónico se agrega al recipiente de reacción de ciclopropanación después de la terminación de la ciclopropanación. Ejemplos adicionales de ácidos adecuados incluyen, pero no se limitan a sales de zinc, compuestos de boro, sales de magnesio, sales de titanio, sales de indio, sales de aluminio, sales de estaño, sales de lantano, ácido trifluorometanosulfónico, ácidos diariloxifosfóricos, ácido acético y HCl. En ciertas realizaciones de la invención el ácido utilizado es una sal de zinc o BF_3 .

20 Estos análogos expandidos del anillo adicionalmente se pueden funcionalizar utilizando una variedad de reacciones de funcionalización conocidas en la técnica. Ejemplos representativos incluyen reacciones de acoplamiento de paladio a alquenihaluros o haluros de arilo, oxidaciones, reducciones, reacciones con nucleófilos, reacciones con electrófilos, reacciones pericíclicas, reacciones de radicales, instalación de grupos protectores y eliminación de grupos protectores.

Composiciones Farmacéuticas

25 Los compuestos divulgados aquí se pueden formular en una composición adecuada para administración, utilizando uno o más portadores farmacéuticamente aceptables (aditivos) y/o diluyentes. Las composiciones farmacéuticas se pueden formular especialmente para administración en forma sólida o líquida, que incluyen aquellas adaptadas para lo siguiente: (1) administración oral, por ejemplo, inmersiones (soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas), comprimidos, por ejemplo, aquellas dirigidas a absorción bucal, sublingual y sistémica, cápsulas, bolos, polvos, gránulos, pastas para aplicación a la lengua; (2) administración parenteral, por ejemplo, mediante inyección subcutánea, intramuscular, intravenosa o epidural como, por ejemplo, una solución o suspensión estéril, o formulación de liberación sostenida; (3) aplicación tópica, por ejemplo, como una crema, ungüento, o un parche o pulverización de liberación controlada aplicada a la piel; (4) por vía intravaginal o por vía intrarrectal, por ejemplo, como un pesario, crema o espuma; (5) por vía sublingual; (6) por vía ocular; (7) por vía transdérmica; (8) por vía pulmonar o (9) por vía nasal.

35 Ejemplos de portadores acuosos y no acuosos adecuados que se pueden emplear en las composiciones farmacéuticas incluyen agua, etanol, polioles (tales como glicerol, propilenglicol y polietilenglicol), y mezclas adecuados de los mismos, aceites vegetales, tales como aceite de oliva, y ésteres orgánicos inyectables, tales como oleato de etilo. La fluidez propia se puede mantener, por ejemplo, por el uso de materiales de recubrimiento, tales como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones, y por el uso de surfactantes.

40 Estas composiciones también pueden contener adyuvantes tales como conservantes, agentes de humectación, agentes de emulsificación, agentes de dispersión, lubricantes y/o antioxidantes. La prevención de la acción de microorganismos en los compuestos divulgados aquí se puede medir por la inclusión de varios agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabeno, clorobutanol y ácido sórbico de fenol. También puede ser deseable incluir agentes isotónicos, tales como azúcares y cloruro de sodio, en las composiciones. Adicionalmente, la absorción prolongada de la forma farmacéutica inyectable puede llevar a inclusión de agentes que retardan la absorción tales como monoestearato de aluminio y gelatina.

45 Los métodos para preparar estas formulaciones o composiciones incluyen la etapa de llevar en asociación un compuesto con el portador y, opcionalmente, uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan al llevar uniformemente e íntimamente en asociación un compuesto con portadores líquidos, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego, si es necesario, formar el producto.

50 Cuando los compuestos divulgados aquí se administran como productos farmacéuticos, a humanos y animales, se pueden dar per se o como una composición farmacéutica que contiene, por ejemplo, aproximadamente 0.1 a 99%, o aproximadamente 10 a 50%, o aproximadamente 10 a 40%, o aproximadamente 10 a 30%, o aproximadamente 10 a 20%, o aproximadamente 10 a 15% de ingrediente activo en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

Los niveles de dosificación actuales de los ingredientes activos en las composiciones farmacéuticas se pueden variar para obtener una cantidad del ingrediente activo que es efectiva para lograr la respuesta terapéutica deseada para un paciente particular, composición, y modo de administración, sin que sea tóxica al paciente.

5 El nivel de dosificación seleccionado dependerá de una variedad de factores que incluyen la actividad del compuesto particular empleado, o el éster, sal o amida del mismo, la ruta de administración, el tiempo de administración, el índice de excreción o metabolismo del compuesto particular que se va a emplear, el índice y grado de absorción, la duración del tratamiento, otros fármacos, compuestos y/o materiales utilizando en combinación con el compuesto particular empleado, edad, sexo, peso, condición, salud general, antecedentes médicos del paciente que se va a tratar, y factores similares bien conocidos en las técnicas médicas.

10 En general, una dosis diaria adecuada de un compuesto divulgado en la presente será aquella cantidad del compuesto que es la dosis efectiva más baja para producir un efecto terapéutico. Dicha dosis efectiva generalmente dependerá de los factores descritos anteriormente. En general, las dosis orales, intravenosas y subcutáneas de los compuestos para un paciente, cuando se utilizan para los efectos indicados, variarán de aproximadamente 0.0001 a aproximadamente 200 mg, o aproximadamente 0.001 a aproximadamente 100 mg, o aproximadamente 0.01 a aproximadamente 100 mg, 15 o aproximadamente 0.1 a aproximadamente 100 mg por, o aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg por kilogramo de peso corporal por día.

20 Los compuestos se pueden administrar diariamente, cada día alterno, tres veces a la semana, dos veces a la semana, semanalmente o quincenalmente. El programa de dosificación puede incluir un "día de descanso de fármaco", es decir, el fármaco se puede administrar durante dos semanas si, una semana no, o tres semanas si, una semana no, o cuatro semanas si, una semana no, etc., o continuamente, sin un día de descanso de fármaco. Los compuestos se pueden administrar por vía oral, por vía intravenosa, por vía intraperitoneal, por vía tópica, por vía transdérmica, por vía intramuscular, por vía subcutánea, por vía intranasal, por vía sublingual, o por cualquier otra ruta.

El sujeto que recibe este tratamiento es cualquier animal en necesidad, que incluye primates, en particular humanos, y otros mamíferos tales como equinos, ganado vacuno, cerdos y ovejas; y aves de corral y mascotas en general.

25 Métodos de Tratamiento

La señalización Hedgehog es esencial en muchas etapas de desarrollo, especialmente en la formación de simetría de izquierda a derecha. La pérdida o reducción de la señalización Hedgehog conduce a múltiples déficit y malformaciones del desarrollo, uno de los más notables es cicloplía.

30 Se ha mostrado que muchos tumores y condiciones proliferativas dependen de la ruta Hedgehog. El crecimiento de dichas células y supervivencia se puede afectar por el tratamiento con los compuestos divulgados aquí. Actualmente, se ha reportado que la activación de mutaciones de ruta Hedgehog ocurre en el carcinoma de célula basal esporádico (Xie, et al., Nature (1998) 391: 90-92) y tumores neuroectodérmicos primitivos del sistema nervioso central (Reifenberger, et al., Cancer Res (1998) 58:1798-1803). La activación incontrolada de la ruta Hedgehog también se ha mostrado en numerosos tipos de cáncer tales como cánceres del tracto GI que incluyen cáncer pancreático, esofágico, gástrico (Berman, et al., Nature (2003) 425:846-851, Thayer, et al., Nature (2003) 425:851- 856) cáncer de pulmón (Watkins, et al., Nature (2003) 422:313-317, cáncer de próstata (Karhadkar, et al., Nature (2004) 431:707-712, Sheng, et al., Molecular Cancer (2004) 3: 29-42, Fan, et al., Endocrinology (2004) 145:3961-3970), cáncer de seno (Kubo et al., Cancer Research (2004) 64 : 6071-6074, Lewis et al., Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia (2004) 2: 165-181) y cáncer hepatocelular (Sicklick et al., congreso ASCO (2005), Mohini, et al., congreso AACR (2005)).

40 Por ejemplo, la inhibición de molécula pequeña de la ruta Hedgehog se ha mostrado para inhibir el crecimiento de carcinoma de célula basal (Williams, et al., PNAS (2003) 100: 4616-4621), meduloblastoma (Berman, et al., Science (2002) 297: 1559-1561), cáncer pancreático (Berman, et al., Nature (2003) 425:846- 851), cánceres gastrointestinales (Berman, et al., Nature (2003) 425: 846-851, solicitud de PCT publicada WO 05/013800), cáncer esofágico (Berman, et al., Nature (2003) 425:846-851), cáncer de pulmón (Watkins, et al., Nature (2003) 422:313-317) y cáncer de próstata (Karhadkar, et al., Nature (2004) 431:707-712).

Adicionalmente, se ha mostrado que muchos tipos de cánceres tienen activación incontrolada de la ruta Hedgehog, por ejemplo, cáncer de seno (Kubo, et al., Cancer Research (2004) 64:6071-6074), cáncer hepatocelular (Patil, et al., 96 congreso AACR Anual, resumen #2942 (2005); Sicklick, et al., asamblea anual ASCO; resumen #9610 (2005)), malignidades hematológicas (Watkins y Matsui, resultados no publicados), carcinoma basa1 (Bale & Yu, Human Molec. Genet. (2001) 10:757-762, Xie, et al., Nature (1998) 391:90-92), meduloblastoma (Pietsch, et al., Cancer Res. (1997) 57: 2085-2088) y cáncer gástrico (Ma, et al., Carcinogenesis, Mayo 19 del 2005 (Epub). (2005)). Adicionalmente, los investigadores han encontrado que la inhibición de molécula pequeña de la ruta Hedgehog ha mostrado que aminora los síntomas deoriasis (Tas, et al., Dermatology (2004) 209:126- 131). Como se muestra en los Ejemplos, los compuestos divulgados aquí han mostrado que modulan la ruta Hedgehog, y se ha mostrado que los compuestos seleccionados 55 inhiben el crecimiento tumoral. Por lo tanto se considera que estos compuestos pueden ser útiles para tratar una

variedad de trastornos hiperproliferativos, tales como diversos cánceres.

Los trastornos proliferativos que se pueden tratar utilizando los métodos divulgados en la presente incluyen: cáncer de pulmón (que incluyen cáncer de pulmón de célula pequeña y cáncer de pulmón de célula no pequeña), otros cánceres del sistema pulmonar, meduloblastoma y otros cánceres de cerebro, cáncer pancreático, carcinoma de célula basal, 5 cáncer de mama, cáncer de próstata y otros cánceres genitourinarios, tumor estromal gastrointestinal (GIST) y otros cánceres del tracto gastrointestinal, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de ovario, cánceres del sistema hematopoyético (que incluye mieloma múltiple, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia mielocítica crónica, leucemia linfocítica crónica, linfoma de Hodgkin, y linfoma de no Hodgkin, y síndrome mielodisplásico), policitemia Vera, macroglobulinemia de Waldenstrom, enfermedad de cadena pesada, sarcoma de 10 tejido blando, tales como fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, linfangiosarcoma, linfangioendoteliosarcoma, sinovioma, mesotelioma, tumor de Ewing, leiomiomasarcoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de célula epidermoide, carcinoma de célula basal, melanoma y otros cánceres de piel, adenocarcinoma, carcinoma de glándula sudorípara, carcinoma de glándula sebácea, carcinoma papilar, adenocarcinomas papilares, estadenocarcinoma, carcinoma medular, carcinoma broncogénico, carcinoma de célula renal, hepatoma, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de 15 Wilms, cáncer cervical, cáncer uterino, cáncer de testículos, carcinoma de vejiga y otros cánceres genitourinarios, carcinoma epitelial, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, hernangioblastoma, neurona acústica, oligodendroglioma, meningioma; neuroblastoma, retinoblastoma, cáncer de endometrio, linfoma folicular, linfoma de célula B de larga difusión, linfoma de células del manto, carcinoma 20 hepatocelular, cáncer de tiroides, cáncer gástrico, cáncer esofágico, cáncer de cabeza y cuello, cánceres de célula pequeña, trombocitemia esencial, metaplasma mieloide agnógena, síndrome hipereosinofílico, mastocitosis sistémica, hipereosinofilia familiar, leucemia eosinofílica crónica, cáncer de tiroides, cánceres neuroendocrinos y tumores carcinoideas.

El sujeto que recibe este tratamiento es cualquier animal en necesidad, que incluye primates, en particular humanos, y 25 otros mamíferos tales como equinos, ganado vacuno, cerdos y ovejas; y aves de corral y mascotas en general.

Los inhibidores Hedgehog divulgados aquí se pueden combinar con otros tratamientos de cáncer. Por ejemplo, se pueden combinar con tratamientos quirúrgicos; radiación; bioterapéuticos (tales como interferonas, citoquinas - por ejemplo, Interferón α , Interferón γ y factor de necrosis tumoral, factores de crecimiento hematopoyéticos, seroterapia monoclonal, vacunas e inmunoestimulantes); anticuerpos (por ejemplo, Avastin, Erbitux, Rituxan y Bexxar); terapia 30 endocrina (que incluye hormona de péptido, corticoesteroides, estrógenos, andrógenos e inhibidores de aromatasa); anti-estrógenos (por ejemplo, Tamoxifen, Raloxifeno y Megestrol); agonistas LHRH (por ejemplo, goserelina y acetato de Leuprolida); anti-andrógenos (por ejemplo, flutamida y Bicalutamida); terapia de gen; trasplante de médula ósea; terapias fotodinámicas (por ejemplo, vertoporfirina (BPD-MA), Ftalocianina, fotosensibilizador Pc4, y Demetoxi-hipocretina A (2BA-2-DMHA)); y quimioterapéuticos.

Ejemplos de quimioterapéuticos incluyen gemcitabina, metotrexato, taxol, mercaptopurina, tioguanina, hidroxiurea, 35 citarabina, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, cisplatina, carboplatina, mitomicina, dacarbazina, procarbina, etopósidos, prednisolona, dexametasona, citarabina, campotecinas, bleomicina, doxorubicina, idarubicina, daunorubicina, dactinomicina, plicamicina, mitoxantrona, asparaginasa, vinblastina, vincristina y vinorelbina. Agentes adicionales incluyen mostazas de nitrógeno (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, Trofosfamida, Clorambucilo, Estramustina y Melfalan), nitrosoureas (por ejemplo, carmustina (BCNU) y Lomustina (CCNU)), alquilsulfonatos (por ejemplo, busulfan y Treosulfan, triazenos (por ejemplo, daxarbazina y Temozolomida), compuestos que contienen platino (por ejemplo 40 Cisplatina, Carboplatina y oxaliplatina, alcaloides de vinca (por ejemplo, vincristina, Vinblastina, Vindesina y Vinorelbina), taxoide (por ejemplo, paclitaxel y docetaxol), epipodofilinas (por ejemplo, etopósido, Tenipósido, Topotecan, 9-Aminocaptotecina, Camptotecin, Crisnatol, Mitomicina C y Mitomicina C), anti-metabolitos, inhibidores DHFR (por ejemplo, metotrexato y Trimetrexato), inhibidores de deshidrogenasa IMP (por ejemplo, ácido micofenólico, tiazofurina, Ribavirina y EICAR), inhibidores de reductasa ribonucleótido (por ejemplo, hidroxiurea y Deferoxamina), análogos de uracilo (por ejemplo, Fluorouracilo, Floxuridina, Doxifluridina, Ratitrexed y Capecitabina), análogos de 45 citosina (por ejemplo, citarabina (ara C), arabinosida de Citosina y Fludarabina), análogos de purina (por ejemplo I mercaptopurina y Tioguanina), análogos de vitamina D3, (por ejemplo, EB 1089, CB 1093 y KH 1060). inhibidores de isoprenilación (por ejemplo, Lovastatina), neurotoxinas dopaminérgicas (por ejemplo ión de 1-metil-4-fenilpiridinio), inhibidores del ciclo celular (por ejemplo, estauronesporina), actinomicinas (por ejemplo, Actinomicina D y Dactinomicina), bleomicinas (por ejemplo, bleomicina A2, Bleomicina B2 y Peplomicina), antraciclinas (por ejemplo, daunorubicina, Doxorubicina (adriamicina), Idarubicina, Epirubicina, Pirarubicina, Zorubicina y Mitoxantrona), inhibidores MDR (por ejemplo, verapamilo), inhibidores de ATPasa Ca^{+2} (por ejemplo, taspigargina), imatinib, talidomida, lenalidomida, 50 ezlotinib, gefitinib, sorafenib y sunitinib e inhibidores de N proteasoma, que incluyen bortezomib.

Cuando los inhibidores Hedgehog divulgados aquí se administran en combinación con otros tratamientos, dichos como terapéuticos adicionales o con radiación o cirugía, las dosis de cada agente o terapia en la mayoría de los ejemplos serán más bajas que la dosis correspondiente para la terapia de agente individual. También, en general, los inhibidores Hedgehog descritos aquí y el segundo agente terapéutico no tienen que ser administrados en la misma composición

farmacéutica, porque, pueden tener diferentes características física y química, ser administrados mediante diferentes rutas. Por ejemplo, un compuesto se puede administrar por vía oral, mientras que el segundo terapéutico se administra por vía intravenosa. La determinación del modo de administración y la conveniencia de administración, cuando sea posible, en la misma composición farmacéutica, está bien dentro del conocimiento del clínico experto. La administración inicial se puede hacer de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la técnica, y luego, basados en los efectos observados, la dosificación, modos de administración y tiempos de administración se pueden modificar por el clínico experto.

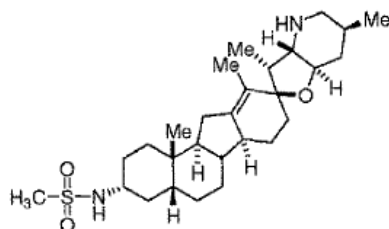
El inhibidor Hedgehog y el segundo agente terapéutico y/o radiación se pueden administrar actualmente (por ejemplo, simultáneamente, esencialmente simultáneamente o dentro del mismo protocolo de tratamiento) o secuencialmente (es decir, uno seguido por el otro, con un rango de tiempo opcional intermedio), dependiendo de la naturaleza de la enfermedad proliferativa, la afección del paciente, y la elección actual del segundo agente terapéutico y/o radiación que se va a administrar.

Si el inhibidor Hedgehog, y el segundo agente terapéutico y/o radiación no se administran simultáneamente o esencialmente simultáneamente, entonces el orden óptimo de administración puede ser diferente durante diferentes condiciones. De esta manera, en ciertas situaciones el inhibidor Hedgehog se puede administrar primero seguido por la administración del segundo agente terapéutico y/o radiación; y en otras situaciones el segundo agente terapéutico y/o radiación se puede administrar primero seguida por la administración de un inhibidor Hedgehog. Esta administración alternativa se puede repetir durante un protocolo de tratamiento individual. La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración de cada agente terapéutico durante un protocolo de tratamiento, está bien dentro del conocimiento del médico experto después de la evaluación de la enfermedad que se va a tratar y la afección del paciente. Por ejemplo, el segundo agente terapéutico y/o radiación se puede administrar primero, especialmente si es un agente citotóxico, y luego el tratamiento continua con la administración de un inhibidor Hedgehog seguido, cuando se determine ventajoso, por la administración del segundo agente terapéutico y/o radiación, y así sucesivamente hasta que se completa el protocolo de tratamiento.

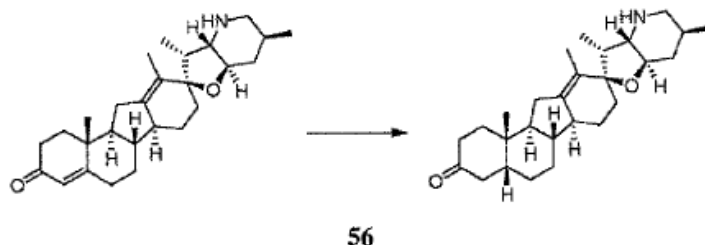
25 Ejemplificación

La invención en general que ahora se describirá, será más fácilmente entendida por referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

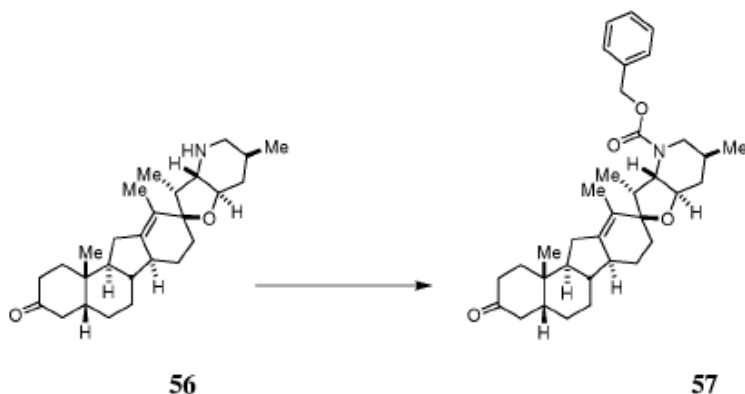


30 Etapa A



Un matraz de fondo redondo se cargó con ciclopamina 4-en-3-ona (3.5 g, 8.5 mmol, 1 equiv.) y piridina (70 mL). El reactor se cargó con Pd/C (10% Pd, 500 mg). La reacción se colocó bajo 1 atmósfera de hidrógeno. Después de 3.5 hrs, el LCMS mostró consumo completo de material de partida. El catalizador se filtró sobre un filtro Acrodisk de 0.2 micras y se lavó con tolueno. El solvente se eliminó mediante eliminación azeotrópica con tolueno (2 x 10 mL). El material deseado 56, 3.5 g ([M+H] = 412.5 m/z) se utilizó como estaba para la siguiente etapa.

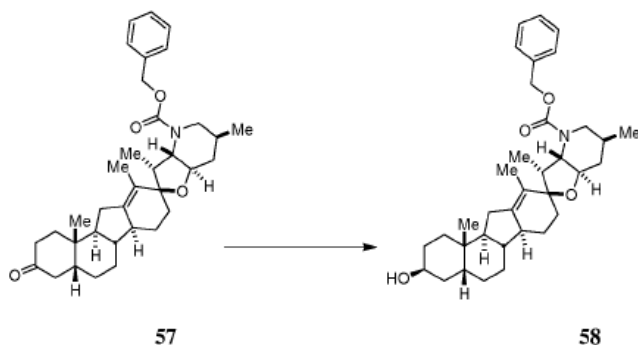
Etapa B



5 Un matraz de fondo redondo se cargó con 56 (1.2 g, 2.8 mmol, 1 equiv.), de CH_2Cl_2 (10 mL) y trietilamina (1.9 mL, 14.2 mmol, 5 equiv.). La solución tratada (0°C) se trató con CBz-Cl (440 μL , 2.8 mmol, 1 equiv.). Después de 1 hr, el LCMS mostró consumo completo de material de partida. La mezcla se diluyó con agua. Las capas se cortaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se concentró hasta secado. El producto se purificó mediante cromatografía de columna (SiO_2 , 40 g) eluyendo con hexano/EtOAc (0 a 20%) para dar 57 (891 mg) ($[\text{M}+\text{Na}] = 468.4 \text{ m/z}$).

Etapa C

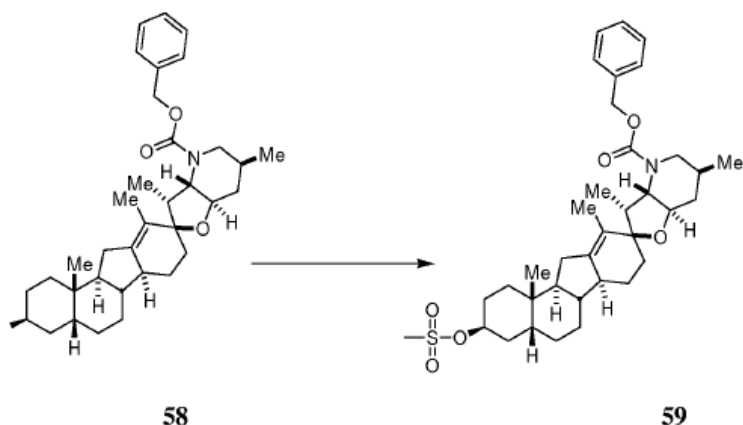
10



15 En un matraz de fondo redondo, la cetona 57 se asotropizó varias veces acoplada con CH_2Cl_2 y se secó bajo vacío durante 1 h. Bajo nitrógeno, la cetona 2 (693 mg, 1.27 mmol, 1 equiv.) se disolvió en THF anhidro (20 mL) y la solución se enfrió a -78°C . Se agregó en forma de gotas una solución de K-selectrida 1 M en THF (1.9 mL, 1.9 mmol, 1.5 equiv.). Después de 1 h, la reacción se completó por TLC. La reacción se detuvo por adición de 2.6 mL de NaOH 5 N seguido por adición lenta de 2.6 mL de 30% en peso de H_2O_2 . Se permitió que la mezcla resultante se agite durante la noche. La mezcla se somete a partición entre agua y EtOAc. La capa acuosa se extrajo de nuevo con EtOAc. La capa orgánica combinada se lava primero con agua (regulada con una pequeña porción de cloruro de amonio) luego con solución salina. La capa orgánica se secó, se filtró, y se concentró a una espuma cruda (840 mg) El material crudo se disolvió en CH_2Cl_2 , se cargó en una columna de SiO_2 (40 g) y se eluyó con hexanos/EtOAc (0 a 50%) para dar 58 (565 mg).

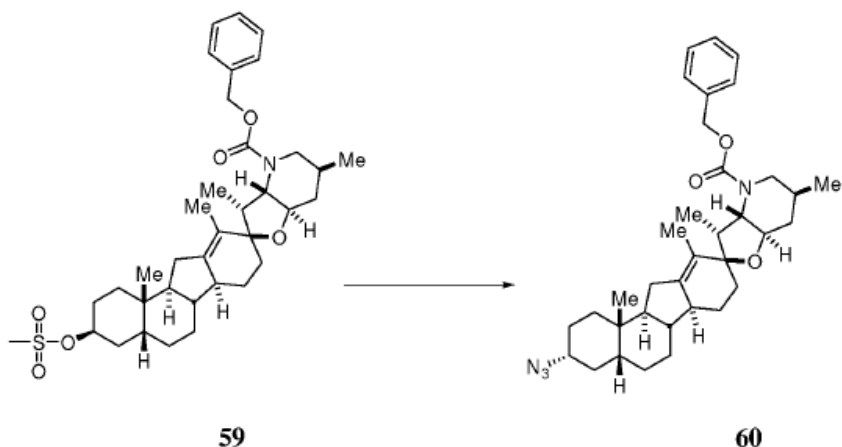
20

Etapa D



5 En un matraz de fondo redondo bajo nitrógeno, el alcohol 58 (530 mg, 0.98 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 5 mL de CH_2Cl_2 anhidro y trietilamina (800 μL , 5.81 mmol, 6 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó en forma de gotas Ms-Cl (112 μL , 1.45 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla se agitó a 0°C durante 30 min. El TLC (hexano: EtOAc, 7:3) mostró ~70% de conversión. 70 μL de trietilamina (70 μL , 0.5 equiv.) y Ms-Cl (10 μL , 0.1 equiv) se cargaron en el recipiente de reacción. Después de 90 min, una solución de bicarbonato saturado se cargó y el residuo se extrajo con CH_2Cl_2 . La capa orgánica se lavó con agua, se secó y se concentró a una espuma blancuzca. El material se disolvió en CH_2Cl_2 y se purificó con SiO_2 (40 g) eluyendo con hexanos/EtOAc (0% a 50%) para dar 59 (430 mg).

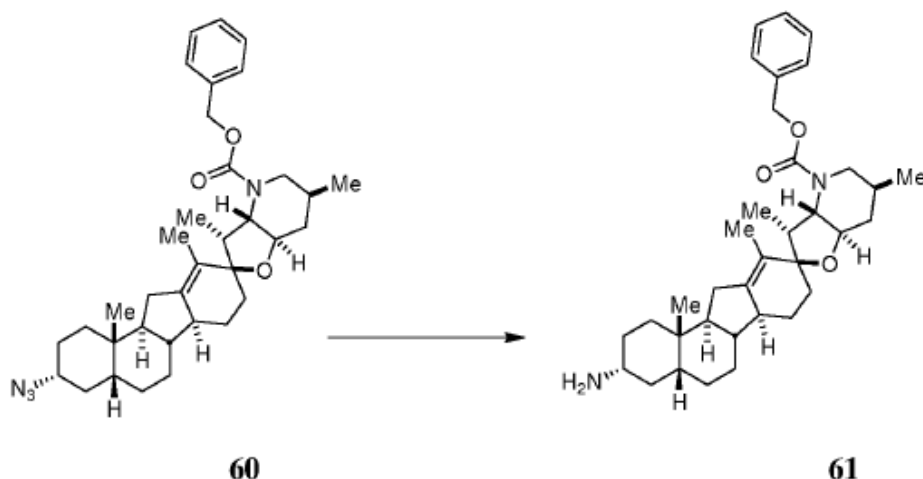
10 Etapa E



15 En un matraz de fondo redondo, el mesilato 59 (420 mg, 0.67 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 2 mL de DMPU. La solución se trató con azida de sodio (218 mg, 3.4 mmol, 5 equiv.) a 60°C durante 5 h. La mezcla se enfrió a 25°C , luego se vertió en agua helada para generar un sólido blanco. El compuesto se extrajo con MTBE (3 veces). Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua (2X), luego solución salina. Las capas orgánicas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron, y se concentraron a una espuma blanca (342 mg). El material deseado 60 se utilizó como estaba para la siguiente etapa.

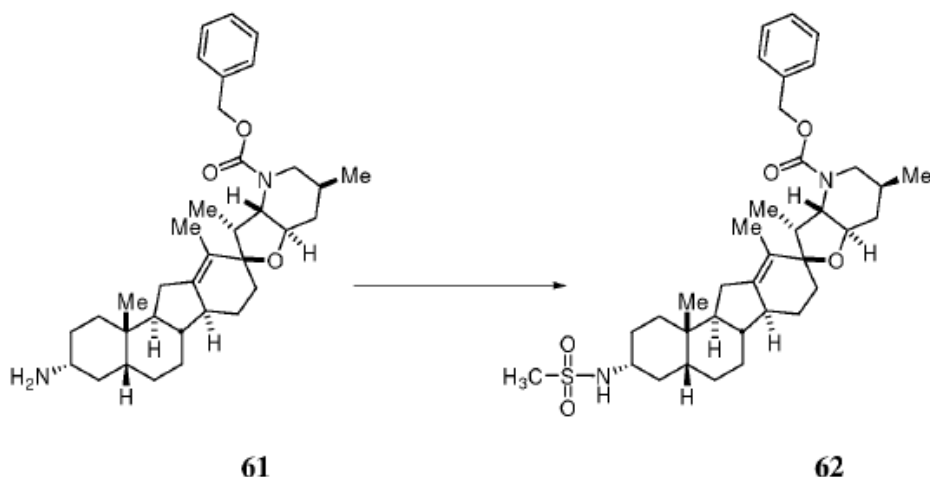
Etapa F

20



5 En un matraz de fondo redondo equipado con un condensador, la azida 60 (336 mg, 0.58 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 7 mL de THF y 140 μ L de agua y se trató con trifetilfosfina (462 mg, 1.76 mmol, 3 equiv.). La mezcla se calentó a 70°C durante la noche. El TLC (hexano/EtOAc, 7:3) confirmó que se completó la reacción. La reacción se concentró hasta secado. El material crudo se disolvió en CH_2Cl_2 , se cargó en 12 g de SiO_2 y se eluyó con $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (0 a 20%) para dar la amina 61 (254 mg).

Etapa G



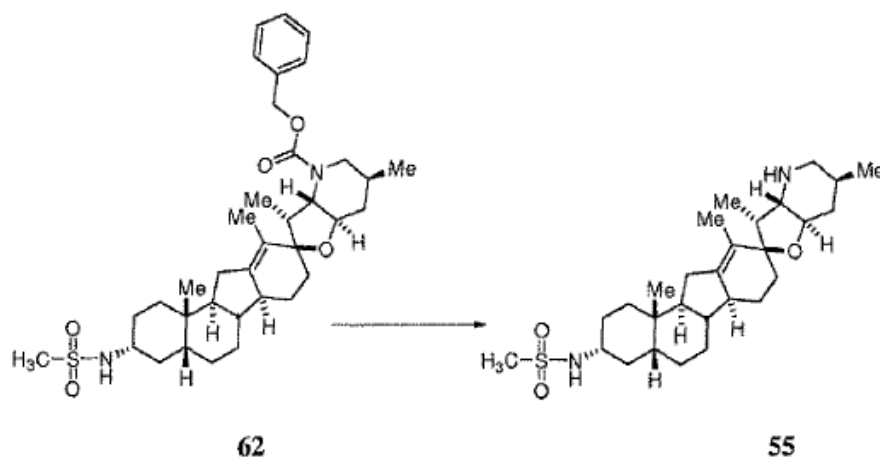
10

15

En un matraz de fondo redondo bajo nitrógeno, la amina 61 (248 mg, 0.45 mmol, 1 equiv.) se disolvió en 7 mL de CH_2Cl_2 anhidro y N,N-diisopropiletilamina (237 μ L, 0.91 mmol, 2 equiv.). La mezcla de reacción se enfrió a 0°C y se agregó en forma de gotas Ms-Cl (70 μ L, 1.45 mmol, 1.5 equiv.). La mezcla se agitó a 0°C durante 2 h. La TLC (hexano/EtOAc, 7:3) mostró una pequeña cantidad de amina. La mezcla se cargó con 10 μ L de Ms-Cl (0.2 equiv.), y se calentó a 25°C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 luego una solución saturada de NaHCO_3 . Las capas se cortaron. La capa acuosa se extrajo con una porción de CH_2Cl_2 . Las capas orgánicas combinadas se lavaron con agua, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron hasta secado. El crudo (326 mg) se agregó a una columna SiO_2 (12 g) y se eluyó con hexanos/EtOAc (0 a 50%) para dar la sulfonamida 62 (256 mg).

Etapa H

20



Un matraz de fondo redondo se cargó con la sulfonamida 62 (250 mg, 0.4 mmol, 1 equiv.) y 50 mg de Pd/C al 10% (húmedo, Aldrich Degussa tipo E101 lote 08331 KC). El material se suspendió en EtOAc (5 mL). El matraz se selló y se purgó tres veces con hidrógeno y se agitó bajo 1 atm de hidrógeno. Después de 3 h se observó algo de conversión, pero permaneció un lote de material de partida. La suspensión se filtró a través de Acrodisc de 0.2 micras, se lavó con 2-propanol. La solución de filtrado se volvió a someter a la condición de reacción al agregar 54 mg de catalizador. La reacción se completó después de 3 h. La suspensión se filtró a través de Acrodisc de 0.2 micras, se lavó con 2-propanol, y el solvente se concentró hasta secado. El material crudo (200 mg) se cargó sobre una columna de SiO₂ (12 g) y el compuesto se eluyó utilizando gradiente CH₂Cl₂/MeOH (0 a 10%) para dar la amina libre. El material se liofilizó a partir de t-BuOH/7% de H₂O para dar 175 mg de 55 como un polvo blanco ([M+H]⁺ = 491.3 m/z).

Ejemplo 2

Inhibición de la ruta Hedgehog en cultivo celular

Se pueden verificar los efectos que exterminan las células de cáncer específicas de la ruta Hedgehog utilizando el siguiente ensayo. Las células C3H10T1/2 se diferencian en osteoblastos cuando se ponen en contacto con el péptido Hedgehog sónico (Shh-N). Luego de diferenciación; estos osteoblastos producen altos niveles de fosfatasa alcalina (AP) los cuales se pueden medir en un ensayo enzimático (Nakamura, et al., BBRC (1997) 237:465). Los compuestos que bloquean la diferenciación de C3H10T1/2 en osteoblastos (un evento dependiente de Shh) por lo tanto se puede identificar por una reducción en la producción AP (van der Horst, et al., Bone (2003) 33:899). Los detalles del ensayo se describen adelante. Los resultados aproximados (EC₅₀ para la inhibición) del ensayo de diferenciación para el Compuesto 55 es "A" (adelante).

Protocolo de Ensayo

Cultivo Celular

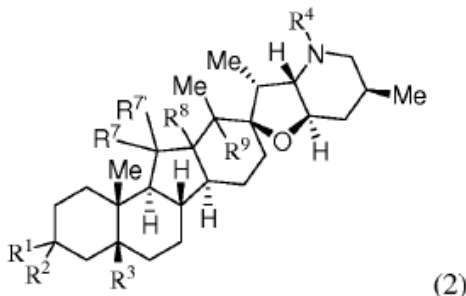
Células C3H10T1/2 de fibroblastos de mesodermo embrionicos de ratón (obtenidos de ATCC) se cultivaron en Medio MEM Basal (Gibco/Invitrogen) suplementado con FBS inactivado con calor al 10% (Hyclone), 50 unidades/ml de penicilina y 50 ug/ml de estreptomina (Gibco/Invitrogen) a 37°C con CO₂ al 5% en atmósfera de aire.

Ensayo de Fosfatasa Alcalina

Células C3H10T1/2 se colocaron en 96 pozos con una densidad de 8x10³ células/pozo. Las células se cultivaron a confluencia (72 hrs). Después del Hedgehog sónico (250 ng/ml), y/o el tratamiento de compuesto, las células se lisaron en 110 µL de solución reguladora con lisis (Tris 50 mM pH 7.4, TritonX100 al 0.1%), las placas se sometieron a sonicación y se giraron los lisados a través de placas PVDF de 0.2 µm (Corning). 40 µL de lisados se ensayaron para actividad AP en solución reguladora alcalina (Sigma) que contiene 1 mg/ml de fosfato de p-Nitrofenilo. Después de incubación durante 30 min a 37°C, las placas se leyeron sobre un lector de placa Envisión a 405 nm. La proteína total se cuantificó con un equipo de ensayo de proteína BCA de Pierce de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La actividad AP se normalizó contra proteína total. Observe que "A" indica que la IC₅₀ es menor que 20 nM, "B" indica que la IC₅₀ es 20-100 nM, "C" indica que la IC₅₀ es >100 nM,

REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para preparación de un medicamento para tratar cáncer en un sujeto en el que el compuesto de la fórmula (2) tiene la estructura:



5

en la que R^1 es H, alquilo, -OR, amino, sulfonamido, sulfamido, $-\text{OC}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{N}(\text{R}^5)\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, o un azúcar;

R^2 es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, nitrilo, o heterocicloalquilo;

o R^1 y R^2 tomados juntos forman $=\text{O}$, $=\text{S}$, $=\text{N}(\text{OR})$, $=\text{N}(\text{R}-)$, $=\text{N}(\text{NR}_2)$, $=\text{C}(\text{R})_2$; R^3 es H, alquilo, alquenoilo, o alquinoilo;

10 R^4 es H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haloalquilo, $-\text{OR}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{R}^5$, $-\text{CO}_2\text{R}^5$, $-\text{SO}_2\text{R}^5$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)(\text{R}^5)$, $-\text{[C}(\text{R})_2\text{]}_q\text{-R}^5$, $-\text{[(W)-N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{]}_q\text{R}^5$, $-\text{[(W)-C}(\text{O})\text{]}_q\text{R}^5$, $-\text{[(W)-C}(\text{O})\text{O]}_q\text{R}^5$, $-\text{[(W)-OC}(\text{O})\text{]}_q\text{R}^5$, $-\text{[(W)-SO}_2\text{]}_q\text{R}^5$, $-\text{[(W)-N}(\text{R}^5)\text{SO}_2\text{]}_q\text{R}^5$, $-\text{[(W)-C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^5)\text{]}_q\text{R}^5$, $-\text{[(W)-O]}_q\text{R}^5$, $-\text{[(W)-N}(\text{R})\text{]}_q\text{R}^5$, $-\text{W-NR}_3^+\text{X}^-$, o $-\text{[(W)-S]}_q\text{R}^5$;

en la que cada W es, independientemente, un diradical;

15 cada q es, independientemente, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;

X- es un haluro;

20 cada R^5 es, independientemente, H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o $-\text{[C}(\text{R})_2\text{]}_p\text{-R}^5$; en la que p es 0-6; o cualesquier dos ocurrencias de R^5 en el mismo sustituyente se pueden tomar juntos para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0 a 3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, y P;

cada R^6 es, independientemente, hidroxilo, $-\text{N}(\text{R})\text{COR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{C}(\text{O})\text{OR}$, $-\text{N}(\text{R})\text{SO}_2(\text{R})$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R})_2$, $-\text{OC}(\text{O})\text{N}(\text{R})(\text{R})$, $-\text{SO}_2\text{N}(\text{R})(\text{R})$, $-\text{N}(\text{R})(\text{R})$, $-\text{COOR}$, $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{OH})(\text{R})$, $-\text{OS}(\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{S}(\text{O})_2\text{OR}$, $-\text{OP}(\text{O})(\text{OR})(\text{OR})$, $-\text{NP}(\text{O})(\text{OR})(\text{OR})$, o $-\text{P}(\text{O})(\text{OR})(\text{OR})$;

en la que cada R es independientemente H, alquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, cicloalquilo o aralquilo;

25 cada uno de R^7 y $R^{7'}$ es H; o R^7 y $R^{7'}$ tomados juntos forman $=\text{O}$;

R^8 y R^9 son H o R^8 y R^9 tomados juntos forman un enlace; y

dado que cuando R^3 , R^4 , R^8 , R^9 son H y, R^7 y $R^{7'}$ tomados juntos forman $=\text{O}$; R^1 no puede ser hidroxilo y R^2 no puede ser H;

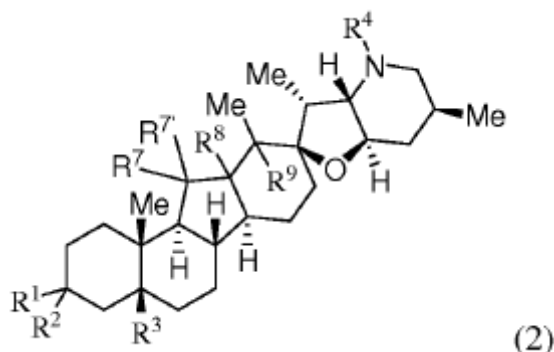
30 dado que cuando R^3 , R^4 , R^8 , R^9 son H y, R^7 y $R^{7'}$ tomados juntos forman $=\text{O}$; R^1 no puede ser acetato y R^2 no puede ser H;

dado que cuando R^3 , R^4 , R^8 , R^9 son H y, R^7 y $R^{7'}$ son H; R^1 y R^2 tomados juntos no pueden ser $=\text{O}$; y

dado que cuando R^3 , R^4 , R^8 , R^9 son H y, R^7 y $R^{7'}$ son H; R^1 y R^2 no puede ser H; y

35 en la que el cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de piel, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer del sistema pulmonar, cáncer genitourinario, cáncer de mama, cáncer hepatocelular, cáncer de cerebro, cáncer de ovario, sarcoma de tejido blando, y cáncer del sistema hematopoyético.

2. Un compuesto de la fórmula (2) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para uso en tratar cáncer, en el que el compuesto de la fórmula (2) tiene la estructura:



- 5 en la que R¹ es H, alquilo, -OR, amino, sulfonamido, sulfamido, -OC(O)R⁵, -N(R⁵)C(O)R⁵, o un azúcar;
R² es H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, nitrilo, o heterocicloalquilo;
o R¹ y R² tomados juntos forman =O, =S, =N(OR), =N(R)-, =N(NR²), =C(R)₂;
R³ es H, alquilo, alquenoilo, o alquinilo;
- 10 R⁴ es H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo, haloalquilo, -OR⁵, -C(O)R⁵, -CO₂R⁵, -SO₂R⁵, -C(O)N(R⁵)(R⁵), -[C(R)₂]_q-R⁵, -[(W)-N(R)C(O)]_qR⁵, -[(W)-C(O)]_qR⁵, -[(W)-C(O)O]_qR⁵, -[(W)-OC(O)]_qR⁵, -[(W)-SO₂]_qR⁵, -[(W)-N(R⁵)SO₂]_qR⁵, -[(W)-C(O)N(R⁵)]_qR⁵, -[(W)-O]_qR⁵, -[(W)-N(R)]_qR⁵, -W-NR⁵⁺X⁻, o -[(W)-S]_qR⁵;
en la que cada W es, independientemente, un diradical;
cada q es, independientemente, 1, 2, 3, 4, 5, o 6;
- 15 X- es un haluro;
cada R⁵ es, independientemente, H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, aralquilo, heteroarilo, heteroaralquilo o -[C(R)₂]_p-R⁵; en la que p es 0-6; o cualesquier dos ocurrencias de R⁵ en el mismo sustituyente se pueden tomar juntos para formar un anillo de 4 a 8 miembros opcionalmente sustituido que contiene 0-3 heteroátomos seleccionados de N, O, S, y P;
- 20 cada R⁶ es, independientemente, hidroxilo, -N(R)COR, -N(R)C(O)OR, -N(R)SO₂(R), -C(O)N(R)₂, -OC(O)N(R)(R), -SO₂N(R)(R), -N(R)(R), -COOR, -C(O)N(OH)(R), -OS(O)₂OR, -S(O)₂OR, -OP(O)(OR)(OR), -NP(O)(OR)(OR), o -P(O)(OR)(OR);
en la que cada R es independientemente H, alquilo, alquenoilo, alquinilo, arilo, cicloalquilo o aralquilo;
cada uno de R⁷ y R^{7'} es H; o R⁷ y R^{7'} tomados juntos forman =O;
- 25 R⁸ y R⁹ son H o R⁸ y R⁹ tomados juntos forman un enlace; y
dado que cuando R³, R⁴, R⁸, R⁹ son H y , R⁷ y R^{7'} tomados juntos forman =O; R¹ no puede ser hidroxilo y R² no puede ser H;
dado que cuando R³, R⁴, R⁸, R⁹ son H y , R⁷ y R^{7'} tomados juntos forman =O; R¹ no puede ser acetato y R² no puede ser H;
- 30 dado que cuando R³, R⁴, R⁸, R⁹ son H y , R⁷ y R^{7'} son H; R¹ y R² tomados juntos no pueden ser =O; y dado que cuando R³, R⁴, R⁸, R⁹ son H y , R⁷ y R^{7'} son H; R¹ y R² no puede ser H; y
en la que el cáncer se selecciona del grupo que consiste de cáncer de piel, cáncer del tracto gastrointestinal, cáncer del sistema pulmonar, cáncer genitourinario, cáncer de mama, cáncer hepatocelular, cáncer de cerebro, cáncer de ovario,

sarcoma de tejido blando, y cáncer del sistema hematopoyético.

3. El uso o compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1 o reivindicación 2, en el que R¹ es sulfonamido.

4. El uso o compuesto para uso de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, en el que dicho compuesto es epiméricamente puro.

5 5. El uso o compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sarcoma de tejido blando es condrosarcoma o sarcoma osteogénico.

10 6. El uso o compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho cáncer se selecciona del grupo que consiste de leucemia linfocítica aguda, leucemia mielocítica aguda, carcinoma de célula basal, carcinoma del conducto biliar, carcinoma de vejiga, cáncer de mama, condrosarcoma, leucemia linfocítica crónica, leucemia mieloide crónica, cáncer de colón, cáncer de esófago, cáncer de gástrico, tumor estromal gastrointestinal, glioma, cáncer hepatocelular, enfermedad de Hodgkin, cáncer de pulmón, meduloblastoma, melanoma, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico, cáncer neuroendocrino, linfoma del tipo no Hodgkin, sarcoma osteogénico, cáncer de ovario, cáncer pancreático, cáncer de próstata, y cáncer de testículos.

15 7. El uso o compuesto para uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que dicho cáncer es un cáncer de pulmón seleccionado del grupo que consiste de cáncer de pulmón de célula pequeña y cáncer de pulmón de célula no pequeña.