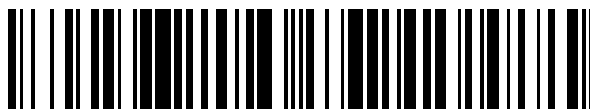


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 662 363**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 31/675 (2006.01)
A61K 31/7076 (2006.01)
A61K 31/706 (2006.01)
A61K 31/7064 (2006.01)
A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/7072 (2006.01)
A61K 31/708 (2006.01)
C07F 9/6561 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2014** **PCT/FR2014/052447**
87 Fecha y número de publicación internacional: **09.04.2015** **WO15049447**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2014** **E 14796208 (8)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.01.2018** **EP 3052500**

54 Título: **Inhibidores de 5'-nucleotidasas y sus usos terapéuticos**

30 Prioridad:

01.10.2013 FR 1359472

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

06.04.2018

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (20.0%)
3, rue Michel-Ange
75794 Paris Cedex 16, FR;
LES HOSPICES CIVILS DE LYON (20.0%);
ECOLE NORMALE SUPERIEURE DE LYON (20.0%);
UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1 (20.0%) y
UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER 1 (20.0%)**

72 Inventor/es:

**CHALOIN, LAURENT;
PEYROTTE, SUZANNE;
LIONNE, CORINNE;
MARTON, ZSUZSANNA;
EGRON, DAVID;
GUILLON, RÉMI;
PERIGAUD, CHRISTIAN;
DUMONTET, CHARLES;
JORDHEIM, LARS PETTER y
KRIMM, ISABELLE**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 662 363 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

Inhibidores de 5'-nucleotidasas y sus usos terapéuticos

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que poseen un esqueleto de tipo 6-aminopurina como inhibidores de 5'-nucleotidasas, y concretamente de 5'-nucleotidasa citosólica II (cN-II). La invención también se refiere al uso de dichos compuestos, solos o en asociación con análogos de nucleósidos y/o de nucleobases, en quimioterapia antineoplásica.

Estado de la técnica

15 Los análogos de nucleósidos representan una clase de agentes terapéuticos ampliamente usada en el tratamiento de las hemopatías malignas y de los tumores sólidos. Su modo de acción se basa en una metabolización intracelular en sus derivados fosforilados (nucleótidos) que interfieren con los sistemas enzimáticos implicados en la biosíntesis de los ácidos nucleicos (polimerasas, ribonucleótido reductasa, timidilato sintetasa...).

20 Los análogos de nucleobases tales como los derivados de tipo 6-mercapto-purinas se han descrito actualmente para el tratamiento de leucemias linfoblásticas agudas, leucemias mieloblásticas agudas y leucemias mieloides crónicas en adulto y en niño¹. Los medicamentos antineoplásicos administrados por vía oral en pediatría son poco numerosos, pero se usan frecuentemente en diversos casos de patologías malignas tales como leucemias, linfoma de Hodgkin, linfomas no Hodgkin, tumores cerebrales. Su modo de acción es similar a los análogos de nucleósidos.

25 El uso de análogos de nucleósidos choca, no obstante, con la aparición de fenómenos de resistencia, que implican concretamente una desregulación enzimática entre la expresión intracelular de cinasas y de 5'-nucleotidasas. De este modo, la elevada expresión de la actividad de 5'-nucleotidasas en diagnóstico es conocida por ser un factor predictivo independiente desfavorable de supervivencia en pacientes aquejados de cánceres. A modo de ejemplo, la elevada expresión de la 5'-nucleotidasa citosólica II (cN-II) se observa clínicamente en pacientes aquejados de leucemia mieloide aguda que tienen una supervivencia global peor que los otros pacientes. Además, trabajos recientes^{2a,b} mostraron la existencia de mutaciones que estimulan la actividad de la cN-II humana que conlleva una resistencia aumentada a los tratamientos por 6-mercaptapurina y 6-tioguanina usadas en pediatría.

35 Sin embargo, actualmente no se ha aportado ninguna respuesta terapéutica a la modulación de las concentraciones nucleotídicas que resultan de la expresión o de la sobreexpresión de 5'-nucleotidasas.

40 El documento US 2010/0204182 describe inhibidores de ectonucleotidasas para el tratamiento de enfermedades diversas y variadas tales como sequedad ocular, enfermedades respiratorias, fibrosis quística, enfermedades inflamatorias, enfermedades del sistema inmunitario, trastornos gastrointestinales, trastornos renales, cánceres y enfermedades del cerebro.

No obstante, la diana farmacológica en este documento es membranaria (y no citosólica) y las aplicaciones previstas son extremadamente amplias.

45 El documento "Biochem. J. (1989) 262, 203-8" describe inhibidores de 5'-nucleotidasas citosólicas presentes en extractos de hígado y de corazón de ratas; estos compuestos pertenecen a la familia de los 5'-desoxi-5'-alquilio-nucleósidos, en particular los derivados de adenosina y de inosina.

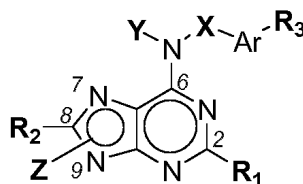
50 Los documentos WO 98/05335 y WO 00/44750 describen purinas 2, 6, 9 tri-sustituidas, concretamente útiles en el tratamiento del cáncer.

Objeto de la invención

55 Uno de los objetivos de la presente invención es poner a disposición compuestos inhibidores de 5'-nucleotidasas, que pueden usarse concretamente en el tratamiento del cáncer.

Otro objetivo de la invención es poner a disposición compuestos inhibidores de 5'-nucleotidasas que, usados en asociación con análogos de nucleósidos citotóxicos y/o de nucleobases usadas habitualmente en quimioterapia antineoplásica, potencian el efecto terapéutico de dichos análogos de nucleósidos citotóxicos y/o de nucleobases.

60 La presente invención tiene, por lo tanto, por objeto un compuesto que posee un esqueleto de tipo 6-aminopurina caracterizado por que presenta la fórmula:



en la que

R₁ y R₂, iguales o diferentes, representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, acilo (-COR₉), amino (-NH₂), alquilamino (-NHR₉), dialquilamino (-NR₉R'₉), acilamino (-NHCOR₉), diacilamino (-N(COR₉)(COR'₉)), trifluorometilo (-CF₃), halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR₉), tio (-SH), tioalquilo (-SR₉),

con R₉ y R'₉, iguales o diferentes, que representa independientemente entre sí alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo,

Z se sitúa en una u otra de las posiciones N₇ o N₉ de la purina, y representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, -COR₉, halógeno, -(CH₂)_n-OR₅, -(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2}R₅, -(CH₂)_n-COOR₅, -(CH₂)_n-P(=O)(OR₆)(OR₇), con:

n, n₁ y n₂, iguales o diferentes, que representan independientemente entre sí un número entero que va de 1 a 10 y n' un número entero que va de 0 a 10,

R₅ que representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, -COR₉,

R₆ y R₇, iguales o diferentes, que representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, -COR₉, un catión orgánico o metálico,

X representa un radical divalente seleccionado entre C=O, C=S, C=NR₈ o SO₂, con:

R₈ que representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, -OH, -OR₉,

Y tiene el mismo significado que R₅,

Ar representa un bifenilo que puede estar sustituido por un sustituyente R₃,

R₃ representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, -NH₂, -NHR₉, -NR₉R'₉, -OH, -OR₉, ariloxi, benciloxi (-OCH₂C₆H₅); un heterociclo aromático o no de 5 o 6 miembros que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O o S, pudiendo estar dicho heterociclo de 5 o 6 miembros también sustituido por un sustituyente R₄ con:

R₄ que representa hidrógeno, alquilo, alquenilo, alquinilo, arilo, -COR₉, -(CH₂)_n-OR₅, -(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2}R₅, -(CH₂)_n-COOR₅, -(CH₂)_n-P(=O)(OR₆)(OR₇),

con R₅, R₆, R₇, n, n₁, n₂ y n' tal como se han definido anteriormente,

estando R₃ unido con Ar en posición orto, meta o para,

estando X unido con Ar en posición orto, meta o para,

con la excepción del compuesto 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4-carboxamida.

En la presente solicitud, el término alquilo designa un radical hidrocarbonado, lineal o ramificado, que tiene ventajosamente de 1 a 12 átomos de carbono, y preferentemente de 1 a 6 átomos de carbono tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, terc-butilo, pentilo, neopentilo o n-hexilo.

El término alquenilo designa un radical hidrocarbonado, lineal o ramificado, que consta de uno o varios dobles enlaces carbono-carbono, que tiene ventajosamente de 2 a 12 átomos de carbono, y preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono con uno o dos dobles enlaces.

El término alquinilo designa un radical hidrocarbonado, lineal o ramificado, que consta de uno o varios triples enlaces carbono-carbono, que tiene ventajosamente de 2 a 12 átomos de carbono, y preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono con uno o dos triples enlaces.

El término arilo designa un sistema hidrocarbonado aromático mono-, bi- o tricíclico, que tiene de 6 a 18 átomos de carbono. A modo de ejemplo, se pueden citar fenilo (C₆H₅), bencilo (C₆H₅CH₂), fenetilo (C₆H₅CH₂CH₂), tolilo (C₆H₄CH₃), xililo (C₆H₃(CH₃)₂), bencilideno (C₆H₅CH=CH), benzoilo (C₆H₅CO), bifenilo (o difenilo) (C₁₂H₉), naftilo (C₁₀H₇).

Este término arilo debe diferenciarse, en la presente solicitud, de la abreviatura "Ar" representada en la fórmula general anterior o en la fórmula (I) definida a continuación, y que designa específicamente, por un lado un bifenilo o por otro lado un naftilo, que pueden estar, cada uno, sustituido por un sustituyente R₃, con R₃ tal como

se ha definido anteriormente.

Los alquilos, alqueniilos, alquiniilos, arilos tal como se definen en la solicitud pueden estar, además, sustituidos por uno o varios sustituyentes seleccionados entre alquilo, alqueniilo, alquiniilo, arilo, -NH₂, -NHR₉, -NR₉R'₉, -OH, -OR₉, ariloxi, benciloxi (-OCH₂C₆H₅), un heterociclo, aromático o no, de 5 o 6 miembros que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O o S.

El término halógeno designa un átomo de flúor, de cloro, de yodo o de bromo.

A modo de ejemplo de catión orgánico se podrá citar un catión amonio, trialquilamonio o piridinio. A modo de ejemplo de catión metálico, se podrá citar un catión sodio (Na⁺), litio (Li⁺) o potasio (K⁺).

En el caso en que R₆ y/o R₇ designa un catión orgánico o metálico, el grupo -(CH₂)_n-P(=O)(OR₆)(OR₇) podrá estar representado por una de las 3 fórmulas siguientes:

-(CH₂)_n-P(=O)(O⁻ "Catión")(OR₇), -(CH₂)_n-P(=O)(OR₆)(O⁺ "Catión") o -(CH₂)_n-P(=O)(O⁻ "Catión")(O⁺ "Catión"),
Implicando la designación "Catión" forzosamente una carga positiva.

El término ariloxi designa un radical arilo unido a un átomo de oxígeno.

Un heterociclo de 5 miembros, aromático o no, que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O o S designa por ejemplo pirrol, imidazol, furano, pirrolina, pirrolidina, tetrahidrofurano, tiofeno, tetrahidrotiofeno, pirazol, oxazol, isoxazol, pirazolina, imidazolina, pirazolidina, imidazolidina, dioxolano, tiazol, tiazolidina, isoxazolidina, triazol, oxadiazol, furazano, tiadiazol, tetrazol.

Un heterociclo de 6 miembros, aromático o no, que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O o S designa por ejemplo piridina, pirano, dihidropirano, piperidina, piridazina, pirimidina, pirazina, oxazina, dioxina, piperazina, morfolina, dioxano, tiazina, tiomorfolina, oxatiano, ditiatio, triazina, trioxano, tiadiazina, ditiazina, tritiano.

De acuerdo con una realización de la invención, para los compuestos tal como se han definido anteriormente, el sustituyente R₃ representa un hidrógeno o un heterociclo, aromático o no, de 5 o 6 miembros que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O o S, pudiendo estar dicho heterociclo sustituido por un sustituyente R₄ tal como se ha definido anteriormente.

A modo de ejemplo de heterociclo de 5 miembros, se podrá citar un pirrol o un imidazol, pudiendo estar dicho pirrol o imidazol sustituido por un sustituyente R₄ seleccionado entre H o -(CH₂)_n-P(=O)(OR₆)(OR₇) tal como se ha definido anteriormente.

De acuerdo con una realización más de la invención, para los compuestos tal como se han definido anteriormente:

R₁ representa hidrógeno, (-NH₂), (-NHR₉), (-NR₉R'₉), (-NHCOR₉), (-N(COR₉)(COR'₉)),
R₂ representa hidrógeno, bencilo, fenilo,
Z representa hidrógeno, bencilo, fenilo, -(CH₂)_n-OR₅, -(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2}R₅, -(CH₂)_n-COOR₅, -(CH₂)_n-P(=O)(OR₆)(OR₇) con:

n, n₁, n₂ y n', iguales o diferentes, que representan independientemente entre sí un número entero igual a 1 o 2,

R₅ que representa hidrógeno, etilo, acetilo (-COCH₃), fenilo,

R₆ y R₇, iguales o diferentes, que representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo, un catión sodio (Na⁺), un catión litio (Li⁺),

X representa C=O, SO₂,

Y representa hidrógeno.

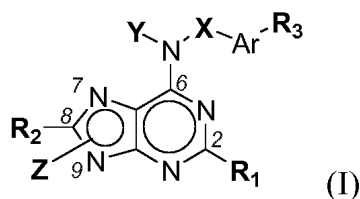
La presente invención tiene más particularmente por objeto un compuesto tal como se ha definido anteriormente, caracterizado por que se selecciona entre el grupo que comprende:

- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-pirrol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-pirrol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-pirrol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-pirrol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-pirrol-4-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-pirrol-4-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-imidazol-2-carboxamida,

- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-imidazol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-imidazol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-imidazol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-C₄-imidazol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-C₄-imidazol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-C₄-imidazol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-C₄-imidazol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-C₄-(N₇-etoxifosfinilmetil)imidazol-3-carboxamida,
- 7-(fenilmetil)-7H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-(fenilmetil)-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 7-[(fenilmetoxi)metil]-7H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-[(fenilmetoxi)metil]-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-[2-(acetiloxi)etil]-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-(2-hidroxietil)-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 2-[(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]acetato de etilo,
- ácido 2-[(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]acético,
- [(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]metilfosfonato de dietilo,
- ácido [(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]metilfosfónico, y sus mezclas.

La invención también se refiere a un compuesto tal como se ha definido anteriormente para su uso como medicamento, y preferentemente para su uso en el tratamiento del cáncer.

La presente invención también tiene por objeto un compuesto que posee un esqueleto de tipo 6-aminopurina caracterizado por que presenta la fórmula (I):



en la que

- R₁, R₂, R₃, X, Y y Z son tal como se han definido anteriormente,
 Ar representa un bifenilo o un naftilo, pudiendo estar dicho bifenilo o naftilo sustituido por un sustituyente R₃, con R₃ que es tal como se ha definido anteriormente,
 estando R₃ unido con Ar en posición orto, meta o para,
 estando X unido con Ar en posición orto, meta o para,
 estando dicho compuesto de fórmula (I) destinado a un uso en el tratamiento del cáncer.

Debe entenderse que el compuesto 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4-carboxamida encaja bien en la fórmula general (I) tal como se ha descrito anteriormente y, de acuerdo con la invención, está destinado a un uso en el tratamiento del cáncer.

A modo de ejemplos de compuestos de fórmula (I) que pueden usarse ventajosamente en el tratamiento del cáncer, se podrán citar, además de los 27 compuestos citados específicamente anteriormente:

- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4-carboxamida,
- 9H-purin-6-il-naftaleno-1-carboxamida,
- 9H-purin-6-il-naftaleno-2-carboxamida,
- ácido (naftaleno-1-carbonilamino-9H-purin-6-il)metilfosfónico,
- ácido (naftaleno-2-carbonilamino-9H-purin-6-il)metilfosfónico,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida,

y sus mezclas.

A modo de ejemplos de cánceres que pueden ser tratados con ayuda de los compuestos de fórmula (I), se podrán citar los seleccionados entre:

- tumores sólidos, tales como tumores de células glandulares, cutáneas, mesenquimatosas, genitales y neurológicas, o
- hemopatías agudas (tales como leucemias mieloblásticas agudas y leucemias linfoblásticas agudas), síndromes mieloproliferativos crónicos y síndromes linfoproliferativos crónicos (tales como linfomas malignos de Hodgkin o no Hodgkin), leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia y mieloma múltiple.

La invención también tiene por objeto un compuesto de fórmula (I) para un uso tal como se ha definido anteriormente, y más particularmente para inhibir al menos una 5'-nucleotidasa seleccionada entre 5'-nucleotidasa citosólica II (cN-II), 5'-nucleotidasa citosólica IA (cN-IA), 5'-nucleotidasa citosólica IB (cN-IB), 5'-nucleotidasa citosólica IIIA (cN-IIIA), 5'-nucleotidasa citosólica IIIB (cN-IIIB), ecto-5'-nucleotidasa (eN, CD73), 5'(3')-desoxinucleotidasa citosólica (cdN) o 5'(3')-desoxinucleotidasa mitocondrial (mdN), y en particular 5'-nucleotidasa citosólica II.

De acuerdo con una realización de la invención, al menos un compuesto de fórmula (I) podrá usarse en asociación con al menos un análogo de nucleósido y/o al menos un análogo de nucleobase para potenciar el efecto antineoplásico de dicho análogo de nucleósido y/o de dicho análogo de nucleobase. De este modo, la invención se refiere a un compuesto de fórmula (I) para un uso tal como se ha definido anteriormente, caracterizado por que dicho compuesto de fórmula (I) está asociado con al menos un análogo de nucleósido y/o al menos un análogo de nucleobase para potenciar el efecto antineoplásico de dicho análogo de nucleósido y/o de dicho análogo de nucleobase.

El análogo de nucleósido usado en asociación con un compuesto de fórmula (I) podrá seleccionarse, por ejemplo, entre cladribina, fludarabina, clofarabina, citarabina, gemcitabina, nelarabina, floxuridina o pentostatina.

El análogo de nucleobase usado en asociación con un compuesto de fórmula (I) podrá seleccionarse, por ejemplo, entre fluorouracilo, 6-mercaptopurina o 6-tioguanosina.

La invención también tiene por objeto una composición que comprende:

- al menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en asociación con:
- al menos un análogo de nucleósido seleccionado entre cladribina, fludarabina, clofarabina, citarabina, gemcitabina, nelarabina, floxuridina o pentostatina, y/o
- al menos un análogo de nucleobase seleccionado entre fluorouracilo, 6-mercaptopurina o 6-tioguanosina,
- y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

En lo sucesivo, la expresión "composición de la invención" designa la composición tal como se ha definido anteriormente.

Los compuestos de fórmula (I) que pueden usarse ventajosamente en una composición de la invención son, más particularmente, los compuestos citados específicamente anteriormente.

La invención también tiene por objeto la composición tal como se ha definido anteriormente para su uso como medicamento, y preferentemente en el tratamiento del cáncer.

Normalmente, la composición de la invención, tal como se ha definido anteriormente, podrá usarse para una administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento del cáncer.

Los ejemplos de cánceres que pueden tratarse más particularmente con ayuda de una composición de la invención son los descritos anteriormente, a saber:

- tumores sólidos, tales como tumores de células glandulares, cutáneas, mesenquimatosas, genitales y neurológicas, o
- hemopatías agudas (tales como leucemias mieloblásticas agudas y leucemias linfoblásticas agudas), síndromes mieloproliferativos crónicos y síndromes linfoproliferativos crónicos (tales como linfomas malignos de Hodgkin o no Hodgkin), leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia y mieloma múltiple.

La forma de las composiciones farmacéuticas, su vía de administración, su dosificación y su posología dependen naturalmente de la gravedad de la patología, de su estadio de evolución, de la edad, del sexo, del peso del sujeto a tratar, etc.

El experto en la materia procurará, por lo tanto, adaptar las dosificaciones en función del paciente a tratar.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden formularse para una administración tópica, oral, sistémica, percutánea, transdérmica, parenteral (a saber, intravenosa, intramuscular, subcutánea, intradérmica) u otra. De acuerdo con la vía de administración, la composición de acuerdo con la invención puede presentarse en todas las formas galénicas.

Para una administración por vía oral, la composición de la invención puede presentarse en forma de comprimidos, de cápsulas, de grajeas, de jarabes, de suspensiones, de soluciones, de polvos, de gránulos, de emulsiones, de microesferas o nanoesferas o vesículas lipídicas o poliméricas que permiten una liberación controlada.

Para una administración por vía parenteral, la composición de acuerdo con la invención puede presentarse concretamente en forma de solución acuosa o de dispersión de tipo loción o suero, y se envasará en forma de ampollas, de frascos de perfusión etc.

5 Estas composiciones se preparan de acuerdo con los métodos habituales conocidos por el experto en la materia.

La invención también se refiere a un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en asociación con al menos un compuesto seleccionado entre el grupo que comprende:

- un compuesto de fórmula (I),
- 10 - un análogo de nucleósido seleccionado entre cladribina, fludarabina, clofarabina, citarabina, gemcitabina, nelarabina, floxuridina o pentostatina,
- un análogo de nucleobase seleccionado entre fluorouracilo, 6-mercaptopurina o 6-tioguanosina,

y sus mezclas,

15 para una administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento del cáncer.

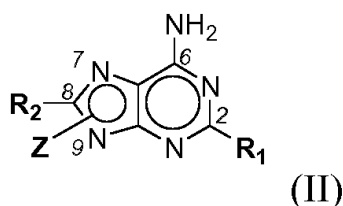
La invención también describe el uso de un compuesto de fórmula (I) para la fabricación de un medicamento, en particular un medicamento destinado al tratamiento del cáncer.

20 La invención también describe métodos de tratamiento de un sujeto que padece un cáncer, concretamente un cáncer tal como se ha definido anteriormente, que comprende la etapa de administración a dicho sujeto de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos un compuesto de fórmula (I) o de una composición de la invención.

25 Por "cantidad terapéuticamente eficaz" se entiende una cantidad suficiente para tratar y/o detener la progresión de dicho cáncer.

La invención también describe un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I), caracterizado por que:

30 - un compuesto 6-aminopurina de fórmula (II):



en la que R₁, R₂ y Z son tal como se han definido anteriormente,

35 se hace reaccionar con:

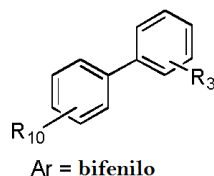
- un compuesto de fórmula (III):

40 **R₁₀-Ar-R₃** (III)

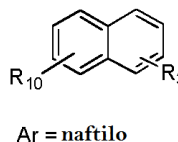
en la que Ar es un bifenilo o un naftilo, estado dicho bifenilo o naftilo sustituido en uno de sus ciclos por un sustituyente R₃ y en su otro ciclo por un sustituyente R₁₀,

a saber el compuesto de fórmula (III) se representa mediante una de las fórmulas a continuación:

45



o



con:

50 R₃ tal como se ha definido anteriormente,
R₁₀ representa -COOR₁₁, -COR₁₁, -SO₂R₁₁, con R₁₁ que representa hidrógeno, alquilo, arilo, o halógeno.

Más particularmente, cuando Ar representa:

- un bifenilo entonces R_{10} representa $-\text{COOR}_{11}$ o $-\text{SO}_2\text{R}_{11}$,
- un naftilo entonces R_{10} representa $-\text{COR}_{11}$,

5 con R_{11} tal como se ha definido anteriormente.

La invención se entenderá mejor a la luz de los siguientes ejemplos puramente ilustrativos.

Descripción de las figuras

10 La figura 1 ilustra el esquema de síntesis general de los compuestos de fórmula (I), en la que R_1 , R_2 , X , Y , Z , Ar y R_3 son tal como se han definido anteriormente. El compuesto de fórmula (III) es tal como se ha definido anteriormente.

15 Las figuras 2 y 3 ejemplifican la preparación de un compuesto de fórmula (III) en la que Ar representa un bifenilo.

Más particularmente, las figuras 2a y 2b ejemplifican dos posibles vías de síntesis para preparar un compuesto de fórmula (III), en la que el bifenilo está sustituido en uno de sus ciclos por un sustituyente R_3 y en su otro ciclo por un sustituyente COOR_{11} . En la figura 3, el bifenilo está sustituido en uno de sus ciclos por un sustituyente R_3 y en su otro ciclo por un sustituyente COOH .

20 La figura 4 ilustra un procedimiento de preparación de diferentes compuestos de fórmula (I) en la que $Y = \text{H}$, $X = (\text{C}=\text{O})$ o SO_2 , $\text{Ar} = \text{bifenilo}$ o naftilo opcionalmente sustituido por un sustituyente R_3 , con R_1 , R_2 , Z y R_3 tal como se han definido anteriormente.

25 Más particularmente, las figuras 4a y 4b ejemplifican la preparación de un compuesto (I) de la invención en el que $Y = \text{H}$ y $X = (\text{C}=\text{O})$ y $\text{Ar} = \text{bifenilo}$.

La figura 4c ejemplifica un procedimiento de preparación de compuestos (I) en el que $Y = \text{H}$, $X = \text{SO}_2$ y $\text{Ar} = \text{bifenilo}$.

30 La figura 4d ejemplifica un procedimiento de preparación de compuestos (I) en el que $Y = \text{H}$, $X = (\text{C}=\text{O})$ y $\text{Ar} = \text{naftilo}$.

La figura 5 ilustra la supervivencia de ratones B6D2F1 que han recibido células L1210 y tratados con:

- ciclodextrinas solas (■),
- 35 - fludarabina (100 mg/kg) (●),
- el compuesto (2) de la invención solo (3,94 mg/kg) (▲) o en asociación con fludarabina (100 mg/kg) (△),
- el compuesto (2) de la invención solo (7,89 mg/kg) (◆) o en asociación con fludarabina 100 mg/kg (◇).

40 La figura 6 ilustra el porcentaje de marcado Anexina V para células de pacientes de LLC (figura 6A) y LMA (figura 6B) incubadas en presencia de DMSO, de fludarabina (10 μM), de citarabina (100 μM) o del compuesto (2) de la invención (100 μM).

Descripción detallada de la invención

45 Ejemplo 1: ilustración de 33 compuestos que responden a la fórmula (I) definida anteriormente

Las tablas 1 a 4 a continuación ejemplifican 33 compuestos de fórmula (I) sintetizados por los inventores, y designados respectivamente con (1) a (33) en lo sucesivo.

50 En los compuestos (1) a (18) de la tabla 1:

$R_1 = R_2 = Y = Z = \text{H}$, $X = (\text{C}=\text{O})$ (carbonilo), $\text{Ar} = \text{bifenilo}$, pudiendo dicho bifenilo estar sustituido por un sustituyente R_3 , estando dicho sustituyente R_3 seleccionado entre hidrógeno, pirrol o imidazol, estando dicho imidazol sustituido o no por un sustituyente R_4 .

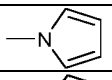
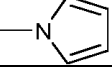
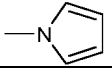
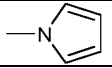
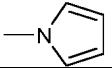
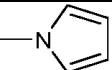
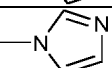
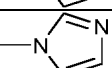
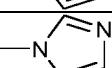
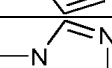
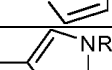
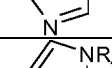
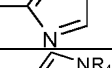
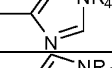
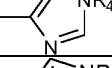
55 La denominación química de los compuestos (1) a (18) es respectivamente la siguiente:

- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-2-carboxamida (1),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (2),
- 60 - 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4-carboxamida (3),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-pirrol-2-carboxamida (4),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-pirrol-2-carboxamida (5),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-pirrol-3-carboxamida (6),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-pirrol-3-carboxamida (7),
- 65 - 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-pirrol-4-carboxamida (8),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-pirrol-4-carboxamida (9),

- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-imidazol-2-carboxamida (10),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-imidazol-2-carboxamida (11),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-imidazol-3-carboxamida (12),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-imidazol-3-carboxamida (13),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-C₄-imidazol-2-carboxamida (14),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-C₄-imidazol-2-carboxamida (15),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-C₄-imidazol-3-carboxamida (16),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-C₄-imidazol-3-carboxamida (17),
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-C₄-(N₁-etoxifosfinilmetil)imidazol-3-carboxamida (18).

La orientación indicada en la tabla 1 (orto, meta o para) respectivamente para el grupo -NH-(C=O)- y para el grupo R₃ se refiere a la posición de cada uno de estos grupos con respecto al bifenilo.

Tabla 1

-NH-(C=O)- orientación	R ₃ /orientación		R ₄	Compuestos (I) número
<i>orto</i>	-H		/	(1)
<i>meta</i>	-H		/	(2)
<i>para</i>	-H		/	(3)
<i>orto</i>		<i>meta</i>	/	(4)
<i>orto</i>		<i>para</i>	/	(5)
<i>meta</i>		<i>meta</i>	/	(6)
<i>meta</i>		<i>para</i>	/	(7)
<i>para</i>		<i>meta</i>	/	(8)
<i>para</i>		<i>para</i>	/	(9)
<i>orto</i>		<i>meta</i>	/	(10)
<i>orto</i>		<i>para</i>	/	(11)
<i>meta</i>		<i>meta</i>	/	(12)
<i>meta</i>		<i>para</i>	/	(13)
<i>orto</i>		<i>meta</i>	-H	(14)
<i>orto</i>		<i>para</i>	-H	(15)
<i>meta</i>		<i>meta</i>	-H	(16)
<i>meta</i>		<i>para</i>	-H	(17)
<i>meta</i>		<i>meta</i>	-CH ₂ -P(=O)(ONa)(OEt)	(18)

En los compuestos (19) a (28) de la tabla 2:

R₁ = R₂ = Y = H, X = (C=O) (carbonilo), Ar = bifenilo no sustituido.

La denominación química de los compuestos (19) a (28) es, respectivamente, la siguiente:

- 7-(fenilmetil)-7H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (19),

- 9-(fenilmetil)-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (20),
- 7-[(fenilmetoxi)metil]-7H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (21),
- 9-[(fenilmetoxi)metil]-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (22),
- 9-[2-(acetiloxi)etil]-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (23),
- 9-(2-hidroxietil)-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida (24),
- 2-[(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]acetato de etilo (25),
- ácido 2-[(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]acético (26),
- [(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]metilfosfonato de dietilo (27),
- ácido [(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]metilfosfónico (28).

La orientación del grupo -NH-(C=O)- indicada (orto, meta o para) se refiere a la posición de dicho grupo con respecto al bifenilo.

Tabla 2

Z	-NH-(C=O)- orientación	Compuestos (I) número
-CH ₂ Ph (N ₇)	<i>meta</i>	(19)
-CH ₂ Ph (N ₉)	<i>meta</i>	(20)
-CH ₂ -O-CH ₂ Ph (N ₇)	<i>meta</i>	(21)
-CH ₂ -O-CH ₂ Ph (N ₉)	<i>meta</i>	(22)
-(CH ₂) ₂ -O-AC (N ₉)	<i>meta</i>	(23)
-(CH ₂) ₂ -OH (N ₉)	<i>meta</i>	(24)
-CH ₂ -COOEt (N ₉)	<i>meta</i>	(25)
-CH ₂ -COOH (N ₉)	<i>meta</i>	(26)
-CH ₂ -P(=O)(OEt) ₂ (N ₉)	<i>meta</i>	(27)
-CH ₂ -P(=O)(OH) ₂ (N ₉)	<i>meta</i>	(28)

N₇ o N₉ indican la posición del sustituyente Z en el nitrógeno respectivamente en posición 7 o 9 del compuesto aminopurina (I).

En los compuestos (29) a (32) de la tabla 3:

R₁ = R₂ = Y = H, X = (C=O) (carbonilo), Ar = naftilo no sustituido.

La definición de Z se indica en la tabla 3 para cada uno de los compuestos (29) a (32).

La denominación química de los compuestos (29) a (32) es respectivamente la siguiente:

- 9H-purin-6-il-naftaleno-1-carboxamida (29),
- 9H-purin-6-il-naftaleno-2-carboxamida (30),
- ácido (naftaleno-1-carbonilamino-9H-purin-6-il)metilfosfónico (31),
- ácido (naftaleno-2-carbonilamino-9H-purin-6-il)metilfosfónico (32).

La orientación del grupo -NH-(C=O)- indicada (1 o 2) en la tabla 3 se refiere a la posición de dicho grupo con respecto al naftilo.

Tabla 3

Z	-NH-(C=O)-, orientación	Compuestos (I) número
H	1	(29)
H	2	(30)
-CH ₂ -P(=O)(OH) ₂ (N ₉)	1	(31)
-CH ₂ -P(=O)(OH) ₂ (N ₉)	2	(32)

En el compuesto (33) de la tabla 4:

R₁ = R₂ = Y = H, X = (SO₂) (sulfonilo), Ar = bifenilo no sustituido.

La denominación química del compuesto (33) es la siguiente:

- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida (33).

Tabla 4

Z	-NH-(SO ₂)-, orientación	Compuesto (I) número
H	<i>para</i>	(33)

La orientación del grupo -NH-(SO₂)- indicada (para) en la tabla 4 se refiere a la posición de dicho grupo con respecto

al bifenilo.

Ejemplo 2: síntesis de compuestos de fórmula (I)

5 La figura 1 es un esquema de síntesis que resume y generaliza el conjunto de las etapas descritas a continuación.

Síntesis de los compuestos de fórmula (I) en la que Y = H, X = (C=O) o SO₂, Ar = bifenilo o naftilo opcionalmente sustituido por un sustituyente R₃.

10 1) Preparación del compuestos bifenilo de fórmula (III) en el que R₁₀ = COOR₁₁ (figura 2a y 2b).

En función de la definición de los sustituyentes R₃ o R₁₀, el experto en la materia adaptará las condiciones experimentales descritas a continuación.

Síntesis del compuesto (III) en el que Ar = bifenilo (figura 2a)

15 En un matraz de fondo redondo de tres bocas se añaden, en atmósfera de argón, Pd(PPh₃)₄ (tetrakis trifenílfosfina paladio) (0,1 eq.), DMF (dimetilformamida) y bromuro de fenilo sustituido por un R₃ (1 eq.) (figura 2a).

20 A continuación se añaden sucesivamente carbonato de potasio K₂CO₃ (3 eq.) y el derivado bencenoborónico etoxicarbonilo correspondiente (1,7 eq.). La mezcla se agita en argón a 100 °C, hasta que la cromatografía en capa fina (TLC) revela que el producto de partida se ha consumido. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua y el producto se extrae con acetato de etilo (EtOAc). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y se filtran. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluye, por ejemplo, con una mezcla de diclorometano/metanol (DCM/MeOH: 100/0 a 95/5) para dar el compuesto éster metílico o éster etílico esperado (III) en forma de un aceite (figura 2a).

Síntesis del compuesto (III) en el que Ar = bifenilo (figura 2b)

30 En un matraz de fondo redondo de tres bocas se añaden, en atmósfera de argón, Pd₂(dba)₃ (tris(dibencilidenoacetona)dipaladio) (0,1 eq.), DMF (dimetilformamida) y bromuro de benzoato de metilo o de etilo (1 eq.) (figura 2b).

35 A continuación se añaden sucesivamente carbonato de potasio K₂CO₃ (3 eq.) y el derivado bencenoborónico sustituido por un R₃ (1,2 eq.). La mezcla se agita en argón a 100 °C, hasta que la cromatografía en capa fina (TLC) revela que el producto de partida se ha consumido. La mezcla se enfría a temperatura ambiente, se diluye con agua, se neutraliza por adición de una solución de ácido clorhídrico (1 M) y el producto se extrae con acetato de etilo (EtOAc). Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre sulfato de sodio (Na₂SO₄) y se filtran. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluye, por ejemplo, con una mezcla de éter de petróleo/diclorometano (EP/DCM: 100/0 a 20/80) para dar el compuesto éster metílico o éster etílico esperado (III) en forma de un aceite (figura 2b).

2) Preparación del compuesto bifenilo (III) en el que R₁₀ = COOH (figura 3).

45 A una solución o suspensión del compuesto éster metílico o etílico (III) tal como se obtuvo en la etapa anterior (punto 1) anteriormente) en una mezcla de 1,4-dioxano/etanol (2/1, v/v) se le añade gota a gota una solución de hidróxido de sodio (NaOH 2 M) en agua. La mezcla se agita a 50 °C hasta que la TLC revela la finalización de la reacción. A continuación, se añade una solución acuosa de ácido clorhídrico (HCl 1 M) hasta que el pH sea igual a 3 y la mezcla se extrae con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se lavan con salmuera, se secan sobre Na₂SO₄ y se filtran. El disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluye, por ejemplo, con DCM/MeOH (100/0 a 90/10) para dar el compuesto ácido carboxílico esperado (III) en forma de un polvo blanco (figura 3).

3) Preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que Y= H, X = CO y Ar = bifenilo (figura 4a y 4b).

55 En función de la definición de los sustituyentes R₁, R₂, Z y R₃, el experto en la materia seleccionará los productos de partida y adaptará, si fuera necesario, las condiciones experimentales descritas a continuación.

Síntesis del compuesto (I) tal como se ejemplifica en la figura 4a

60 A una solución en agitación del compuesto ácido carboxílico (III) (1 eq.) tal como se obtuvo en la etapa anterior (punto 2) anteriormente) en DMF a temperatura ambiente, se le añade un reactivo de acoplamiento apropiado, como por ejemplo una mezcla de diimidazol carbonilo/dimetilaminopiridina (CDI (2 eq.)/DMAP (0,2 eq.)). Después de 5 minutos, se añade el derivado 2-aminopurina (2 eq.) de fórmula (II) y la mezcla se agita a 100 °C hasta el final de la reacción. A continuación, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluye, por ejemplo, con una mezcla DCM/MeOH (100/0 a 90/10) para dar el compuesto de fórmula

(I) de la invención con Y= H y X = CO (figura 4a).

Síntesis del compuesto (I) tal como se ejemplifica en la figura 4b

A una solución en agitación de un derivado 2-aminopurina (1,25 eq.) de fórmula (II) en piridina a temperatura ambiente, se le añade el compuesto cloruro de ácido (III) comercial deseado (1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 100 °C hasta el final de la reacción. A continuación, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluye, por ejemplo, con DCM/MeOH (100/0 a 90/10) para dar el compuesto (I^o) esperado (figura 4b).

4) Preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que Y= H, X = SO₂ y Ar = bifenilo (figura 4c)

A una solución en agitación de un derivado 2-aminopurina (1,25 eq.) de fórmula (II) en piridina a temperatura ambiente, se le añade el compuesto cloruro de sulfuro (III) comercial deseado (1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 100 °C hasta el final de la reacción. A continuación, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluye, por ejemplo, con DCM/MeOH (100/0 a 90/10) para dar el compuesto (I^o) esperado (figura 4c).

5) Preparación de un compuesto de fórmula (I) en la que Y= H, X = CO y Ar = naftilo (figura 4d)

A una solución en agitación de un derivado 2-aminopurina (1,25 eq.) de fórmula (II) en piridina a temperatura ambiente, se le añade el compuesto comercial cloruro de ácido (III) (con Ar = naftilo, véase la figura 4d) deseado (1 eq.). La mezcla de reacción se agita a 100 °C hasta el final de la reacción. A continuación, el disolvente se elimina al vacío y el residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice, se eluye, por ejemplo, con DCM/MeOH (100/0 a 90/10) para dar el compuesto (I^o) esperado (figura 4d).

Ejemplo 3: determinación de las propiedades inhibitorias y de las actividades citotóxicas de los compuestos (I) de la invención

Las propiedades inhibitorias de los compuestos (I) de la invención se determinaron frente a la enzima diana recombinante purificada cN-II (determinación de la inhibición de la actividad 5'-nucleotidásica).

Las actividades citotóxicas de los compuestos de la invención se evaluaron en diferentes líneas celulares tumorales (determinación de la CI₅₀).

Una selección de estos datos biológicos se presenta a continuación y se refiere a los compuestos de la invención (I) para los cuales una actividad inhibitoria se ha medido *in vitro* pero también en cultivo celular: efecto citotóxico y/o efecto de sinergia con una de las moléculas antineoplásicas seleccionadas entre cladribina, fludarabina, clofarabina, citarabina, gemcitabina, nelarabina, floxuridina o pentostatina (a saber, análogos de nucleósidos).

Las abreviaturas usadas significan:

cN-II: 5'-nucleotidasa citosólica II,

RL: Línea celular de linfoma folicular humano usada para los ensayos de citotoxicidad (otras líneas tales como CCRF-CEM y MDA-MB-231 también se ensayaron para ciertos compuestos (I) de la invención),

Sinergia de MTT: ensayo de evaluación de la sinergia de inhibición de la supervivencia celular entre los compuestos (I) de la invención inhibidores de cN-II y el agente antineoplásico conocido (a saber, un análogo de nucleósidos citotóxico seleccionado entre cladribina, fludarabina, clofarabina, citarabina, gemcitabina, nelarabina, floxuridina o pentostatina).

El ensayo de MTT descrito a continuación permite evaluar si el efecto es de naturaleza:

- 1) "aditiva": efectos independientes de los compuestos (I) de la invención (inhibidores de la cN-II) y de los antineoplásicos conocidos,
- 2) "antagonista": efectos opuestos a los compuestos (I) de la invención y a los antineoplásicos conocidos;
- 3) "sinérgica": efecto potenciador de los antineoplásicos conocidos por el compuesto (I) de la invención, inhibidor de cN-II.

Es este tercer punto (efecto sinérgico) que se investiga en lo sucesivo.

Procedimiento experimental del ensayo de inhibición de la cN-II:

La actividad de la cN-II se mide *in vitro* siguiendo la aparición del fosfato inorgánico producido durante la reacción enzimática. La enzima recombinante y purificada cN-II se usa en presencia de su sustrato preferencial, la inosina 5'-monofosfato (IMP). Durante la reacción de hidrólisis, se producen inosina y fosfato inorgánico a partir de IMP. Este fosfato se dosifica a continuación mediante un método colorimétrico usando verde malaquita (kit comercializado por

la compañía Gentaur): la lectura de absorbancia a 630 nm permite cuantificar el fosfato inorgánico.

El mismo experimento se efectúa en presencia de los compuestos (I) de la invención, inhibidores de 5'-nucleotidasas (intervalo de concentraciones de 0 a 2 mM). Este ensayo de cribado "amplio" permite determinar el porcentaje de inhibición de cN-II por los compuestos (I) en el intervalo de concentraciones estudiadas.

Condiciones experimentales:

Los reactivos usados son: tampón imidazol 50 mM, pH = 6,5, NaCl 500 mM y MgCl₂ 10 mM. La concentración de enzima (cN-II) es de 0,1 µM y la de IMP de 100 µM.

Se realiza una incubación a 37 °C durante de 2 a 5 minutos y a continuación se detiene mediante la adición del reactivo Verde malaquita que contiene un ácido fuerte. Un intervalo de concentración de fosfato se realiza en paralelo para la cuantificación del fosfato producido durante la reacción.

Para los compuestos de la invención que demostraron una inhibición fuerte con este primer ensayo, un segundo ensayo de inhibición se realiza mediante la medida de la cinética enzimática. Este ensayo más largo permite caracterizar el modo de inhibición y determinar la constante de inhibición (K_i).

Procedimiento experimental del ensayo "sinergia de MTT":

Para los ensayos de sinergia entre los compuestos (I) inhibidores de cN-II y los análogos de nucleósidos citotóxicos, las células se siembran en placas de 96 pocillos que contienen concentraciones variadas del inhibidor (I) solo, del análogo de nucleósido solo o de una mezcla de los dos compuestos a una relación constante (cercana a la relación de las CI₅₀ para cada compuesto solo). Después de 72 h de incubación, las células vivas se cuantifican con ayuda del reactivo MTT.

La concentración inhibidora 50 (CI₅₀) y el índice de combinación (IC₉₅) se calculan con el software CompuSyn software 1.0 (ComboSyn, Inc., EE. UU.).

La CI₅₀ corresponde a la concentración de un compuesto que permite una supervivencia del 50 % de las células.

El IC₉₅ se calcula de acuerdo con el método de Chou y Talalay³ con una fórmula que tiene en cuenta las concentraciones de los dos compuestos y la fracción asignada a estas concentraciones (es decir, las células muertas). Valores de IC₉₅ inferiores a 0,9 indican una sinergia entre los dos compuestos, valores comprendidos entre 0,9 y 1,1 indican una aditividad, y valores superiores a 1.1 indican un antagonismo de acuerdo con los hábitos de la bibliografía⁴ y el manual del software (*Users guide Compusyn*). Este método es el método de referencia en la evaluación de las interacciones entre moléculas^{3; 5; 6; 7}.

La [tabla 5](#) a continuación agrupa el conjunto de los datos experimentales obtenidos sobre la actividad inhibidora de una veintena de compuestos de fórmula (I) de la invención.

Tabla 5

Comp.(I) ensayados (N°)	Inhibición de cN-II in vitro (200 µM)	K _i (mM)	Fuerza de inhibición (Fuerte/Media/débil)	Línea cancerosa RL	
				CI ₅₀ (µM)	sinergia de MTT
(1)	17+/-5 %	n.d.*	d/70 % de inh. a 1 mM	165	Aditivo con cladribina
(5)	87 +/-3 %	n.d.	F	51	Aditivo con cladribina
(4)	69 +/- 9	n.a.	F	25	Aditivo con cladribina
(11)	0 %	n.d.	d/42 % de inh. a 0.8 mM	51	Antagonista con cladribina y clofarabina Aditivo con fludarabina
(15)	0 %	n.d.	d/58 % de inh. a 0.8 mM	107	n.d.
(10)	13 %	n.d.	d/25 % de inh. a 0.8 mM	168+/- 56	n.d.
(14)	7-40 %	n.d.	d/no reproducible	215 +/- 13	n.d.
(6)	56+/-13 %	1.53	F	11+/-4	Antagonista con cladribina, clofarabina, fludarabina
(7)	28 %	n.d.	M	n.d.	n.d.
(2)	60+/-5 %	0.8	F /competitiva	25	Sinergia con cladribina y clofarabina
(13)	10 %	n.d.	d	203	n.d.
(12)	39+/-11 %	n.d.	d	34	Sinergia con cladribina y clofarabina Antagonista con fludarabina

Comp.(I) ensayados (N°)	Inhibición de cN- II <i>in vitro</i> (200 μ M)	K _i (mM)	Fuerza de inhibición (Fuerte/Media/débil)	Línea cancerosa RL	
				CI ₅₀ (μ M)	sinergia de MTT
(16)	47+/-12 %	n.d.	d	53	Sinergia con clofarabina Antagonista con fludarabina
(17)	21 +/- 10 %	n.d.	d	5	Sinergia con clofarabina Antagonista con fludarabina
(19)	68 +/-15 %	n.d.	F	60	Sinergia con cladribina y fludarabina
(20)	58 +/-19 %	n.d.	F	51	Antagonista con cladribina y clofarabina Sinergia con fludarabina
(22)	43+/-7 %	n.d.	M	188 +/- 33	n.d.
(21)	50 +/-2 %	n.d.	M	36 +/- 5	Sinergia con cladribina y clofarabina Aditivo con fludarabina
(3)	60 +/- 5 %	0.8	F/competitiva	128	n.d.
(9)	0 %	n.d.	Sin efecto/Insoluble	98	Sinergia con cladribina Antagonista con fludarabina
(29)	40+/-10 %	n.d.	M	130	n.d.
(30)	35+/-10 %	n.d.	M	58	n.d.
(31)	10 %	n.d.	d	250	n.d.
(32)	10 %	n.d.	d	145	n.d.
(33)	70+/-5 %	n.d.	F	195	n.d.

*n.d.: no determinado; n.a.: no aplicable ya que el compuesto es insoluble en el tampón de reacción.

Conclusión

Los compuestos (2), (9), (12), (16), (17), (19), (20) y (21) muestran un efecto sinérgico con al menos uno de los tres agentes antineoplásicos de la técnica anterior.

Los compuestos (2), (4), (6), (12), (17) y (21) muestran también una actividad citotóxica intrínseca en el modelo celular usado con CI₅₀ del orden de varios micromoles a varias decenas de micromoles.

Ejemplo 4: evaluación de la actividad antitumoral in vivo y citotóxica ex vivo de un compuesto de la invención

Las propiedades antitumorales del compuesto (2) de la invención, a saber 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida, se determinaron en un modelo sinérgico de tumor intraperitoneal en ratón.

Procedimiento experimental de la evaluación in vivo:

Para obtener soluciones del compuesto (2) a concentraciones compatibles con las evaluaciones in vivo, el compuesto (2) se disuelve a 10 mM con ayuda de 2,6-diO-metil-beta-ciclodextrinas. Se inyectan células de leucemia murina L1210 (1 millón) en la cavidad intraperitoneal de ratón B6D2F1 (tres ratones por grupo) de cuatro semanas de edad a día 1, y los ratones se tratan los días 2, 4, 7, 9 y 11 con fludarabina (100 mg/kg), el compuesto (2) (7,89 mg/kg o 3,94 mg/kg), una asociación de fludarabina y del compuesto (2) o una solución de ciclodextrinas solas. La supervivencia de los ratones se usa como punto final del experimento (véase la figura 5).

Conclusión:

Un aumento de la dosis del compuesto (2) de 3,94 a 7,89 mg/kg permite prolongar la supervivencia de los ratones, indicando un efecto de la dosis en este intervalo.

La asociación entre el compuesto (2), en particular a 7,89 mg/kg, y la fludarabina a 100 mg/kg permite prolongar la supervivencia de los ratones con respecto a la fludarabina sola, indicando un efecto potenciador de esta asociación.

Procedimiento experimental de la evaluación ex vivo:

Se recuperó sangre periférica de pacientes aquejados de leucemia linfoblástica crónica (LLC) o de leucemia mieloide aguda (LMA) en tubos heparinizados. Después de la lisis de los glóbulos rojos, la sangre se incubó durante 24 horas en presencia de DMSO, de fludarabina 10 μ M, de citarabina 100 μ M o del compuesto de la invención (2) 100 μ M antes de la determinación de la inducción de la apoptosis y de la muerte celular con los marcadores Anexina V y yoduro de propidio por citometría de flujo. Las células que han experimentado un efecto de las incubaciones

están marcadas con Anexina V sola o con yoduro de propidio (véase la figura 6).

Conclusión:

5 Todas las muestras de LLC son más sensibles a una incubación de 100 μ M del compuesto (2) de la invención que a una incubación de 10 μ M de fludarabina (65,3 % frente a 45,8 %), lo que indica una buena citotoxicidad del compuesto (2) para estas células.

10 Para las muestras de LMA, dos de cinco son más sensibles a 100 μ M del compuesto (2) que a 100 μ M de citarabina, con una media en las cinco muestras en favor de la citarabina (44,5 % frente a 38,6 %).

CONCLUSIÓN GENERAL

15 La originalidad de la invención se basa en la naturaleza de la diana farmacológica (citósica y no membranaria). Actualmente no se describe ningún inhibidor de la 5'-nucleotidasa intracelular (citósica) en el tratamiento de patologías humanas.

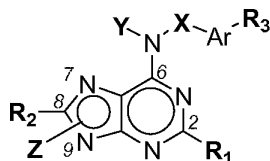
20 La asociación inédita de los compuestos de la invención, inhibidores de 5'-nucleotidasas, y en particular de cN-II, a análogos de nucleósidos citotóxicos conocidos actualmente, permite aumentar la eficacia de esta clase medicamentosa mediante varios mecanismos: (1) mediante la inhibición intrínseca de cN-II que induce un mecanismo de apoptosis; (2) aumentando la concentración intracelular de las formas fosforiladas (nucleotídicas) del análogo nucleosídico, formas responsables de su actividad antiproliferativa; (3) permitiendo responder a ciertos mecanismos de resistencia celular asociados a la sobreexpresión de la cN-II.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fakhoury M., De Beaumais T., Médard Y. y Jacqz-Aigrain E. (2010). Suivi thérapeutique pharmacologique des 6-thioguanine nucléotides dans les leucémies aiguës lymphoblastiques de l'enfant: intérêt et limites. *Thérapie*, 65 (3): 187-193.
- 30 2. a) Tzoneva, G.; Perez-Garcia, A.; Carpenter, Z.; Khiabani, H.; Tosello, V.; Allegretta, M.; Paietta, E.; Racevskis, J.; Rowe, J.M.; Tallman, M.S.; Paganin, M.; Basso, G.; Hof, J.; Kirschner-Schwabe, R.; Palomero, T.; Rabadan, R. y Ferrando, A. (2013). Activating mutations in the NT5C2 nucleotidase gene drive chemotherapy resistance in relapsed ALL. *Nat Med*, 19 (3), 368-71. b) Meyer, J.A.; Wang, J.; Hogan, L.E.; Yang, J.J.; Dandekar, S.; Patel, J.P.; Tang, Z.; Zumbo, P.; Li, S.; Zavadil, J.; Levine, R.L.; Cardozo, T.; Hunger, S.P.; Raetz, E.A.; Evans, W.E.; Morrison, D.J.; Mason, C.E. y Carroll, W.L. (2013). Relapse-specific mutations in NT5C2 in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Nat Genet*, 45 (3), 290-4.
- 35 3. Chou, T. C. y Talalay, P. (1984). Quantitative analysis of dose-effect relationships: the combined effects of multiple drugs or enzyme inhibitors. *Adv Enzyme Regul* 22, 27-55.
4. Bijnsdorp, I. V., Giovannetti, E. y Peters, G. J. Analysis of drug interactions. *Methods Mol Biol* 731, 421-34.
- 40 5. Chou, T. C. (2006). Theoretical basis, experimental design, and computerized simulation of synergism and antagonism in drug combination studies. *Pharmacol Rev* 58, 621-81.
6. Chou, T. C. (2010). Drug combination studies and their synergy quantification using the Chou-Talalay method. *Cancer Res* 70, 440-6.
- 45 7. Tallarida, R. J. (2006). An overview of drug combination analysis with isobolograms. *J Pharmacol Exp Ther* 319, 1-7.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto que posee un esqueleto de tipo 6-aminopurina, **caracterizado por que** presenta la fórmula:



en la que

R₁ y R₂, iguales o diferentes, representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, acilo (-COR₉), amino (-NH₂), alquilamino (-NHR₉), dialquilamino (-NR₉R'₉), acilamino (-NHCOR₉), diacilamino (-N(COR₉)(COR'₉)), trifluorometilo (-CF₃), halógeno, hidroxilo (-OH), alcoxi (-OR₉), tio (-SH), tioalquilo (-SR₉),

con R₉ y R'₉, iguales o diferentes, que representan independientemente entre sí alquilo, alqueno, alquino, arilo,

Z se sitúa en una u otra de las posiciones N₇ o N₉ de la purina, y representa hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, -COR₉, halógeno, -(CH₂)_n-OR₅, -(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2}R₅, -(CH₂)_n-COOR₅, -(CH₂)_n-P(=O)(OR₆)(OR₇), con:

n, n₁ y n₂, iguales o diferentes, que representan independientemente entre sí un número entero que va de 1 a 10 y n' un número entero que va de 0 a 10,

R₅ que representa hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, -COR₉,

R₆ y R₇, iguales o diferentes, que representan independientemente entre sí hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, -COR₉, un catión orgánico o metálico,

X representa un radical divalente seleccionado entre C=O, C=S, C=NR₈ o SO₂, con:

R₈ que representa hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, -OH, -OR₉,

Y tiene el mismo significado que R₅,

Ar representa un bifenilo que puede estar sustituido por un sustituyente R₃,

R₃ representa hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, -NH₂, -NHR₉, -NR₉R'₉, -OH, -OR₉, ariloxi, benciloxi (-OCH₂C₆H₅); un heterociclo aromático o no de 5 o 6 miembros que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O o S, pudiendo estar dicho heterociclo de 5 o 6 miembros también sustituido por un sustituyente R₄ con:

R₄ que representa hidrógeno, alquilo, alqueno, alquino, arilo, -COR₉, -(CH₂)_n-OR₅, -(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2}R₅, -(CH₂)_n-COOR₅, -(CH₂)_n-P(=O)(OR₆)(OR₇),

estando R₃ unido con Ar en posición orto, meta o para,

estando X unido con Ar en posición orto, meta o para,

con la excepción del compuesto 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4-carboxamida.

2. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** el sustituyente R₃ representa un hidrógeno o un heterociclo, aromático o no, de 5 o 6 miembros que comprende uno o varios heteroátomos seleccionados entre N, O o S, pudiendo estar dicho heterociclo sustituido por un sustituyente R₄ tal como se define en la reivindicación 1.

3. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizado por que** el heterociclo de 5 miembros representa un pirrol o un imidazol, pudiendo estar dicho pirrol o imidazol sustituido por un sustituyente R₄ seleccionado entre hidrógeno o -(CH₂)_n-P(=O)(OR₆)(OR₇) tal como se define en la reivindicación 1.

4. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado por que:**

R₁ representa hidrógeno, (-NH₂), (-NHR₉), (-NR₉R'₉), (-NHCOR₉), (-N(COR₉)(COR'₉)),

R₂ representa hidrógeno, bencilo, fenilo,

Z representa hidrógeno, bencilo, fenilo, -(CH₂)_n-OR₅, -(CH₂)_{n1}-O-(CH₂)_{n2}R₅, -(CH₂)_n-COOR₅, -(CH₂)_n-P(=O)(OR₆)(OR₇) con:

n, n₁, n₂ y n', iguales o diferentes, que representan independientemente entre sí un número entero igual a 1 o 2,

R₅ que representa hidrógeno, etilo, acetilo (-COCH₃), fenilo,

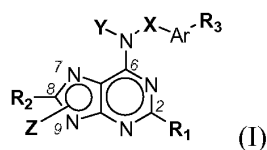
R₆ y R₇, iguales o diferentes, que representan independientemente entre sí hidrógeno, metilo, etilo, un catión sodio (Na⁺), un catión litio (Li⁺),

5 X representa C=O, SO₂,
Y representa hidrógeno.

5. Compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado por que** se selecciona entre el grupo que comprende:

- 10 - 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-pirrol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-pirrol-2-carboxamida,
15 - 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-pirrol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-pirrol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-pirrol-4-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-pirrol-4-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-imidazol-2-carboxamida,
20 - 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-imidazol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-imidazol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-imidazol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-C₄-imidazol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-C₄-imidazol-2-carboxamida,
25 - 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-C₄-imidazol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-C₄-imidazol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-C₄-(N₁-etoxifosfinilmetil)imidazol-3-carboxamida,
- 7-(fenilmetil)-7H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-(fenilmetil)-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
30 - 7-[(fenilmetoxi)metil]-7H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-[(fenilmetoxi)metil]-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-[2-(acetiloxi)etil]-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-[2-(hidroxietil)-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 2-[(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]acetato de etilo,
35 - ácido 2-[(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]acético,
- [(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]metilfosfonato de dietilo,
- ácido [(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]metilfosfónico, y sus mezclas.

6. Compuesto que posee un esqueleto de tipo 6-aminopurina, **caracterizado por que** presenta la fórmula (I):



en la que

45 R₁, R₂, R₃, X, Y y Z son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
Ar representa un bifenilo o un naftilo, pudiendo estar dicho bifenilo o naftilo sustituido por un sustituyente R₃,
estando R₃ unido con Ar en posición orto, meta o para,
estando X unido con Ar en posición orto, meta o para,
estando dicho compuesto destinado a un uso en el tratamiento del cáncer.

50 7. Compuesto de fórmula (I) para un uso de acuerdo con la reivindicación 6, **caracterizado por que** se selecciona entre el grupo que comprende:

- 55 - 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-pirrol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-pirrol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-pirrol-3-carboxamida,
60 - 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-pirrol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-pirrol-4-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-pirrol-4-carboxamida,

- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-imidazol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-imidazol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-N-imidazol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-N-imidazol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-C₄-imidazol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-C₄-imidazol-2-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-C₄-imidazol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-C₄-imidazol-3-carboxamida,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-C₄-(N₁-etoxifosfinilmetil)imidazol-3-carboxamida,
- 7-(fenilmetil)-7H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-(fenilmetil)-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 7-[(fenilmetoxi)metil]-7H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-[(fenilmetoxi)metil]-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-[2-(acetiloxi)etil]-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-[2-(hidroxietil)-9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 2-[(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]acetato de etilo,
- ácido 2-[(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]acético,
- [(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]metilfosfonato de dietilo,
- ácido [(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9H-purin-6-il]metilfosfónico,
- 9H-purin-6-il-naftaleno-1-carboxamida,
- 9H-purin-6-il-naftaleno-2-carboxamida,
- ácido (naftaleno-1-carbonilamino-9H-purin-6-il)metilfosfónico,
- ácido (naftaleno-2-carbonilamino-9H-purin-6-il)metilfosfónico,
- 9H-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida,

y sus mezclas.

8. Compuesto de fórmula (I) para un uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, para inhibir al menos una 5'-nucleotidasa seleccionada entre 5'-nucleotidasa citosólica II (cN-II), 5'-nucleotidasa citosólica IA (cN-IA), 5'-nucleotidasa citosólica IB (cN-IB), 5'-nucleotidasa citosólica IIIA (cN-IIIA), 5'-nucleotidasa citosólica IIIB (cN-IIIB), ecto-5'-nucleotidasa (eN, CD73), 5'(3')-desoxinucleotidasa citosólica (cdN) o 5'(3')-desoxinucleotidasa mitocondrial (mdN).

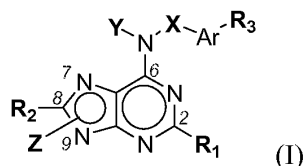
9. Compuesto de fórmula (I) para un uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, **caracterizado por que** está asociado con al menos un análogo de nucleósido y/o al menos un análogo de nucleobase para potenciar el efecto antineoplásico de dicho análogo de nucleósido y/o de nucleobase.

10. Compuesto de fórmula (I) para un uso de acuerdo con la reivindicación 9, en la que:

- el análogo de nucleósido se selecciona entre cladribina, fludarabina, clofarabina, citarabina, gemcitabina, nelarabina, floxuridina o pentostatina,
- el análogo de nucleobase se selecciona entre fluorouracilo, 6-mercaptopurina o 6-tioguanosina.

11. Composición que comprende:

- al menos un compuesto de fórmula (I):



en la que

R₁, R₂, R₃, X, Y y Z son tal como se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5,
Ar representa un bifenilo o un naftilo, pudiendo estar dicho bifenilo o naftilo sustituido por un sustituyente R₃,
estando R₃ unido con Ar en posición orto, meta o para,
estando X unido con Ar en posición orto, meta o para,

en asociación con:

- al menos un análogo de nucleósido seleccionado entre cladribina, fludarabina, clofarabina, citarabina, gemcitabina, nelarabina, floxuridina o pentostatina, y/o
- al menos un análogo de nucleobase seleccionado entre fluorouracilo, 6-mercaptopurina o 6-tioguanosina,

- y opcionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Composición de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el compuesto de fórmula (I) se selecciona entre el grupo que comprende:

- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-2-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-*N*-pirrol-2-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-*N*-pirrol-2-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-*N*-pirrol-3-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-*N*-pirrol-3-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-*N*-pirrol-4-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-*N*-pirrol-4-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-*N*-imidazol-2-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-*N*-imidazol-2-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-*N*-imidazol-3-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-*N*-imidazol-3-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-*C*₄-imidazol-2-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-*C*₄-imidazol-2-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3'-*C*₄-imidazol-3-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-*C*₄-imidazol-3-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4'-*C*₄-(*N*₁-etoxifosfinilmetil)imidazol-3-carboxamida,
- 7-(fenilmetil)-7*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-(fenilmetil)-9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 7-[(fenilmetoxi)metil]-7*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-[(fenilmetoxi)metil]-9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-[2-(acetiloxi)etil]-9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 9-(2-hidroxietil)-9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-3-carboxamida,
- 2-[(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9*H*-purin-6-il]acetato de etilo,
- ácido 2-[(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9*H*-purin-6-il]acético,
- [(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9*H*-purin-6-il]metilfosfonato de dietilo,
- ácido [(1,1'-bifenil)-3-carbonilamino-9*H*-purin-6-il]metilfosfónico,
- 9*H*-purin-6-il-naftaleno-1-carboxamida,
- 9*H*-purin-6-il-naftaleno-2-carboxamida,
- ácido (naftaleno-1-carbonilamino-9*H*-purin-6-il)metilfosfónico,
- ácido (naftaleno-2-carbonilamino-9*H*-purin-6-il)metilfosfónico,
- 9*H*-purin-6-il[1,1'-bifenil]-4-sulfonamida,

y sus mezclas.

13. Composición de acuerdo con la reivindicación 11 o la reivindicación 12 para su uso como medicamento.

14. Composición para un uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el tratamiento del cáncer.

15. Composición para un uso de acuerdo con la reivindicación 13 o 14, para una administración simultánea, separada o secuencial en el tratamiento del cáncer.

16. Compuesto de fórmula (I) para un uso de acuerdo con la reivindicación 6 o 7 o composición para un uso de acuerdo con la reivindicación 14 o 15, en la que el cáncer se selecciona entre:

- tumores sólidos, o
- hemopatías agudas, síndromes mieloproliferativos crónicos y síndromes linfoproliferativos crónicos, leucemia linfocítica crónica, tricoleucemia y mieloma múltiple.

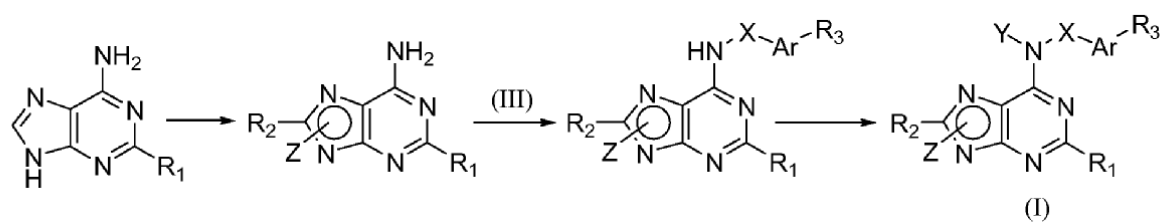
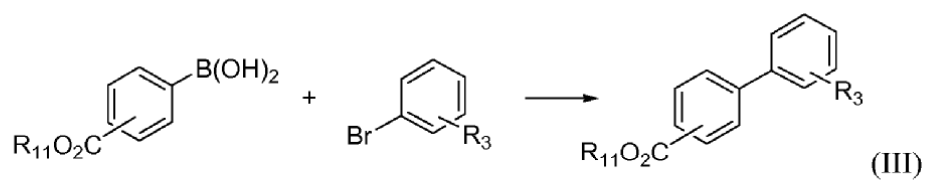
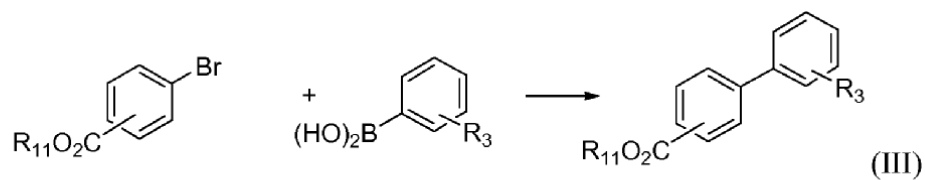
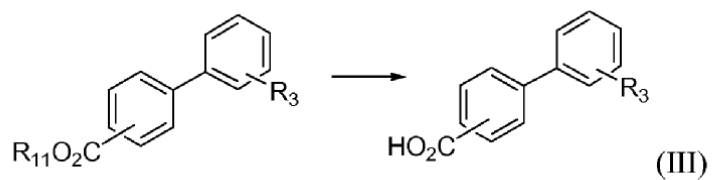
Figura 1**Figura 2:****Fig. 2a****Fig. 2b****Figura 3**

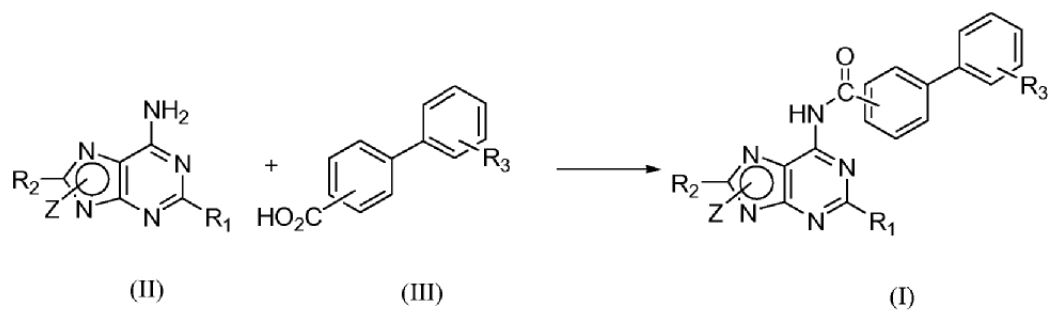
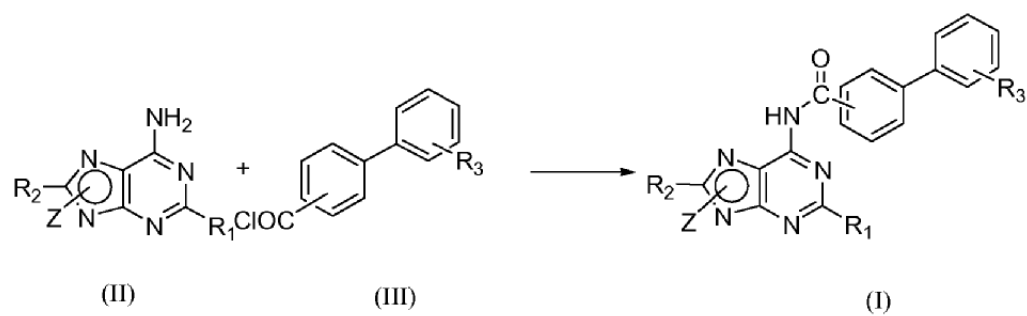
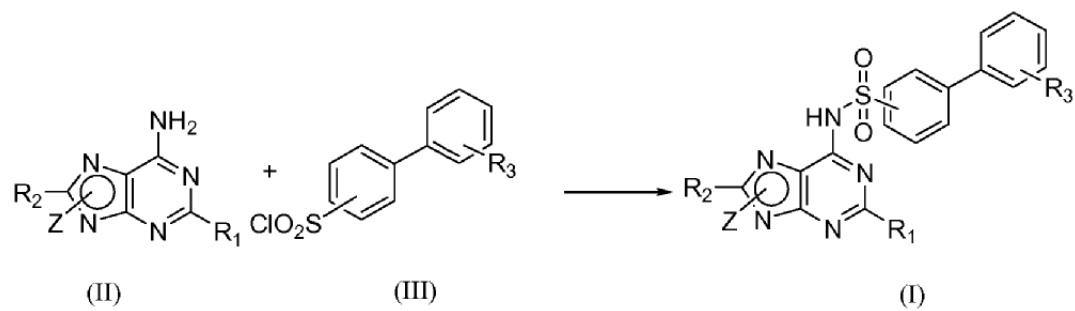
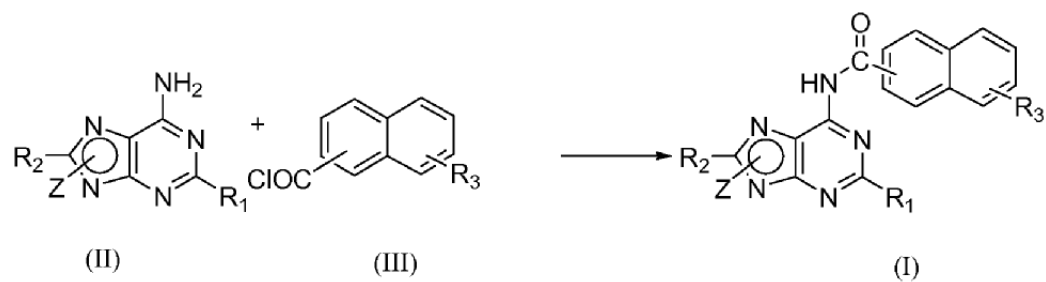
Figura 4**Fig. 4a****Fig. 4b****Fig. 4c****Fig. 4d**

Figura 5

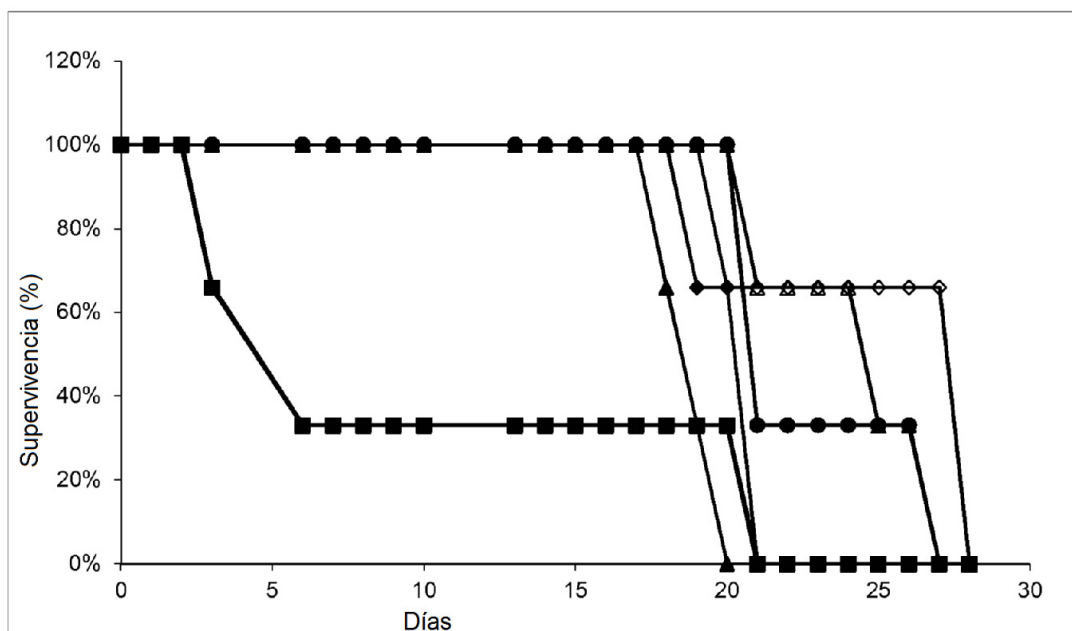


Figura 6

