

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 382 814**

51 Int. Cl.:
A61K 31/10 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 35/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06727202 .1**
96 Fecha de presentación: **16.05.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1888050**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **20.02.2008**

54 Título: **Ácido cis-4-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexanopropanoico para el tratamiento del cáncer**

30 Prioridad:
17.05.2005 GB 0509929
24.10.2005 GB 0521538

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
13.06.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
13.06.2012

73 Titular/es:
MERCK SHARP & DOHME LTD.
HERTFORD ROAD
HODDESDON, HERTFORDSHIRE EN11 9BU, GB

72 Inventor/es:
LEWIS, Huw David;
HARRISON, Timothy y
SHEARMAN, Mark Steven

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 382 814 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

Ácido *cis*-4-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexanopropanoico para el tratamiento del cáncer

La presente invención se refiere al uso de una clase de sulfonas en particular para el tratamiento del cáncer.

5 La señalización de Notch desempeña un papel importante en diversos procesos celulares y del desarrollo, entre los que se incluyen la diferenciación, la proliferación, la supervivencia y la apoptosis (Artavaris - Tsakonas *et al.*, *Science* (1999), 284, 770-776). Hay una gran cantidad de pruebas que también indican que la implicación del aumento o de la prolongación anómala de la señalización de Notch en la tumorigénesis (véase, por ejemplo, Callahan y Egan, *J. Mammary Gland Biol. "Neoplasia"* (2004), 9, 145-163; Collins *et al.*, *Semin. Cancer Biol.* (2004), 14, 357-64; Axelson, *ibid.* (2004), 14, 317-319; Zweidler-McKay y Pear, *ibid* (2004), 14, 329-340; y Weng *et al.*, *Mol. Cell. Biol.* (2003), 23 655-664).

La señalización de Notch1 modificada se ha implicado en la leucemia linfoblástica/los linfomas, los tumores de las glándulas mamarias, el cáncer de pulmón, los neuroblastomas, el cáncer de piel, el cáncer de cuello uterino, los tumores epiteliales y el cáncer de próstata. (Allenspach *et al.*, *Cancer Biology and Therapy*, (2002) 1:5, 466-476).

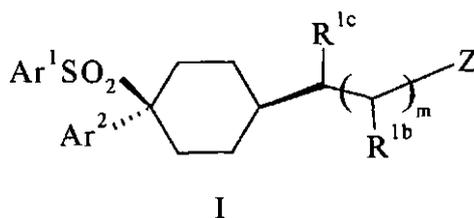
15 Las mutaciones activadores en Notch1 están implicadas en la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T humana (LLA-T) (Weng, *et al.*, *Science*, 306:269-271 (2004)).

La señalización de Notch está provocada por la interacción entre receptor y ligando entre las células vecinas. Como consecuencia de la interacción entre receptor y ligando, la proteína Notch sufre una proteólisis intramembranosa, liberando un fragmento intracelular que migra hacia el núcleo, en el que modula la expresión génica.

20 En vista de la implicación en la tumorigénesis, la inhibición de la señalización de Notch como un procedimiento para tratar los tumores malignos ha suscitado un gran interés. Se han considerado diversos tipos de intervención en el proceso de señalización, tales como la inhibición de la expresión de la proteína Notch, el bloqueo del receptor para evitar la unión al ligando y la inhibición de la proteólisis intramembranosa. Esta última es particularmente atractiva, porque el complejo enzimático responsable de la proteólisis, la gamma-secretasa, se ha estudiado ampliamente en relación con la escisión de otros sustratos proteicos, particularmente, de la proteína precursora amiloide (APP), que está implicada en la enfermedad de Alzheimer. Por lo tanto, se ha identificado un gran número de compuestos que pueden demostrar la inhibición de la escisión de APP mediante gamma-secretasa *in vitro*. Los compuestos en cuestión, comúnmente, muestran una capacidad equivalente para inhibir la escisión de la proteína Notch con gamma-proteína *in vitro* (véase Lewis *et al Biochemistry* (2003), 42, 7580-7586). El uso de inhibidores de gamma-secretasa en el tratamiento del cáncer se revela en los documentos WO 2004/073630, WO 2006/052128, WO 2006/015375 y Tarassishin *et al.*, *PNAS* (2004), 101 (49), 17050-17055. Sin embargo, los estudios clínicos en los que se han usado dichos compuestos se han visto seriamente dificultados por el descubrimiento de una grave toxicidad gastrointestinal (GI) (que se cree que está basada en mecanismos) asociada con esta clase de compuestos (Searfoss *et al.*, *J. Bio. Chem.* (2003), 278, 46107-46116; Wong *et al.*, *ibid* (2004), 279, 12876-12882).

35 Inesperadamente, ahora se ha descubierto que una clase de derivados de sulfona en particular puede proporcionar una inhibición significativa de la gamma-secretasa *in vivo* sin provocar la toxicidad GI observada previamente con otros inhibidores de gamma-secretasa. Esta valiosa propiedad convierte a estos compuestos en adecuados para su uso en el tratamiento de trastornos asociados con la actividad de señalización de Notch, en concreto, con el cáncer.

Por lo tanto, según la invención, se proporciona un compuesto de fórmula I:



40 en la que:

- m es 1;
- Z representa CO₂R^{2a};
- R^{1b} representa H;
- R^{1c} representa H;
- 45 Ar¹ representa 4-clorofenilo o 4-trifluorometilfenilo;
- Ar² representa 2,5-difluorofenilo;
- R^{2a} representa H, metilo, etilo, propilo o butilo;
- o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

para su uso en un procedimiento para tratar el cáncer, procedimiento que comprende la administración oral de dicho compuesto a un paciente en necesidad del mismo.

El sujeto es preferentemente un mamífero, en particular, un ser humano.

5 Cuando una variable aparece más de una vez en la fórmula I o en un sustituyente de la misma, cada aparición individual de esa variable es independiente de cualquier otra, a no ser que se especifique lo contrario.

10 Para su uso en medicina, los compuestos de fórmula I pueden estar ventajosamente en forma de sales farmacéuticamente aceptables, pero pueden ser útiles otras sales en la preparación de dichos compuestos o de sus sales farmacéuticamente aceptables. Las sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales de adición de ácido tales como las formadas con ácido clorhídrico, sulfúrico, metanosulfónico, fumárico, maleico, succínico, acético, benzoico, oxálico, cítrico, tartárico, carbónico o fosfórico, y cuando los compuestos portan un resto ácido, sales sodio, potasio, calcio o magnesio, y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, p. ej., sales de amonio cuaternario o sales de piridinio.

15 Cuando los compuestos útiles en la invención tienen al menos un centro asimétrico, pueden existir en forma de sus correspondientes enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros asimétricos, también pueden existir además como diastereómeros. Se entenderá que la totalidad de dichos isómeros y sus mezclas en cualquier proporción está englobada en el alcance de la presente invención.

20 Los ejemplos de los compuestos individuales según la fórmula I se proporcionan en el apartado de Ejemplos adjunto. Los compuestos de fórmula I se pueden preparar según lo descrito en los documentos WO 03/018543 y WO 2004/013090. En la presente memoria, se incluyen ejemplos específicos. Los ejemplos preferidos incluyen ácido *cis*-4-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexanopropanoico y la sal sodio del mismo, que se puede preparar según lo descrito en el documento WO 2004/013090.

25 Se ha observado que los compuestos según la fórmula I inhiben la acción proteolítica de la gamma-secretasa hacia una serie de sustratos proteicos, entre los que se incluyen Notch y APP, tanto *in vitro* como *in vivo*. Sorprendentemente, la inhibición *in vivo* de la gamma-secretasa se obtiene en ausencia de la toxicidad GI previamente observada. Así pues, los compuestos de fórmula I representativos se han administrado a varias especies (incluyendo la especie humana) durante períodos prolongados a dosis suficientes como para provocar una importante atenuación de la actividad gamma-secretasa (probada por la reducción de los niveles de A β en plasma, un producto de la escisión de APP por la gamma-secretasa) sin ninguna prueba de toxicidad GI.

30 En vista de este perfil de actividad deseable e inesperado, los compuestos son adecuados par su uso en el tratamiento de afecciones asociadas con la señalización de Notch, en concreto, con el cáncer.

35 Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos, las composiciones y los procedimientos de la invención incluyen, pero sin limitación: cardíaco: sarcoma (angiosarcoma, fibrosarcoma, rabdomiosarcoma, liposarcoma), mioxoma, rabdomioma, fibroma, lipoma y teratoma; pulmón: carcinoma broncogénico (células escamosas, células pequeñas no diferenciadas, células grandes no diferenciadas, adenocarcinoma), carcinoma alveolar (bronquiolar), adenoma bronquial, sarcoma, linfoma, hamartoma condromatoso, mesotelioma; gastrointestinal: esófago (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, leiomioma, linfoma), estómago (carcinoma, linfoma, leiomioma), páncreas (adenocarcinoma ductal, insulinoma, glucagonoma, gastrinoma, tumores carcinoideos, vipoma), intestino delgado (adenocarcinoma, linfoma, tumores carcinoideos, sarcoma de Kaposi, leiomioma, hemangioma, lipoma, neurofibroma, fibroma), intestino grueso (adenocarcinoma, adenoma tubular, adenoma vellosa, hamartoma, leiomioma) colon, colorectal, rectal; tracto genitourinario: riñón (adenocarcinoma, tumor de Wilm [nefroblastoma], linfoma, leucemia), vejiga y uretra (carcinoma de células escamosas, carcinoma de células transitorias, adenocarcinoma), próstata (adenocarcinoma, sarcoma), testículo (seminoma, teratoma, carcinoma embrionario, teratocarcinoma, coriocarcinoma, sarcoma, carcinoma de células intersticiales, fibroma, fibroadenoma, tumores adenomatoideos, lipoma); hígado: hepatoma (carcinoma hepatocelular), colangiocarcinoma, hepatoblastoma, angiosarcoma, adenoma hepatocelular, hemangioma; hueso: sarcoma osteogénico (osteosarcoma), fibrosarcoma, histiocitoma fibroso maligno, condrosarcoma, sarcoma de Ewing, linfoma maligno (sarcoma de células del retículo), mieloma múltiple, cordoma tumoral de células gigantes malignas, osteocronfoma (exostosis osteocartilaginosa), condroma benigno, condroblastoma, condromixofibroma, osteoma osteoide y tumores de células gigantes; sistema nervioso: cráneo (osteoma, hemangioma, granuloma, xantoma, osteítis deformante), meninges (meningioma, meningiosarcoma, gliomatosis), cerebro (astrocitoma, meduloblastoma, glioma, ependimoma, germinoma [pinealoma], glioblastoma multiforme, oligodendroglioma, schwannoma, retinoblastoma, tumores congénitos), neurofibroma de médula espinal, meningioma, glioma, sarcoma); ginecológico: útero (carcinoma endometrial), cuello uterino (carcinoma cervical, displasia cervical pretumoral), ovarios (carcinoma de ovario [cistadenocarcinoma seroso, cistadenocarcinoma mucinoso, carcinoma sin clasificar], tumores de células granulosa-tecales, tumores de células de Sertoli-Leydig, disgerminoma, teratoma maligno), vulva (carcinoma de células escamosas, carcinoma intraepitelial, adenocarcinoma, fibrosarcoma, melanoma), vagina (carcinoma de células transparentes, carcinoma de células escamosas, sarcoma botriode (rabdomiosarcoma embrionario), trompas de Falopio (carcinoma); hematológico: sangre (leucemia mieloide [aguda y crónica], leucemia linfoblástica aguda, leucemia linfocítica crónica, enfermedades mieloproliferativas, mieloma múltiple, síndrome mielodisplásico), enfermedad de Hodgkin, linfoma de

no Hodgkin [linfoma maligno]; piel: melanoma maligno, carcinoma de células basales, carcinoma de células escamosas, sarcoma de Karposi, lunares nevos displásicos, lipoma, angioma, dermatofibroma, queloides, psoriasis; y glándulas suprarrenales: neuroblastoma. De este modo, la expresión "célula cancerosa" como se proporciona en la presente memoria incluye una célula sometida a una cualquiera de las afecciones anteriormente identificadas.

- 5 Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, pero sin limitación: mama, próstata, colon, pulmón, cerebro, testicular, estómago, páncreas, piel, intestino delgado, intestino grueso, garganta, cabeza y cuello, oral, hueso, hígado, vejiga, riñón, tiroides y sangre.

- 10 Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y las composiciones de la invención incluyen, en particular, todos los tipos en los que se sabe que la señalización de Notch desempeña un papel en la formación inicial, la proliferación o la metástasis de las células cancerosas. La señalización de Notch1 modificada se ha implicado en la leucemia linfoblástica/los linfomas, los tumores de las glándulas mamarias, el cáncer de pulmón, los neuroblastomas, el cáncer de piel, el cáncer de cuello uterino, los tumores epiteliales y el cáncer de próstata. (Allenspach *et al.*, *Cancer Biology and Therapy*, 1:5, 466-476, 2002). Por lo tanto, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de los cánceres anteriormente descritos.

- 15 Las mutaciones activadoras de Notch1 están implicadas en la leucemia linfoblástica aguda de linfocitos T humana (LLA-T) (Weng, *et al.*, *Science*, 306:269-271 (2004)). Los compuestos de la presente invención son, por tanto, útiles en el tratamiento de LLA-T.

Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y las composiciones de la invención incluyen: mama, próstata, colon, ovario, colorrectal, cerebro y pulmón.

- 20 Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y las composiciones de la invención incluyen: linfoma y leucemia.

Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y las composiciones de la invención incluyen cáncer de mama.

- 25 Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y las composiciones de la invención incluyen cáncer de pulmón, en concreto, cáncer de pulmón de células no pequeñas.

Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y las composiciones de la invención incluyen cáncer de colon y cáncer colorrectal.

Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y las composiciones de la invención incluyen cáncer de cerebro, que incluye glioma, meduloblastoma y ependimoma.

- 30 Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y las composiciones de la invención incluyen poliposis adenomatosa familiar (PAF).

Los cánceres que se pueden tratar con los compuestos y las composiciones de la invención incluyen esófago de Barrett.

- 35 Se ha observado que la exposición a los compuestos de la presente invención provoca una detención del ciclo celular, en particular, una detención de G₀/G₁, en poblaciones de células con un alto nivel de expresión de Notch, pero no en poblaciones que carecen de dicha expresión. Además, se ha descubierto que las células detenidas sufren apoptosis selectivamente. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención tienen el potencial de dirigirse selectivamente a células malignas sin dañar a las células sanas circundantes.

- 40 Los compuestos de la presente invención son adecuados para el tratamiento del cáncer mediante el direccionamiento selectivo hacia células madre cancerosas.

Los compuestos de fórmula I se pueden administrar a mamíferos, incluyendo seres humanos, bien solos o en combinación con vehículos, excipientes o diluyentes farmacéuticamente aceptables, en una composición farmacéutica según la práctica farmacéutica estándar. Los compuestos se pueden administrar oralmente.

- 45 Las composiciones farmacéuticas que contiene el ingrediente activo pueden estar en forma adecuada para un uso oral, por ejemplo, en forma de comprimidos, píldoras, pastillas, suspensiones acuosas u oleaginosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas a un uso oral se pueden preparar según cualquier procedimiento conocido en la técnica de fabricación de composiciones farmacéuticas, y dichas composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en edulcorantes, aromatizantes, colorantes y conservantes, con el fin de proporcionar preparaciones farmacéuticamente con una buena presentación y un sabor agradable. Los comprimidos contienen el ingrediente activo mezclado con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos que son adecuados para la fabricación de comprimidos. Estos excipientes pueden ser, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes granulantes y desintegrantes, por ejemplo, celulosa microcristalina, croscarmellosa de sodio, almidón de maíz o ácido algínico; aglutinantes, por ejemplo,
- 50

almidón, gelatina, polivinilpirrolidona o acacia; y lubricantes, por ejemplo, estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Los comprimidos pueden estar sin revestir o ser revestidos mediante técnicas conocidas para enmascarar un sabor desagradable o retrasar su desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y, por tanto, proporcionar una acción sostenida en un periodo más largo de tiempo. Por ejemplo, se puede emplear un material enmascarador del sabor hidrosoluble, tal como hidroxipropilmetilcelulosa o hidroxipropilcelulosa, o un material retardador temporal, tal como etilcelulosa, butirato de acetato de celulosa.

Las formulaciones para un uso oral también se pueden presentar como cápsulas de gelatina dura, en las que el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, con carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda, en las que el ingrediente activo está mezclado con un vehículo hidrosoluble tal como polietilenglicol o un medio oleaginoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Las suspensiones acuosas contienen el material activo mezclado con excipientes adecuados para la elaboración de suspensiones acuosas. Dichos excipientes son agentes de suspensión, por ejemplo, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; los agentes dispersantes o humectantes pueden ser fosfatida natural, por ejemplo, lecitina o productos de condensación de un óxido de alquileo con ácidos grasos, por ejemplo, estearato de polioxietileno, o productos de condensación de óxido de etileno con alcoholes alifáticos de cadena larga, por ejemplo, oxicetanol heptadecaetilénico, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y un hexitol, tales como monooleato de polioxietilensorbitol, o productos de condensación de óxido de etileno con ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polietilensorbitán. Las suspensiones acuosas también pueden contener uno o más conservantes, por ejemplo, etilo o *p*-hidroxibenzoato de *n*-propilo, uno o más colorantes, uno o más aromatizantes, y uno o más edulcorantes, tales como sacarosa, sacarina o aspartamo.

Las suspensiones oleaginosas se pueden formular suspendiendo el ingrediente activo en un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de oliva, aceite de sésamo o aceite de coco, en un aceite mineral tal como parafina líquida. Las suspensiones oleaginosas pueden contener un agente espesante, por ejemplo, cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los edulcorantes tales como los expuestos anteriormente y los aromatizantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral agradable. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como hidroxianisol butilado o alfa-tocoferol.

Los polvos y gránulos dispersables adecuados para la preparación de una suspensión acuosa mediante la adición de agua proporcionan el ingrediente activo mezclado con un agente dispersante o humectante, agente de suspensión y uno o más conservantes. Los agentes dispersantes o humectantes y los agentes de suspensión adecuados se ejemplifican con los anteriormente mencionados. También pueden estar presentes otros excipientes como, por ejemplo, agentes edulcorantes, aromatizantes y colorantes. Estas composiciones se pueden conservar mediante la adición de un antioxidante, tal como ácido ascórbico.

Las composiciones nuevas también se pueden administrar en forma de una emulsión de aceite en agua. La fase oleaginosas puede ser un aceite vegetal, por ejemplo, aceite de oliva o aceite de cacahuete, o un aceite mineral, por ejemplo, parafina líquida o mezclas de estos. Los agentes emulsionantes adecuados pueden ser fosfatidas naturales, por ejemplo, lecitina de semilla de soja y ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de sorbitán, y productos de condensación de dichos ésteres parciales con óxido etilénico, por ejemplo, monooleato de polioxietilén-sorbitán. Las emulsiones también pueden contener agentes edulcorantes, aromatizantes, conservantes y antioxidantes.

Los jarabes y elixires se pueden formular con agentes edulcorantes, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol o sacarosa. Dichas formulaciones también pueden contener un emoliente, un conservante, agentes aromatizantes y colorantes, y un antioxidante.

Cuando el compuesto según la presente invención se administra a un sujeto humano, la dosis diaria normalmente estará determinada por el médico que la prescriba, variando en general la dosis según la edad, el peso y la respuesta de cada paciente, así como con la gravedad de los síntomas del paciente.

La pauta de dosificación al utilizar los compuestos de la presente invención se puede seleccionar según una variedad de factores que incluyen tipo, especie, edad, peso, sexo y tipo de cáncer que se vaya a tratar; gravedad (i.e., la fase) del cáncer que se vaya a tratar; la vía de administración; la función renal y hepática del paciente; y el compuesto o la sal del mismo empleado en particular. Cualquier médico o veterinario experimentado en la técnica puede determinar fácilmente y prescribir la cantidad eficaz del fármaco necesaria para tratar, por ejemplo, para prevenir, inhibir (completa o parcialmente) o detener el progreso de la enfermedad. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en una dosis diaria total de hasta 1.000 mg. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar una vez al día (QD) o dividirse en múltiples dosis diarias, tales como dos veces al día (BID) o tres veces al día (TID). Los compuestos de la presente invención se pueden administrar a una dosis diaria total de hasta 1.000 mg, p.ej., 200 mg, 300 mg, 400 mg, 600 mg, 800 mg o 1.000 mg, que se pueden administrar en una dosis diaria o se puede dividir en múltiples dosis diarias según lo descrito anteriormente.

Además, la administración puede ser continua, i.e., diaria o intermitente. Los términos “intermitente” o “intermitentemente”, como se usan en la presente memoria, significan detener e iniciar a cualquier intervalo regular o irregular. Por ejemplo, la administración intermitente de un compuesto de la presente invención puede ser la administración durante uno a seis días a la semana o puede significar la administración en ciclos (p. ej., administración diaria durante dos a ocho semanas consecutivas, luego un periodo de descanso sin administración de hasta una semana) o puede significar la administración en días alternos.

Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar según cualquier pauta de dosificación descrita anteriormente, consecutivamente durante unas cuantas semanas, seguida de un periodo de descanso. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención se pueden administrar según una cualquiera de las pautas descritas anteriormente de dos a ocho semanas, seguida de un periodo de descanso de una semana, o dos veces al día a una dosis de 100-500 mg durante tres a cinco días a la semana. En otra realización particular, los compuestos de la presente invención se pueden administrar tres veces al día durante dos semanas consecutivas, seguidas de una semana de descanso.

En un ejemplo más de dosificación intermitente, los compuestos de la presente invención se administran tres días consecutivos seguidos de cuatro días de descanso.

En otro ejemplo más de dosificación intermitente, los compuestos de la presente invención se administran en un día seguido de seis días de descanso.

En otro ejemplo más de dosificación intermitente, los compuestos de la presente invención se administran un día seguido de 10 a 13 días de descanso.

Los presentes compuestos también son útiles en combinación con agentes terapéuticos y agentes anti-cancerígenos conocidos. Por ejemplo, los presentes compuestos son útiles en combinación con agentes anti-cancerígenos conocidos. Las combinaciones de los compuestos revelados actualmente con otros agentes anti-cancerígenos o quimioterapéuticos pertenecen al ámbito de la invención. En “Cancer Principles and Practice of Oncology” de V. T. Devita y S. Hellman (editores), VI edición (15 de febrero de 2001), Lippincott Williams & Wilkins Publishers, se pueden encontrar ejemplos de dichos agentes. Cualquier experto en la técnica podría diferenciar qué combinaciones de agentes serían útiles en base a las características particulares de los fármacos y del cáncer en cuestión. Dichos agentes anti-cancerígenos incluyen los siguientes: moduladores de los receptores estrogénicos, moduladores de los receptores androgénicos, moduladores de los receptores retinoides, agentes citotóxicos/citostáticos, agentes antiproliferativos, inhibidores de las fenil-proteína transferasa, inhibidores de la HMG-CoA reductasa y otros inhibidores de la angiogénesis, inhibidores de la proteasa del VIH, inhibidores de la transcriptasa inversa, inhibidores de la proliferación celular y de la señalización de supervivencia y agentes que interfieren en los puntos de control del ciclo celular. Los presentes compuestos son particularmente útiles cuando se coadministran con radioterapia.

“Moduladores de los receptores estrogénicos” se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión del estrógeno con el receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores de receptores estrogénicos incluyen, pero sin limitación, tamoxifeno, raloxifeno, idoxifeno, LY353381, LY1117081, toremifeno, fulvestrant, 4-[7-(2,2-dimetil-1-oxopropoxi-4-metil-2-[4-[2-(1-piperidinil)etoxi]fenil]-2H-1-benzopiran-3-il]-fenil-2,2-dimetilpropanoato, 4,4'-dihidroxi-benzofenona-2,4-dinitrofenil-hidrazona y SH646.

“Moduladores de los receptores androgénicos” se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de los andrógenos con el receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de moduladores de receptores androgénicos incluyen finasterida y otros inhibidores de la 5 α -reductasa, nilutamida, flutamida, bicalutamida, liarozol y acetato de abiraterona.

“Moduladores de los receptores retinoides” se refiere a compuestos que interfieren con o inhiben la unión de los retinoides con el receptor, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de dichos moduladores de receptores retinoides incluyen bexaroteno, tretinoína, ácido 13-*cis*-retinoico, ácido 9-*cis*-retinoico, α -difluorometilomitina, ILX23-7553, *trans*-N-(4'-hidroxifenil)retinamida y N-4-carboxifenil-retinamida.

“Agentes citotóxicos/citostáticos” se refiere a compuestos que provocan la muerte celular o inhiben la proliferación celular fundamentalmente interfiriendo directamente en el funcionamiento celular o que interfieren en la miosis celular, incluyendo agentes de alquilación, factores de necrosis tumoral, intercaladores, compuestos activables mediante hipoxia, inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizadores de microtúbulos, inhibidores de la quinesis mitótica, inhibidores de la histona desacetilasa, inhibidores de las quinasas implicadas en la progresión mitótica, inhibidores de las quinasas implicadas en las vías de transducción de señales de los factores de crecimiento y de las citoquinas, antimetabolitos, modificadores de la respuesta biológica, agentes terapéuticos hormonales/antihormonales, factores de crecimiento hematopoyéticos, agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales, inhibidores de la topoisomerasa, inhibidores del proteosoma, inhibidores de la ubiquitina ligasa e inhibidores de la aurora quinasa.

Los ejemplos de agentes citotóxicos/citostáticos incluyen, pero sin limitación, sertenef, cachectina, ifosfamida, tasonermina, lonidamina, carboplatino, altretamina, prednimustina, dibromodulcitol, ranimustina, fotemustina, nedaplatino, oxaliplatino, temozolomida, heptaplatino, estramustina, improsulfano tosilato, trofosfamida, nimustina,

5 cloruro de dibrospidio, pumitepa, lobaplatino, satraplatino, profiromicina, cisplatino, irofulvén, dexifosfamida, *cis*-aminedicloro(2-metil-piridina)platino, bencilguanina, glufosfamida, GPX100, tetracloruro de (*trans*, *trans*, *trans*)-bis-mu-(hexano-1,6-diamina)-mu-[diamina-platino(II)]bis[diamina(cloro)platino (II)], diarizidinespermina, trióxido arsénico, 1-(11-dodecilamino-10-hidroxiundecil)-3,7-dimetilxantina, zorubicina, idarubicina, daunorubicina, bisantreno, mitoxantrona, pirarubicina, pinafida, valrubicina, amrubicina, antineoplastón, 3'-desamino-3'-morfolino-13-desoxo-10-hidroxicarminomicina, annamicina, galarubicina, elinafida, MEN10755, 4-desmetoxi-3-desamino-3-aziridinil-4-metilsulfonil-daunorubicina (véase el documento WO 00/50032), inhibidores de la Raf quinasa (tales como Bay43-9006) e inhibidores de mTOR (tales como CCI-779 de Wyeth).

Un ejemplo de un compuesto activable mediante hipoxia es la tirapazamina.

10 Los ejemplos de inhibidores del proteosoma incluyen, pero sin limitación, lactacistina y MLN-341 (Velcade).

15 Los ejemplos de inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizadores de microtúbulos incluyen paclitaxel, sulfato de vindesina, 3',4'-dideshidro-4'-desoxi-8'-norvincalcoblastina, docetaxel, rizoxina, dolastatina, isetionato de mivobulina, auristatina, cepadotina, RPR109881, BMS184476, vinflunina, criptoficina, sulfonamida de 2,3,4,5,6-pentafluoro-*N*-(3-fluoro-4-metoxifenil)benzeno, anhdrovinblastina, *N,N*-dimetil-*L*-valil-*L*-valil-*N*-metil-*L*-valil-*L*-prolil-*L*-prolina-*t*-butilamida, TDX258, las epotilonas (véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses n.º 6.284.781 y 6.288.237) y BMS188797. En una realización, las epotilonas no están incluidas en los inhibidores de microtúbulos/agentes estabilizadores de microtúbulos.

20 Algunos ejemplos de inhibidores de la topoisomerasa son topotecán, hicaptamina, irinotecán, rubitecán, 6-etoxipropionil-3',4'-*O*-exo-benciliden-chartreusina, 9-metoxi-*N,N*-dimetil-5-nitropirazolo[3,4,5-*kl*]acridina-2-(6*H*)propanamina, 1-amino-9-etil-5-fluoro-2,3-dihidro-9-hidroxi-4-metil-1*H*,12*H*-benzo[de]pirano[3',4':b,7]-indolizino[1,2b]quinolina-10,13(9*H*,15*H*)diona, lurtotecano, 7-[2-(*N*-isopropilamino)etil]-(2*S*)camptotecina, BNP1350, BNPI1100, BN80915, BN80942, etopósido-fosfato, tenipósido, sobuzoxano, 2'-dimetilamino-2'-desoxi-etopósido, GL331, *N*-[2-(dimetilamino)etil]-9-hidroxi-5,6-dimetil-6*H*-pirido[4,3-*b*]carbazol-1-carboxamida, asulacrina, (5a, 5aB, 8aa, 9b)-9-[2-

25 hexohidrofuro(3',4':6,7)nafto(2,3-*d*)-1,3-dioxol-6-ona, 2,3-(metilendioxi)-5-metil-7-hidroxi-8-metoxibenzo[*c*]fenantridinio, 6,9-bis[(2-aminoetil)amino]benzo[*g*]isoguinolina-5,10-diona, 5-(3-aminopropilamino)-7,10-dihidroxi-2-(2-hidroxi-etilaminometil)-6*H*-pirazolo[4,5,1-*de*]acridin-6-ona, *N*-[1-[2(dietilamino)etilamino]-7-metoxi-9-*oxo*-9*H*-tioaxanten-4-ilmetil]formamida, *N*-(2-(dimetilamino)etil)acridin-4-carboxamida, 6-[[2-(dimetilamino)etil]amino]-3-hidroxi-7*H*-indeno[2,1-*c*]quinolin-7-ona y dimesna.

30 Los ejemplos de inhibidores de quinesinas mitóticas y, en particular, de la quinesina mitótica humana KSP, se describen en las publicaciones WO03/039460, WO03/050064, WO03/050122, WO03/049527, WO03/049679, WO03/049678, WO04/039774, WO03/079973, WO03/099211, WO03/105855, WO03/106417, WO04/037171, WO04/058148, WO04/058700, WO04/126699, WO05/018638, WO05/019206, WO05/019205, WO05/018547, WO05/017190, US2005/0176776. En una realización, los inhibidores de quinesinas mitóticas incluyen, pero sin

35 limitación, inhibidores de KSP, inhibidores de MKLP1, inhibidores de CENP-E, inhibidores de MCAK e inhibidores de Rab6-KIFL.

Los ejemplos de "inhibidores de histona desacetilasa" incluyen, pero sin limitación, SAHA, TSA, oxamflatina, PXD101, MG98 y escriptaid. En la publicación Miller, T. A. *et al. J. Med. Chem.* 46(24):5097-5116 (2003), se pueden encontrar más referencias a otros inhibidores de la histona desacetilasa.

40 Los "inhibidores de las quinasas implicadas en la progresión mitótica" incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la aurora quinasa, inhibidores de las quinasas de tipo Polo (PLK; en concreto, inhibidores de PLK-1), inhibidores de bub-1 e inhibidores de bub-R1. Un ejemplo de un "inhibidor de la aurora quinasa" es VX-680.

45 Los "agentes antiproliferativos" incluyen oligonucleótidos de ARN y ADN antisentido, tales como G3139, ODN698, RVASK-RAS, GEM231 y INX3001, y antimetabolitos tales como enocitabina, carmofur, tegafur, pentostatina, doxifluridina, trimetrexato, fludarabina, capecitabina, galocitabina, citarabina ocfosfato, fosteabina sódica hidratada, raltitrexed, paltitrexid, emitefur, tiazoferina, decitabina, nolatrexed, pemetrexed, nelzarabina, 2'-desoxi-2'-metilidencitidina, 2'-fluorometilen-2'-desoxicitidina, *N*-[5-(2,3-dihidro-benzofuril)sulfonil]-*N'*-(3,4-diclorofenil)urea, *N*6-[4-desoxi-4-[*N*2]-2(*E*),4(*E*)-tetradecadienoil]glicilamino]-*L*-glicero-*B*-*L*-manno-heptopiranosil]adenina, aplidina, ecteinascidina, troxacitabina, ácido 4-[2-amino-4-*oxo*-4,6,7,8-tetrahidro-3*H*-pirimidino[5,4-*b*][1,4]tiazin-6-il-(*S*)-etil]-2,5-

50 tienoíl-*L*-glutámido, aminopterina, 5-fluorouracil, alanosina, éster de ácido 11-acetil-8-(carbamoiloximetil)-4-formil-6-metoxi-14-*oxa*-1,11-diazatetraciclo(7.4.1.0.0)-tetradeca-2,4,6-trien-9-il-acético, swainsonina, lometrexol, dexrazoxano, metioninasa, 2'-ciano-2'-desoxi-*N*4-palmitoil-1-*B*-*D*-arabinofuranosil-citosina, tiosemicarbazona de 3-aminopiridina-2-carboxaldehído y trastuzumab.

55 Los ejemplos de agentes terapéuticos dirigidos a anticuerpos monoclonales incluyen aquellos agentes terapéuticos que tienen agentes citotóxicos o radioisótopos unidos a un anticuerpo monoclonal específico de una célula cancerosa o de una célula diana. Los ejemplos incluyen Bexxar.

"Inhibidores de la HMG-CoA reductasa" se refiere a inhibidores de 3-hidroxi-3-metilglutaril-CoA reductasa. Los ejemplos de inhibidores de HMG-CoA reductasa que se pueden usar incluyen, pero sin limitación, lovastatina

(MEVACOR®; véanse las patentes estadounidenses n.º 4.231.938, 4.294.926 y 4.319.039), simvastatina (ZOCOR®; véanse las patentes estadounidenses n.º 4.444.784, 4.820.850 y 4.916.239), pravastatina (PRAVACHOL®; véanse las patentes estadounidenses n.º 4.346.227, 4.537.859, 4.410.629, 5.030.447 y 5.180.589), fluvastatina (LESCOL®; véanse las patentes estadounidenses n.º 5.354.772, 4.911.165, 4.929.437, 5.189.164, 5.118.853, 5.290.946 y 5.356.896), atorvastatina (LIPITOR®; véanse las patentes estadounidenses n.º 5.273.995, 4.681.893, 5.489.691 y 5.342.952) y cerivastatina (también conocida como rivastatina y BAYCHOL®; véase la patente estadounidense n.º 5.177.080). Las fórmulas estructurales de estos y otros inhibidores de HMG-CoA reductasa que se pueden usar en los presentes procedimientos se describen en la página 87 de M. Yalpani, "Cholesterol Lowering Drugs", Chemistry & Industry, pp. 85-89 (5 de febrero de 1996) y las patentes estadounidenses n.º 4.782.084 y 4.885.314. La expresión "inhibidor de HMG-CoA reductasa", como se usa en la presente memoria, incluye todas las formas de ácido abierto y de lactona farmacéuticamente aceptables (i.e., en las que el anillo de lactona se abre para formar el ácido libre) así como las formas de sal y éster de los compuestos que tienen actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa y, por tanto, el uso de dichas sales, ésteres, formas de ácido abierto y de lactona se incluyen en el ámbito de la presente invención.

"Inhibidor de fenil-proteína transferasa" se refiere a un compuesto que inhibe una cualquiera o cualquier combinación de las enzimas de fenil-proteína transferasa, incluyendo farnesil-proteína transferasa (FPTasa), geranilgeranil-proteína transferasa de tipo I (GGPTasa I) y geranilgeranil-proteína transferasa de tipo II (GGPTasa II, también denominada GGPTasa de Rab).

Los ejemplos de inhibidores de la fenil-proteína transferasa se pueden encontrar en las siguientes publicaciones y patentes: WO 96/30343, WO 97/18813, WO 97/21701, WO 97/23478, WO 97/38665, WO 98/28980, WO 98/29119, WO 95/32987, patente estadounidense n.º 5.420.245, patente estadounidense n.º 5.523.430, patente estadounidense n.º 5.532.359, patente estadounidense n.º 5.510.510, patente estadounidense n.º 5.589.485, patente estadounidense n.º 5.602.098, publicación de patente europea 0 618 221, publicación de patente europea 0 675 112, publicación de patente europea 0 604 181, publicación de patente europea 0 696 593, WO 94/19357, WO 95/08542, WO 95/11917, WO 95/12612, WO 95/12572, WO 95/10514, patente estadounidense n.º 5.661.152, WO 95/10515, WO 95/10516, WO 95/24612, WO 95/34535, WO 95/25086, WO 96/05529, WO 96/06138, WO 96/06193, WO 96/16443, WO 96/21701, WO 96/21456, WO 96/22278, WO 96/24611, WO 96/24612, WO 96/05168, WO 96/05169, WO 96/00736, patente estadounidense n.º 5.571.792, WO 96/17861, WO 96/33159, WO 96/34850, WO 96/34851, WO 96/30017, WO 96/30018, WO 96/30362, WO 96/30363, WO 96/31111, WO 96/31477, WO 96/31478, WO 96/31501, WO 97/00252, WO 97/03047, WO 97/03050, WO 97/04785, WO 97/02920, WO 97/17070, WO 97/23478, WO 97/26246, WO 97/30053, WO 97/44350, WO 98/02436 y patente estadounidense n.º 5.532.359. En *European J. of Cancer*, Vol. 35, n.º 9, pp.1394-1401 (1999), se puede encontrar un ejemplo del papel del inhibidor de la fenil-proteína transferasa en la angiogénesis.

"Inhibidores de la angiogénesis" se refiere a compuestos que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos, independientemente del mecanismo. Los ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero sin limitación, inhibidores de la tirosina quinasa, tales como inhibidores de los receptores de la tirosina quinasa Flt-1 (VEGFR1) y Flk-1/KDR (VEGFR2), inhibidores de los factores de crecimiento derivados de la epidermis, de fibroblastos o de plaquetas, inhibidores de MMP (metaloproteasa matricial), bloqueadores de la integrina, interferón- α , interleucina-12, polisulfato de pentosán, inhibidores de la ciclooxigenasa, incluyendo anti-inflamatorios no esteroideos (AINE) como la aspirina y el ibuprofeno, así como inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 como el celecoxib y rofecoxib (PNAS, Vol. 89, p. 7384 (1992); JNCI, Vol. 69, p. 475 (1982); *Arch. Ophthalmol.*, Vol. 108, p.573 (1990); *Anat. Rec.*, Vol. 238, p.68 (1994); *FEBS Letters*, Vol. 372, p. 83 (1995); *Clin. Orthop.* Vol. 313, p. 76 (1995); *J. Mol. Endocrinol.*, Vol. 16, p.107 (1996); *Jpn. J. Pharmacol.*, Vol. 75, p. 105 (1997); *Cancer Res.*, Vol. 57, p. 1625 (1997); *Cell*, Vol. 93, p. 705 (1998); *Intl. J. Mol. Med.*, Vol. 2, p. 715 (1998); *J. Biol. Chem.*, Vol. 274, p. 9116 (1999)), antiinflamatorios esteroideos (tales como corticosteroides, mineralocorticoides, dexametasona, prednisona, prednisolona, metilpred, betametasona), carboxiamidotriazol, combretastatina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil-fumagillol, talidomida, angiostatina, troponina-1, antagonistas de la angiotensina II (véase Fernandez *et al.*, *J. Lab. Clin. Med.* 105:141-145 (1985)), y anticuerpos contra VEGF (véase, *Nature Biotechnology*, Vol. 17, pp. 963-968 (octubre de 1999); Kim *et al.*, *Nature*, 362, 841-844 (1993); WO 00/44777; y WO 00/61186).

Otros agentes terapéuticos que modulan o inhiben la angiogénesis y que también se pueden usar en combinación con los compuestos de la presente invención incluyen agentes que modulan o inhiben los sistemas de coagulación y de fibrinólisis (véase una revisión en *Clin. Chem. La. Med.* 38:679-692 (2000)). Los ejemplos de dichos agentes que modulan o inhiben las vías de coagulación y de fibrinólisis incluyen, pero sin limitación, heparina (véase *Thromb. Haemost.* 80:10-23 (1998)), heparinas de bajo peso molecular e inhibidores de la carboxipeptidasa U (también conocidos como inhibidores del inhibidor de la fibrinólisis activable con trombina activa [TAFIa]) (véase *Thrombosis Res.* 101:329-354 (2001)). Los inhibidores de TAFIa se han descrito en el documento WO 03/13526.

"Agentes que interfieren en los puntos de control del ciclo celular" se refiere a compuestos que inhiben las proteínas quinasas que transducen las señales de los puntos de control del ciclo celular, sensibilizando de ese modo la célula cancerosa hacia los agentes que dañan el ADN. Dichos agentes incluyen inhibidores de ATR, ATM, las quinasas Chk1 y Chk2, y los inhibidores de las quinasas cdk y cdc, siendo específicamente ejemplificados como 7-hidroxiataurosporina, flavopiridol, CYC202 (Cyclacel) y BMS-387032.

“Agentes que interfieren con las tirosina quinasas receptoras (RTK)” se refiere a compuestos que inhiben las RTK y, por tanto, los mecanismos implicados en la oncogénesis y la progresión tumoral. Dichos agentes incluyen inhibidores de c-Kit, Eph, PDGF, Flt3 y c-Met. Otros agentes incluyen inhibidores de las RTK como los descritos por Bume-Jensen y Hunter, *Nature*, 411:355-365, 2001.

5 “Inhibidores de la proliferación celular y de la vía de señalización de supervivencia” se refiere a compuestos que inhiben las cascadas de transducción de señales secuencia abajo de los receptores de la superficie celular. Dichos agentes incluyen los inhibidores de la serina/treonina quinasas (incluyendo, pero sin limitación, los inhibidores de Akt, tales como los descritos en los documentos WO 02/083064, WO 02/083139, WO 02/083140, US 2004-0116432, WO 02/083138, US 2004-0102360, WO 03/086404, WO 03/086279, WO 03/086394, WO 03/084473, WO 10 03/086403, WO 2004/041162, WO 2004/096131, WO 2004/096129, WO 2004/096135, WO 2004/096130, WO 2005/100356, WO 2005/100344, US 2005/029941, US 2005/44294, US 2005/43361, 60/734188, 60/652737, 60/670469), inhibidores de la quinasa Raf (por ejemplo, BAY-43-9006), inhibidores de MEK (por ejemplo, CI-1040 y PD-098059), inhibidores de mTOR (por ejemplo, Wyeth CCI-779) e inhibidores de PI3K (por ejemplo, LY294002).

15 Según lo descrito anteriormente, las combinaciones con AINES se dirigen al uso de los AINE que son potentes agentes inhibidores de COX-2. A efectos de la presente memoria, un AINE es potente si posee una CI_{50} para la inhibición de COX-2 de $1\mu M$ o menor medida con ensayos celulares o microsomales.

En la presente memoria, también se revelan combinaciones con AINE que son inhibidores selectivos de COX-2. A efectos de la presente memoria, los AINE que son inhibidores selectivos de COX-2 se definen como aquéllos que poseen una especificidad para inhibir COX-2 frente a COX-1 de al menos 100 veces más medida a través de la 20 relación de CI_{50} para COX-2 con la CI_{50} para COX-1 evaluada mediante ensayos celulares o microsomales. Dichos compuestos incluyen, pero sin limitación, aquéllos revelados en la patente estadounidense n.º 5.474.995, patente estadounidense n.º 5.861.419, patente estadounidense n.º 6.001.843, patente estadounidense n.º 6.020.343, patente estadounidense n.º 5.409.944, patente estadounidense n.º 5.436.265, patente estadounidense n.º 5.536.752, patente estadounidense n.º 5.550.142, patente estadounidense n.º 5.604.260, patente estadounidense n.º 5.698.584, patente estadounidense n.º 5.710.140, WO 94/15932, patente estadounidense n.º 5.344.991, patente estadounidense n.º 5.134.142, patente estadounidense n.º 5.380.738, patente estadounidense n.º 5.393.790, patente estadounidense n.º 5.466.823, patente estadounidense n.º 5.633.272 y patente estadounidense n.º 5.932.598.

30 Los inhibidores de COX-2 que son particularmente útiles en las combinaciones son: 3-fenil-4-(4-(metilsulfonil)fenil)-2-(5H)-furanona; y 5-cloro-3-(4-metilsulfonil)fenil-2-(2-metil-5-piridinil)piridina; o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

Los compuestos que se han descrito como inhibidores específicos de COX-2 y que, por tanto, son útiles en dichas combinaciones incluyen, pero sin limitación, los siguientes: parecoxib, BEXTRA® y CELEBREX® o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Otros ejemplos de inhibidores de la angiogénesis incluyen, pero sin limitación endostatina, ukraina, ranpirnasa, IM862, 5-metoxi-4-[2-metil-3-(3-metil-2-butenil)oxiranil]-1-oxaspiro[2,5]oct-6-il(cloroacetil)carbamato, acetildinanalina, 5-amino-1-[[3,5-dicloro-4-(4-clorobenzoil)fenil]metil]-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida, CM101, escualamina, combretastatina, RPI4610, NX31838, manopentaosa-fosfato sulfatado, 7,7-(carbonil-bis[imino-N-metil-4,2-pirrolocarbonilimino[N-metil-4,2-pirrol]-carbonilimino]-bis-(1,3-naftaleno-disulfonato) y 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metileno]-2-indolinona (SU5416).

40 Como se usa anteriormente “bloqueadores de la integrina” se refiere a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico con la integrina $\alpha_v\beta_3$, a los compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico con la integrina $\alpha_v\beta_5$, a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la unión de un ligando fisiológico tanto con la 45 integrina $\alpha_v\beta_3$ como con la integrina $\alpha_v\beta_5$, y a compuestos que antagonizan, inhiben o contrarrestan selectivamente la actividad de determinada/s integrina/s expresadas sobre células endoteliales capilares. La expresión también se refiere a antagonistas de las integrinas $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$. La expresión también se refiere a antagonistas de cualquier combinación de las integrinas $\alpha_v\beta_3$, $\alpha_v\beta_5$, $\alpha_v\beta_6$, $\alpha_v\beta_8$, $\alpha_1\beta_1$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_5\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$ y $\alpha_6\beta_4$.

50 Algunos ejemplos específicos de inhibidores de la tirosina quinasa incluyen N-(trifluorometilfenil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida, 3-[(2,4-dimetilpirrol-5-il)metilidenil]indolin-2-ona, 17-(alilamino)-17-desmetoxigeldanamicina, 4-(3-cloro-4-fluorofenilamino)-7-metoxi-6-[3-(4-morfolinil)propoxil]quinazolina, N-(3-etinilfenil)-6,7-bis(2-metoxietoxi)-4-quinazolinamina, BIBX1382, 2,3,9,10,11,12-hexahidro-10-(hidroximetil)-10-hidroxi-9-metil-9,12-epoxi-1H-diindolo[1,2,3-fg:3',2',1'-kl]pirrolo[3,4-i][1,6]benzodiazocin-1-ona, SH268, genisteína, STI571, CEP2563, 4-(3-clorofenilamino)-5,6-dimetil-7H-pirrolo[2,3-d]pirimidinmetano-sulfonato, 4-(3-bromo-4-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, 4-(4'-hidroxifenil)amino-6,7-dimetoxiquinazolina, SU6668, STI571A, N-4-clorofenil-4-(4-piridilmetil)-1-ftalazinamina y EMD121974.

Las combinaciones con compuestos distintos de compuestos anti-cancerígenos también se revelan en la presente memoria. Por ejemplo, las combinaciones de los compuestos reivindicados en la presente invención con agonistas

de PPAR- γ (i.e., PPAR-gamma) y agonistas de PPAR- δ (i.e., PPAR-delta) son útiles en el tratamiento de ciertos tumores malignos. PPAR- γ y PPAR- δ son receptores activados por proliferadores peroxisomales nucleares. La expresión de PPAR- γ en células endoteliales y su implicación en la angiogénesis se han publicado en la bibliografía (véase *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1998; 31:909-913; *J. Biol. Chem.* 1999;274: 9116-9121; *Invest. Ophthalmol Vis. Sci.* 2000; 41:2309-2317). Más recientemente, se ha observado que los agonistas de PPAR- γ inhiben la respuesta angiogénica hacia VEGF *in vitro*; tanto la troglitazona como el maleato de risoglitazona inhiben el desarrollo de la neovascularización retinal en ratones. (*Arch. Ophthalmol.* 2001; 119:709-717). Los ejemplos de agonistas de PPAR- γ y agonistas de PPAR- γ/α incluyen, pero sin limitación, tiazolidinedionas (tales como DRF2725, CS-011, troglitazona, rosiglitazona y pioglitazona), fenofibrato, gemfibrozil, clofibrato, GW2570, SB219994, AR-H039242, JTT-501, MCC-555, GW2331, GW409544, NN2344, KRP297, NP0110, DRF4158, NN622, GI262570, PNU182716, DRF552926, ácido 2-[(5,7-dipropil-3- trifluorometil-1,2-bencisoxazol-6-il)oxi]-2-metilpropiónico, WO 01/60807, y ácido 2(R)-7-(3-(2-cloro-4-(4-fluorofenoxi) fenoxi)propoxi)-2-etilcromano-2-carboxílico, WO 02/026729.

También se revela en la presente memoria el uso de compuestos revelados en la actualidad en combinación con terapia génica para el tratamiento del cáncer. Para una revisión de las estrategias génicas para tratar el cáncer, véase Hall *et al.*, (*Am. J. Hum. Genet.* 61: 785-789, 1997) y Kufe *et al.*, (*Cancer Medicine*, V Ed., p. 876-889, BC Decker, Hamilton 2000). La terapia génica se puede usar para administrar cualquier gen inhibidor tumoral. Los ejemplos de dichos genes incluyen, pero sin limitación, p53, que se puede administrar mediante transferencia de genes mediada por virus recombinantes (véase la patente estadounidense n.º 6.069.134, por ejemplo), un agonista de uPA/uPAR ("Adenovirus-Mediated Delivery of a uPA/uPAR Antagonist Suppresses Angiogenesis-Dependent Tumor Growth y Dissemination in Mice", *Gene Therapy*, agosto de 1998;5(8):1105-13), y gamma interferón (*J. Immunol.* 2000;164:217-222).

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con un inhibidor de la resistencia multifarmacológica inherente (RMF), en particular, la RMF asociada con niveles elevados de expresión de proteínas transportadoras. Dichos inhibidores de la RMF incluyen inhibidores de p-glucoproteína (P-gp), tales como LY335979, XR9576, OC144-093, R101922, VX853 y PSC833 (valspodar).

Es posible emplear un compuesto de la presente invención en combinación con agentes antieméticos para tratar las náuseas o la emesis, incluyendo la emesis aguda, retardada, de fase tardía y anticipada, que se puede producir como consecuencia del uso de un compuesto de la presente invención solo o con radioterapia. Para la prevención o el tratamiento de la emesis, se puede usar un compuesto de la presente invención en combinación con otros agentes antieméticos, especialmente con antagonistas del receptor de la neuroquinina-1, antagonistas del receptor de 5HT₃, tales como ondansetrón, granisetron, tropisetron y zatisetrón, agonistas del receptor de GABA_B, tales como baclofeno, un corticosteroide tal como Decadron (dexamethasone), Kenalog, Aristocort, Nasalide, Preferid, Benecorten u otras sales como las reveladas en las patentes estadounidenses n.º 2.789.118, 2.990.401, 3.048.581, 3.126.375, 3.929.768, 3.996.359, 3.928.326 y 3.749.712, un antidopaminérgico, tal como las fenotiazinas (por ejemplo, proclorperazina, flufenazina, tioridazina y mesoridazina), metoclopramida o dronabinol. En otra realización, se revela una terapia combinada con un agente antiemético seleccionado entre un antagonista del receptor de la neuroquinina-1, un antagonista del receptor de 5HT₃ y un corticosteroide para el tratamiento o la prevención de la emesis que puede producirse tras la administración de los presentes compuestos.

Los antagonistas del receptor de la neuroquinina-1 de uso en combinación con los compuestos de la presente invención se describen completamente, por ejemplo, en las patentes estadounidenses n.º 5.162.339, 5.232.929, 5.242.930, 5.373.003, 5.387.595, 5.459.270, 5.494.926, 5.496.833, 5.637.699, 5.719.147; publicaciones de patente europea n.º EP 0 360 390, 0 394 989, 0 428 434, 0 429 366, 0 430 771, 0 436 334, 0 443 132, 0 482 539, 0 498 069, 0 499 313, 0 512 901, 0 512 902, 0 514 273, 0 514 274, 0 514 275, 0 514 276, 0 515 681, 0 517 589, 0 520 555, 0 522 808, 0 528 495, 0 532 456, 0 533 280, 0 536 817, 0 545 478, 0 558 156, 0 577 394, 0 585 913, 0 590 152, 0 599 538, 0 610 793, 0 634 402, 0 686 629, 0 693 489, 0 694 535, 0 699 655, 0 699 674, 0 707 006, 0 708 101, 0 709 375, 0 709 376, 0 714 891, 0 723 959, 0 733 632 y 0 776 893; publicaciones de patente internacional vía PCT WO 90/05525, 90/05729, 91/09844, 91/18899, 92/01688, 92/06079, 92/12151, 92/15585, 92/17449, 92/20661, 92/20676, 92/21677, 92/22569, 93/00330, 93/00331, 93/01159, 93/01165, 93/01169, 93/01170, 93/06099, 93/09116, 93/10073, 93/14084, 93/14113, 93/18023, 93/19064, 93/21155, 93/21181, 93/23380, 93/24465, 94/00440, 94/01402, 94/02461, 94/02595, 94/03429, 94/03445, 94/04494, 94/04496, 94/05625, 94/07843, 94/08997, 94/10165, 94/10167, 94/10168, 94/10170, 94/11368, 94/13639, 94/13663, 94/14767, 94/15903, 94/19320, 94/19323, 94/20500, 94/26735, 94/26740, 94/29309, 95/02595, 95/04040, 95/04042, 95/06645, 95/07886, 95/07908, 95/08549, 95/11880, 95/14017, 95/15311, 95/16679, 95/17382, 95/18124, 95/18129, 95/19344, 95/20575, 95/21819, 95/22525, 95/23798, 95/26338, 95/28418, 95/30674, 95/30687, 95/33744, 96/05181, 96/05193, 96/05203, 96/06094, 96/07649, 96/10562, 96/16939, 96/18643, 96/20197, 96/21661, 96/29304, 96/29317, 96/29326, 96/29328, 96/31214, 96/32385, 96/37489, 97/01553, 97/01554, 97/03066, 97/08144, 97/14671, 97/17362, 97/18206, 97/19084, 97/19942 y 97/21702; y en publicaciones de patente británicas n.º 2 266 529, 2 268 931, 2 269 170, 2 269 590, 2 271 774, 2 292 144, 2 293 168, 2 293 169 y 2 302 689. La preparación de dichos compuestos se describe completamente en las patentes y publicaciones anteriormente mencionadas.

El antagonista del receptor de la neuroquinina-1 para su uso en combinación con los compuestos de la presente invención puede ser: 2-(R)-(1-(R)-(3,5-bis(trifluorometil)fenil)etoxi)-3-(S)-(4-fluorofenil)-4-(3-(5-oxo-1H,4H-1,2,4-triazolo)metil)morfolina, o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que se describe en la patente

estadounidense n.º 5.719.147.

También se puede administrar un compuesto de la presente invención con un agente útil en el tratamiento de la anemia. Dicho agente de tratamiento de la anemia es, por ejemplo, un activador del receptor de la eritropoyesis continua (tal como epoetina alfa).

5 También se puede administrar un compuesto de la presente invención con un agente útil en el tratamiento de la neutropenia. Dicho agente de tratamiento de la neutropenia es, por ejemplo, un factor de crecimiento hematopoyético que regula la producción y la función de los neutrófilos, tal como el factor estimulante de colonias de granulocitos humano (G-CSF). Los ejemplos de G-CSF incluyen filgrastim.

10 También se puede administrar un compuesto de la presente invención con un fármaco potenciador inmunológico, tal como levamisol, isoprinosina y Zadaxin.

15 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir el cáncer en combinación con inhibidores de P450, incluyendo: xenobióticos, quinidina, tiramina, ketoconazol, testosterona, quinina, metirapona, cafeína, fenzelzina, doxorubicina, troleandomicina, ciclobenzaprina, erithromicina, cocaína, furafilina, cimetidina, dextrometorfano, ritonavir, indinavir, amprenavir, diltiazem, terfenadina, verapamil, cortisol, itraconazol, mibefradil, nefazodona y nelfinavir.

20 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir el cáncer en combinación con inhibidores de Pgp y/o BCRP, incluyendo: ciclosporina A, PSC833, GF120918, cremoforEL, fumitremorgina C, Ko132, Ko134, Iressa, Imatnib mesilato, EKI-785, C11033, novobiocina, dietilstilbestrol, tamoxifeno, resperpina, VX-710, triprostata A, flavonoides, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, omeprazol, quinidina, verapamil, terfenadina, ketoconazol, nifedipina, FK506, amiodarona, XR9576, indinavir, amprenavir, cortisol, testosterona, LY335979, OC144-093, eritromicina, vincristina, digoxina y talinolol.

25 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir el cáncer, incluyendo el cáncer de huesos, en combinación con bisfosfonatos (entendiéndose que se incluyen bisfosfonatos, difosfonatos, ácidos bisfosfónicos y ácidos difosfónicos). Los ejemplos de bisfosfonatos incluyen, pero sin limitación: etidronato (Didronel), pamidronato (Aredia), alendronato (Fosamax), risedronato (Actonel), zoledronato (Zometa), ibandronato (Boniva), incadronato o cimadronato, clodronato, EB-1053, minodronato, neridronato, piridronato y tiludronato, incluyendo cualquiera o todas sus sales, derivados, hidratos farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos.

30 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir el cáncer de mama en combinación con inhibidores de la aromatasas. Los ejemplos de inhibidores de la aromatasas incluyen, pero sin limitación: anastrozol, letrozol y exemestano.

Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir el cáncer en combinación con agentes terapéuticos de ARN pequeño de interferencia.

35 Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en combinación con otros inhibidores de la γ -secretasa y/o inhibidores de la señalización de Notch. Dichos inhibidores incluyen los compuestos descritos en los documentos WO 01/90084, WO 02/30912, WO 01/70677, WO 03/013506, WO 02/36555, WO 03/093252, WO 03/093264, WO 03/093251, WO 03/093253, WO 2004/039800, WO 2004/039370, WO 2005/030731, WO 2005/014553, USSN 10/957,251, WO 2004/089911, WO 02/081435, WO 02/081433, WO 03/018543, WO 2004/031137, WO 2004/031139, WO 2004/031138, WO 2004/101538, WO 2004/101539 y WO 02/47671 (incluyendo LY-450139).

40 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar o prevenir el cáncer en combinación con inhibidores de PARP.

45 Los compuestos de la presente invención también pueden ser útiles para tratar el cáncer en combinación con uno o más de los siguientes agentes terapéuticos: abarelix (Plenaxis depot®); aldesleuquina (Prokine®); Aldesleukin (Proleukin®); Alemtuzumab (Campath®); alitretinoína (Panretin®); alopurinol (Zyloprim®); altretamina (Hexalen®); amifostina (Ethyol®); anastrozol (Arimidex®); trióxido arsénico (Trisenox®); asparaginasa (Elspar®); azacitidina (Vidaza®); bevacuzimab (Avastin®); bexaroteno en cápsulas (Targretin®); bexaroteno en gel (Targretin®); bleomicina (Blenoxane®); bortezomib (Velcade®); busulfano intravenoso (Busulfex®); busulfano oral (Myleran®); calusterona (Methosarb®); capecitabina (Xeloda®); carboplatino (Paraplatin®); carmustina (BCNU®, BiCNU®); carmustina (Gliadel®); carmustina con Polifeprosan 20 Implant (Gliadel Wafer®); celecoxib (Celebrex®); cetuximab (Erbix®); clorambucil (Leukeran®); cisplatino (Platinol®); cladribina (Leustatin®, 2-CdA®); clofarabina (Clolar®); ciclofosfamida (Cytosan®, Neosar®); ciclofosfamida (Cytosan Injection®); ciclofosfamida (Cytosan Tablet®); citarabina (Cytosar-U®); citarabina liposomal (DepoCyt®); dacarbazina (DTIC- Dome®); dactinomicina, actinomicina D (Cosmegen®); Darbepoetina alfa (Aranesp®); daunorubicina liposomal (DanuoXome®); daunorubicina, daunomicina (Daunorubicin®); daunorubicina, daunomicina (Cerubidine®); Denileukin diftitox (On- tak®); dexrazoxane (Zinecard®); docetaxel (Taxotere®); doxorubicina (Adriamycin PFS®); doxorubicina (Adriamycin®, Rubex®); doxorubicina (Adriamycin PFS Injection®); doxorubicina liposomal (Doxil®); propionato de dromostanolona

(dromostanolone®); propionato de dromostanolona (masterone injection®); Solución B de Elliott (Elliott's B Solution®); epirubicina (Elevance®); Epoetina alfa (epogen®); erlotinib (Tarceva®); estramustina (Emcyt®); etopósido fosfato (Etopophos®); etopósido, VP-16 (Vepesid®); exemestano (Aromasin®); Filgrastim (Neupogen®); floxuridina (intraarterial) (FUDR®); fludarabina (Fludara®); fluorouracil, 5-FU (Adrucil®); fulvestrant (Faslodex®); gefitinib (Iressa®); gemcitabina (Gemzar®); gemtuzumab ozogamicina (Mylotarg®); acetato de goserelina (Zoladex Implant®); acetato de goserelina (Zoladex®); acetato de histrelina (Histrelin implant®); hidroxiaurea (Hydrea®); Ibritumomab Tiuxetan (Zevalin®); idarubicina (Idamycin®); ifosfamida (IFEX®); mesilato de imatinib (Gleevec®); interferón alfa 2a (Roferon A®); Interferón alfa-2b (Intron A®); irinotecan (Camp- tosar®); lenalidomida (Revlimid®); letrozol (Femara®); leucovorina (Wellcovorin®, Leucovorin®); acetato de leuprolida (Eligard®); levamisol (Ergamisol®); lomustina, CCNU (CeeBU®); mecloretamina, mostaza de nitrógeno (Mustargen®); acetato de megestrol (Megace®); melfalán, L-PAM (Alkeran®); mercaptopurina, 6-MP (Purinethol®); mesna (Mesnex®); mesna (Mesnex tabs®); metotrexato (Methotrexate®); metoxsalén (Uvadex®); mitomicina C (Mutamycin®); mitotano (Lysodren®); mitoxantrona (Novantrone®); fenpropionato de nandrolona (Durabolin-50®); nelarabina (Arranon®); Nofetumomab (Verluma®); Oprelvekin (Neumega®); oxaliplatino (Eloxatin®); paclitaxel (Paxene®); paclitaxel (Taxol®); partículas unidas a proteína paclitaxel (Abraxane®); palifermina (Kepivance®); pamidronato (Aredia®); pegadema (Adagen (Pegademase Bovine)®); pegaspargasa (Oncaspar®); Pegfilgrastim (Neulasta®); pemetrexed disódico (Alimta®); pentostatina (Nipent®); pipobroman (Vercyte®); plicamicina, mitramicina (Mithracin®); porfimer sódico (Photofin®); procarbazona (Matulane®); quinacrina (Atabrine®); Rasburicase (Elitek®); Rituximab (Rituxan®); sargramostim (Leukine®); Sargramostim (Prokine®); sorafenib (Nexavar®); estreptozocina (Zanosar®); maleato de sunitinib (Sutent®); talco (Sclerosol®); tamoxifeno (Nolvadex®); temozolomida (Temodar®); tenipósido, VM-26 (Vumon®); testolactona (Teslac®); tioguanina, 6-TG (Tioguanine®); tiotepa (Tioplex®); topotecán (Hycamtin®); toremifeno (Fareston®); Tositumomab (Bexxar®); Tositumomab/I-131 tositumomab (Bexxar®); Trastuzumab (Herceptin®); tretinoína, ATRA (Vesanoid®); mostaza de uracilo (Uracil Mustard Capsules®); valrubicina (Valstar®); vinblastina (Velban®); vincristina (Oncovin®); vinorelbina (Navelbine®); y zoledronato (Zometa®).

Así pues, también se revela en la presente memoria el uso de los compuestos reivindicados en la presente memoria en combinación con un segundo compuesto seleccionado entre: un modulador de los receptores estrogénicos, un modulador de los receptores androgénicos, un modulador de los receptores retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la fenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un inhibidor de la resistencia multifarmacológica inherente, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la proliferación celular y de la señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de la aromatasa, un agente terapéutico de ARN pequeño de interferencia, un inhibidor de la γ -secretasa y/o de Notch, un agente que interfiera con las tirosina quinasas receptoras (RTK), un agente que interfiera en un punto de control del ciclo celular y cualquier agente terapéutico enumerado anteriormente.

El inhibidor de la angiogénesis que se puede usar como segundo compuesto se selecciona entre un inhibidor de la tirosina quinasa, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de la epidermis, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de fibroblastos, un inhibidor del factor de crecimiento derivado de plaquetas, un inhibidor de la MMP (metaloproteasa matricial), un bloqueador de la integrina, un interferón α , una interleucina-12, polisulfato de pentosán, un inhibidor de la ciclooxigenasa, carboxiamidotriazol, combrestatitina A-4, escualamina, 6-O-cloroacetil-carbonil-fumagilol, talidomida, angiostatina, troponina-1 o un anticuerpo frente a VEGF. En una realización, el modulador de los receptores estrogénicos es tamoxifeno o raloxifeno.

También se revela en la presente memoria un uso de un compuesto de las reivindicaciones en un procedimiento para tratar el cáncer que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de dicho compuesto en combinación con radioterapia y/o en combinación con un segundo compuesto seleccionado entre: un modulador de los receptores estrogénicos, un modulador de los receptores androgénicos, un modulador de los receptores retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la fenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un inhibidor de la resistencia multifarmacológica inherente, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la proliferación celular y de la señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de la aromatasa, un agente terapéutico de ARN pequeño de interferencia, un inhibidor de la γ -secretasa y/o de Notch, un agente que interfiera con las tirosina quinasas receptoras (RTK), un agente que interfiera en un punto de control del ciclo celular y cualquier agente terapéutico enumerado anteriormente.

También se revela en la presente memoria el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un procedimiento para tratar el cáncer que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con un segundo medicamento seleccionado entre: paclitaxel (Taxol®, opcionalmente, en combinación con carboplatino); docetaxel (Taxotere®); trastuzumab (Herceptin®); tamoxifeno (Nolvadex®); bevacuzimab (Avastin®); y erlotinib (Tarceva®).

También se revela en la presente memoria el uso de un compuesto de fórmula (I) o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en un procedimiento para tratar o prevenir el cáncer que comprende administrar a un paciente en necesidad de ello una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de fórmula I o una de sus sales farmacéuticamente aceptables en combinación con un inhibidor de COX-2.

- 5 La presente invención también incluye una composición farmacéutica útil para tratar o prevenir el cáncer que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención y un segundo compuesto seleccionado entre: un modulador de los receptores estrogénicos, un modulador de los receptores androgénicos, un modulador de los receptores retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la fenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR- γ , un agonista de PPAR- δ , un inhibidor de la proliferación celular y de la señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de la aromatasa, un agente terapéutico de ARN pequeño de interferencia, un inhibidor de la γ -secretasa y/o de Notch, un agente que interfiera con las tirosina quinasas receptoras (RTK), un agente que interfiera en un punto de control del ciclo celular y cualquier agente terapéutico enumerado anteriormente.
- 10
- 15 También pueden ser aplicables cualquiera de las dosis y pautas de dosificación específicas aplicables a los compuestos de la presente invención para los agentes terapéuticos que se vayan a usar en un tratamiento de combinación (denominados en lo sucesivo "segundo agente terapéutico").

Además, la dosis y la pauta de dosificación específicas de este segundo agente terapéutico pueden además variar, y la dosis óptima, la pauta de dosificación y la vía de administración se determinarán en base al segundo agente terapéutico específico que se esté usando.

20

Por supuesto, la vía de administración de los compuestos de la presente invención es independiente de la vía de administración del segundo agente terapéutico. La administración de un compuesto de la presente invención puede ser una administración oral. La administración de un compuesto de la presente invención puede ser una administración intravenosa. Así pues, según estas vías de administración, los compuestos de la presente invención se pueden administrar oral o intravenosamente, y el segundo agente terapéutico se puede administrar oral, parenteral, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica, sublingual, intramuscular, rectal, transbucal, intranasal o liposomalmente, mediante inhalación, vaginal o intraocularmente, mediante administración local por un catéter o stent, subcutánea, intraadiposal, intraarticular o intratecalmente, o en una forma de dosificación de liberación lenta.

25

Además, un compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico se pueden administrar mediante el mismo modo de administración, es decir, ambos agentes se pueden administrar, p. ej., oral o intravenosamente. En cualquiera caso, también pertenece al ámbito de la presente invención administrar un compuesto de la presente invención mediante un modo de administración, p.ej., oralmente, y administrar el segundo agente terapéutico por otro modo de administración, p.ej., intravenosamente o por cualquier otro modo de administración descrito anteriormente en la presente memoria.

30

35

El primer procedimiento de tratamiento, la administración de un compuesto de la presente invención, puede tener lugar antes del segundo procedimiento de tratamiento, i.e., el segundo agente terapéutico; tras el tratamiento con el segundo agente terapéutico; en el mismo momento que el tratamiento con el segundo agente terapéutico; o una combinación de los mismos. Por ejemplo, se puede decidir un periodo de tratamiento total para un compuesto de la presente invención. El segundo agente terapéutico se puede administrar antes de comenzar el tratamiento con un compuesto de la presente invención o tras el tratamiento con un compuesto de la presente invención. Además, el tratamiento anti-cancerígeno se pueden administrar durante el periodo de administración de un compuesto de la presente invención, pero no necesariamente durante el periodo de tratamiento completo de un compuesto de la presente invención.

40

El término "administración" y sus variantes (p. ej., "administrar") en referencia a un compuesto de la invención significa introducir el compuesto o un profármaco del compuesto en el sistema del animal en necesidad de tratamiento. Cuando un compuesto de la invención o profármaco del mismo se proporciona en combinación con uno o más otros agentes activos (p. ej., un agente citotóxico, etc.), se entiende que "administración" y sus variantes incluyen la introducción simultánea y secuencial del compuesto o del profármaco del mismo y de otros agentes.

45

Como se usa en la presente memoria, el término "composición" pretende englobar un producto que comprende los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualquier producto que proceda, directa o indirectamente, de la combinación de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas.

50

La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz", como se usa en la presente memoria, significa esa cantidad de compuesto activo o agente farmacéutico que produce la respuesta biológica o medicinal en un tejido, sistema, animal o ser humano que está siendo estudiado por un investigador, veterinario, médico u otro profesional sanitario.

55

Las expresiones con "cáncer" y "tratamiento del cáncer" engloban los tratamientos profilácticos, así como los tratamientos dirigidos a una afección cancerosa existente. Así pues, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a un paciente solos o en combinación con uno o más agentes quimioterapéuticos o

radioterapéuticos convencionales, o intervenciones quirúrgicas con el objetivo de detener o atenuar una afección maligna existente matando las células cancerosas. Sin embargo, dichos compuestos también se pueden administrar simultáneamente con o posteriormente a un agente quimioterapéutico o radioterapéutico convencional, o una intervención quirúrgica con el objetivo de prevenir o retrasar la aparición o la metástasis de células cancerosas.

- 5 Los procedimientos adecuados de análisis del nivel de actividad de los compuestos de la presente invención hacia la γ -secretasa se revelan en los documentos WO 01/70677, WO 03/093252, y en *Biochemistry*, 2000, 39(30), 8698-8704 (APP como sustrato); y en *Biochemistry* (2003), 42, 7580-7586 (Notch como sustrato).

Todos los ejemplos de la presente invención tenían una DE_{50} de menos de $1\mu\text{M}$, comúnmente, de menos de $0,1\mu\text{M}$ y, en los casos preferidos, de menos de 10nM en los ensayos anteriormente mencionados.

- 10 Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención.

Ensayo para detener el ciclo celular

- 15 Se incubaron células que expresaban a Notch (ALL-SIL, DND-41, HPB-ALL o TALL-1) (Weng *et al*, *Science*, 306 (2004), 269-71) en presencia o en ausencia de un compuesto de la presente invención (p. ej., el compuesto del Ejemplo 39 que se presenta más adelante) a concentraciones de hasta $10\mu\text{M}$. Al finalizar la incubación (comúnmente 4-8 días), se recogieron las células, se fijaron en etanol al 70% sobre hielo durante > 2 horas, se lavaron, luego se marcaron durante 15 min a 37°C con yoduro de propidio ($0,2\text{ mg/ml}$) (PI) en presencia de Tritón al $0,1\% \times 100$ y $0,2\text{ mg/ml}$ de Rnasa y se sometieron a un análisis de FACS. En comparación con los controles sin tratar, los cultivos celulares tratados mostraron una grave pérdida de poblaciones en fase G_2 y S coincidente con la detención de G_0/G_1 .

Ensayo de apoptosis

- 20 Este ensayo se basa en la detección de la fosfatidilserina (PS) sobre la superficie exterior de las células apoptóticas mediante la unión con la anexina V, puesto que la PS de las células intactas permanece inaccesible. La anexina V unida se marca con anticuerpo conjugado con FITC para el análisis mediante FACS. Los kits para llevar a cabo este ensayo se pueden adquirir comercialmente (p.ej., en BD n.º de cat. 556547).
- 25 Se incubaron las células según lo descrito anteriormente en presencia de anexina V, luego se recogieron, se lavaron, se marcaron con anexina V-ITCF y anticuerpos PI, y se analizaron mediante FACS. Debido a la exposición de la anexina V unida a PS al exterior de las células apoptóticas, pero en las normales, las tecnologías FACS permiten cuantificar la población de células apoptóticas muy teñidas con anticuerpos conjugados con ITCF generados contra la anexina V.
- 30 Comúnmente, las células tratadas con DMSO al $0,1\%$ durante 7 días mostraron una expresión accesible desdeñable de la anexina V, permaneciendo la mayoría de la población celular sin teñir. Por el contrario, la exposición de los compuestos de la presente invención a $10\mu\text{M}$ durante 7 días (se hicieron dos reposiciones durante el experimento) condujo a una reducción del número de dichas células con una baja accesibilidad de la anexina V, y a la aparición de una población muy marcada de células, coincidiendo con la redistribución conocida de esta proteína durante la apoptosis. Los experimentos posteriores no demostraron una apoptosis equivalente cuando la duración del tratamiento (4 días) no fue lo suficiente como para provocar la detención del ciclo celular, o la concentración de inhibidor no fue suficiente como para provocar la detención, o cuando se usó una línea celular independiente de Notch. Además, una comparación de la titulación de los inhibidores representativos en células HPB-ALL durante 6 días reveló una correlación perfecta entre los tratamientos que provocaron apoptosis y los que provocaron una detención paralela del ciclo celular.
- 40

Análisis de la viabilidad celular

- 45 Se sembraron líneas celulares tales como ALL-SIL, DND-41, HPB-ALL y LLA-T-1 en placas de 96 pocillos (1×10^4 células en $90\mu\text{l}$ /pocillo) en medios especificados por el proveedor de la línea celular (DSMZ, German National Resource Centre for Biological Material). Tras una incubación durante una noche de $90\mu\text{l}$ a 37°C en CO_2 al 5% , se añadieron $10\mu\text{l}$ de medio que contenía $10 \times$ patrón de inhibidor de la γ -secretasa, produciendo una concentración final de DMSO al $0,1\%$. Se reemplazaron los medios que contenían inhibidor ($75\mu\text{l}$) tras una breve centrifugación cada 2 días y se volvieron a suspender por completo las células. Tras 8 días de tratamiento, se midió la viabilidad celular usando ATPlite (PerkinElmer), según las instrucciones del fabricante.

Ensayo para medir la inhibición de la gamma-secretasa mediante el control de la escisión del sustrato Notch

1

- 55 Se lisaron las células tratadas en tampón que contenía Triton X-100 al 1% , NP-40 al $0,5\%$, SDS al $0,2\%$ en TBS y se sometieron a movimientos vorticiales. Se mecieron las muestras suavemente durante 25 minutos a 4°C , se sometieron a ultrasonidos durante 15 segundos y se centrifugaron a 14.000 xg para recoger el sobrenadante. Se cuantificó la proteína usando el análisis de proteínas DC de Biorad (n.º 500-0116)) y se separaron $30-50\mu\text{g}$ de proteína sobre gel de tricina al $10-20\%$. Se transfirieron las proteínas a membranas de nitrocelulosa, se bloquearon

en leche al 10% durante 1 hora y se sondaron con anticuerpo contra Notch 1 escindido (n.º 2421, Cell Signaling Technologies) diluido 1:1000 en PBS durante una noche a 4°C. Las membranas lavadas en PBS se sondaron posteriormente con HRP anti-conejo a 1:7000 durante 1 h y se revelaron las proteínas en una película usando SuperSignal West Femto de Pierce.

5 **Ensayo para medir la inhibición de la vía de Notch mediante el control de la respuesta génica dirigida a Notch en células o tumores**

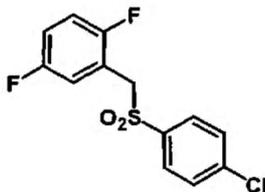
Se extrajo ARN según el kit Rneasy de Quiagen, y se preparó ADNc según lo descrito por Applied Biosystems usando el kit High Capacity cDNA Archive. Se cantificaron genes de respuesta a la vía de Notch tales como Hes 1 y Hes5 usando una PCR en tiempo real de Taqman con sondas adquiridas en Applied Biosystems.

10 **Ensayo de actividad antitumoral**

15 Se inyectó subcutáneamente 5×10^6 células LLA-T-1 en PBS/matrigel a cada ratón atímico CD1 al que previamente se había administrado una dosis de ciclofosfamida (100 mg/kg, i.p. durante 3 días). Se controló el volumen tumoral con calibradores y cuando alcanzó $\sim 250 \text{ mm}^3$, se administró a los ratones oralmente durante 4 días sí y 4 días no de un período de 24-32 días un inhibidor formulado en metilcelulosa al 0,5%. Se registraron el peso corporal y el volumen del tumor diariamente, y todos los procedimientos se realizaron según las directrices de la IACUC.

Ejemplos

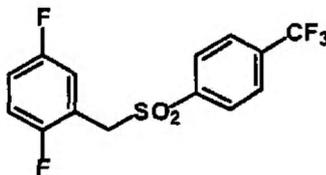
Intermedio 1



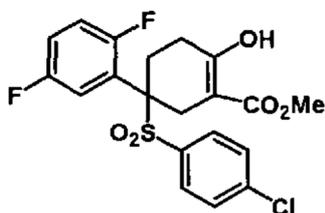
20 Se trató 4-clorotiofenol (3,6 g, 0,025 mol) en diclorometano (100 ml) con bromuro de 2,5-difluorobencilo (5,17 g, 0,025 mol) y trietilamina (3,9 ml, 0,028 mol), se agitó la reacción durante 2 horas, luego se diluyó con diclorometano (250 ml) y se lavó con agua (100 ml) y salmuera (100 ml). Se secó la capa orgánica separada (MgSO_4) y se evaporó hasta la sequedad. Se purificó el producto pasándolo por un tapón de sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo. 5,12g. RMN de ^1H (CDCl_3) 7,23 (4H, s), 6,69-6,86 (3H, m) y 4,04 (2H, s).

25 Se disolvió este tioéter (5,12 g, 0,018 mol) en diclorometano (100 ml) y se trató con ácido *m*-cloroperoxibenzoico (14,3 g, 0,042 mol (50% p/p)), y se agitó durante 2 horas. Luego se lavó la reacción con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (solución al 5%, 100 ml), salmuera (50 ml), se secó (MgSO_4) y se evaporó hasta la sequedad. Se purificó el producto de sulfona sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo. 3,6 g. RMN de ^1H (CDCl_3) 7,61 (2H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$), 7,45 (2H, d, $J = 8,6 \text{ Hz}$), 7,13-7,08 (1H, m), 7,05-7,01 (1H, m) 7,05-7,00 (1H, m), 6,99-6,87 (1H, m) y 4,36 (2H, s).

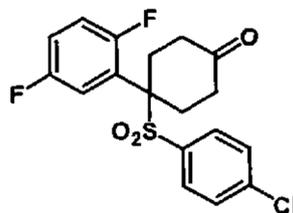
Intermedio 2



35 Se preparó como el intermedio 1, usando 4-trifluorometiltiofenol, y se obtuvo en forma de sólido. RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) 8 7,85-7,83 (2H, m), 7,76-7,74 (2H, m), 7,15-7,10 (1H, m), 7,06-7,0 (1H, m), 6,92-6,86 (1H, m) y 4,46 (2H, s).

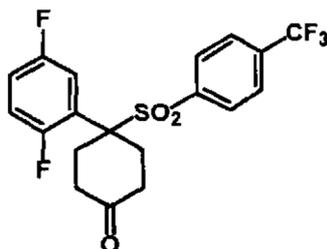
Preparación 1

5 Se trataron el intermedio 1 (1 g, 3,31 mmol) y metilacrilato (0,84 ml, 9,27 mmol) en tetrahidrofurano (30 ml) en gotas con *t*-butóxido de potasio (3,64 ml, solución 1M en tetrahidrofurano, 3,64 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas, se diluyó con acetato de etilo (100 ml) y se lavó con agua (50 ml) y salmuera (50 ml). Se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta la sequedad, y se purificó el producto sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo. (1,0 g). RMN de ¹H (CDCl₃) 12,0 (1H, s), 7,41 (4H, s), 7,06-7,0 (2H, m), 6,87-6,81 (1H, s) 3,81 (3H, s), 3,38 (1H, dd, J = 3,2; 15,8 Hz), 3,02-2,92 (2H, m), 2,52 (1H, dd, J = 5,7; 18,5 Hz), 2,3-2,2 (1H, m) y 2,2-2,1 (1H, m).

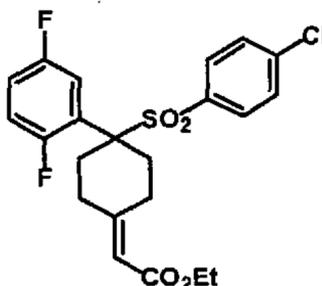
Preparación 2

10 Se trató el éster de las preparaciones (1,0 g, 2,25 mmol) en dimetilsulfóxido (10 ml) con NaCl (0,3 g; 4,96 mmol) y agua (0,9 ml, 4,96 mmol), y se calentó a 150°C durante 2 horas. Se diluyó la mezcla de reacción enfriada con acetato de etilo (100 ml), se lavó con NH₄Cl saturado (100 ml), y se separó, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta la sequedad la fase orgánica. Se purificó el producto sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo. 0,5 g. RMN de ¹H (CDCl₃) 7,43-7,37 (4H, m), 7,22-7,1 (2H, m), 6,97-6,9 (1H, m), 3,05-2,98 (2H, m) y 2,61-2,53 (2H, m).

15

Preparación 3

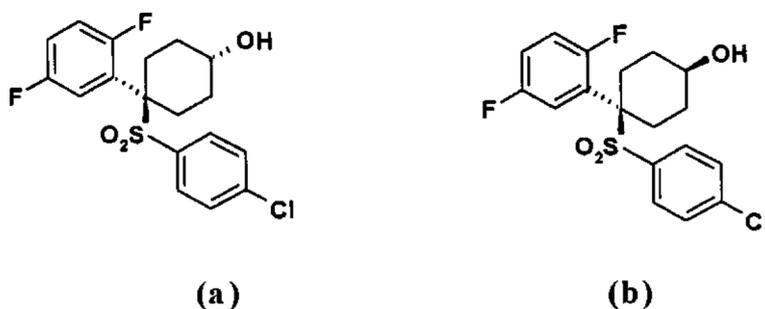
Se preparó mediante los procedimientos de las Preparaciones 1 y 2, usando el intermedio 2, dando el producto en forma de un sólido. (0,3 g). RMN de ¹H (360 MHz, CDCl₃) δ 7,71-7,69 (2H, d, J = 7,5 Hz), 6,62-6,60 (2H, d, J = 7,4 Hz), 7,22-7,11 (2H, m), 6,95-6,88 (1H, m), 3,02-2,99 (2H, m), 2,63-2,54 (4H, m) y 2,25-2,16 (2H, m).

Preparación 4

20

Se añadió acetato de etil(dietoxifosfinilo) (5,16 ml, 26 mmol) en gotas a una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60% en aceite mineral, 988 mg, 24,7 mmol) en tetrahidrofurano (60 ml), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió la cetona de la Preparación 2 (5 g, 13 mmol) en tetrahidrofurano (50 ml) en gotas durante 20 min y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua y se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Se lavaron las fracciones orgánicas combinadas con agua, se secaron (MgSO₄) y se evaporó el disolvente bajo presión reducida. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna por desorción súbita sobre gel de sílice, eluyendo con isohexano:EtOAc (85:15), dando el producto en forma de un sólido blanco (5,2 g, 88%). RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,41-7,3 (4H, m), 7,18-7,13 (1H, m), 7,11-7,05 (1H, m), 6,93-6,86 (1H, m), 5,64 (1H, s), 4,14-4,10 (2H, m), 3,99-3,96 (1H, m), 2,91-2,80 (2H, m), 2,42-2,38 (1H, m), 2,31-2,04 (3H, m), 1,89-1,78 (1H, m), 1,28-1,24 (3H, m).

Preparación 5

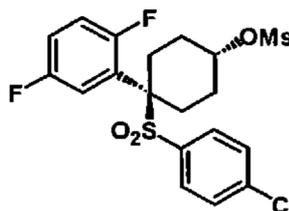


Se trató la cetona de la Preparación 2 (0,1 g, 0,26 mmol) en metanol (2 ml) con NaBH₄ (0,098 g, 0,26 mmol), y se agitó durante 1 hora. Se detuvo la reacción con HCl (1N, 10 ml), se diluyó con acetato de etilo (20 ml), luego se separó la fase orgánica, se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta la sequedad. Se purificaron los productos *cis* y *trans* sobre sílice eluyendo con mezclas de hexano-acetato de etilo.

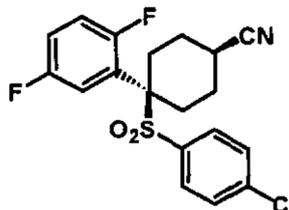
(a) (*trans*) 0,052 g. RMN de ¹H (CDCl₃) 7,39-7,33 (4H, m), 7,11-7,02 (2H, m), 6,88-6,82 (1H, m), 3,80-3,73 (1H, m), 2,80-2,60 (2H, m), 2,22-2,16 (2H, m), 2,08-2,04 (2H, m), 1,53(1H, sa) y 1,27-1,13 (2H, m).

(b) (*cis*) RMN de ¹H (CDCl₃) 7,40 (4H, s), 7,16-7,03 (2H, m), 6,90-6,83 (1H, m), 3,97-3,95 (1H, m), 3,77-3,68 (1H, m), 3,51-3,49 (1H, m), 2,61-2,53 (2H, m), 1,91-1,83 (2H, m) y 1,50-1,42 (2H, m).

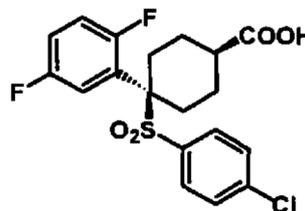
Preparación 6



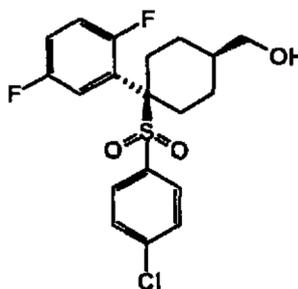
Se trataron el ciclohexanol *trans* de la Preparación 5 (2,7 g, 6,9 mmol) y trietilamina (1,45 ml, 10,3 mmol) en diclorometano (50 ml) con cloruro de metanosulfonilo (0,645 ml, 8,9 mmol) a -30°C. Tras 30 min, se lavó la mezcla con agua (20 ml), ácido cítrico acuoso al 10% (20 ml) e hidrógeno carbonato de sodio acuoso saturado (50 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta la sequedad. Se trituró el sólido con éter, dando el mesilato (2,6 g). RMN de ¹H (CDCl₃) 7,40-7,37 (4H, m), 7,12-7,07 (2H, m), 6,92-6,83 (1H, m), 4,78-4,65 (1H, m), 2,96 (3H, s), 2,88-2,52 (2H, m), 2,29-2,21 (4H, m) y 1,59-1,47 (2H, m).

Preparación 7

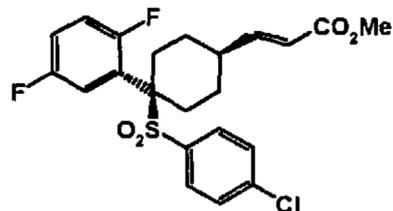
- 5 Se disolvió el mesilato *trans* de la Preparación 6 (103 mg, 0,22 mmol) en tolueno (20 ml) y se añadió a una mezcla preazetropizada de cianuro de tetrabutilamonio (354 mg, 1,32 mmol), y se calentó la mezcla hasta 70°C durante 18 h, y luego se enfrió hasta la T.A. Se diluyó la solución con agua (100 ml) y se lavó con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó. Se purificó el aceite transparente obtenido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-20% en hexanos, dando el cianuro. RMN de ¹H (CDCl₃) 7,42-7,36 (4H, s), 7,10-7,05 (2H, m), 6,89-6,84 (1H, m), 2,88-2,86 (1H, m), 2,76-2,72 (2H, m), 2,52-2,45 (1H, m), 2,12-2,07 (1H, m) y 1,56-1,49 (1H, m).

Preparación 8

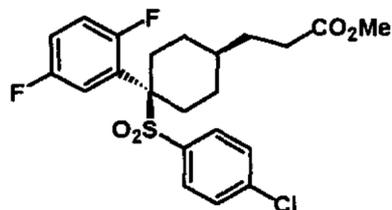
- 10 Se disolvió/suspendió el cianuro de la Preparación 7 (143 mg, 0,36 mmol) en una mezcla de ácido acético glacial (10 ml) y HCl conc. (6 ml) y se calentó a 110°C durante 15 horas. Se enfrió la mezcla, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua (x 3), se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta la sequedad. Se purificó el residuo crudo (153 mg) mediante CCF preparativa (metanol al 5% en diclorometano/ácido acético al 1%). RMN de ¹H (CDCl₃) 7,38-7,35 (4H, s), 7,08-7,06 (2H, m), 6,90-6,84 (1H, m), 2,65-2,58 (2H, m), 2,38-2,33 (3H, m) y 1,75-1,49 (4H, m).

Ejemplo 1 (referencia)

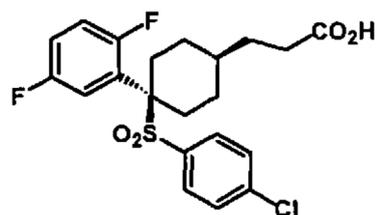
- 15 Se disolvió el ácido de la Preparación 8 (153 mg) en THF seco (10 ml) y se enfrió hasta 0°C bajo nitrógeno. Se añadieron trietilamina (61 µl, 0,43 mmol) e isobutilclorofornato (57 µl, 0,43 mmol), y se agitó la mezcla a 0°C durante una hora. Se retiró el precipitado que se había formado mediante filtración y se lavó con 5 ml más de THF seco. Se volvieron a enfriar las capas de THF combinadas hasta 0°C y se añadió borohidruro de sodio (70 mg, 1,84 mmol) en forma de una solución en agua (2 ml) con efervescencia. Tras agitar durante 30 minutos a 0°C, se diluyó la reacción con acetato de etilo, se lavó con solución de cloruro de amonio, solución de bicarbonato de sodio y salmuera, luego se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta la sequedad. Se purificó el residuo mediante cromatografía en columna eluyendo con acetato de etilo:hexano (1:3), proporcionando el alcohol deseado (75 mg). RMN de ¹H (CDCl₃) 7,39-7,31 (4H, m), 7,10-7,01 (2H, m), 6,88-6,81 (1H, m), 3,71 (2H, d, J = 7,5 Hz), 2,46-2,32 (4H, m), 1,90-1,85 (2H, m), 1,78-1,74 (1H, m) y 1,54-1,44 (2H, m). *m/z* = 423 [MNa]⁺.
- 25

Ejemplo 2 (referencia)

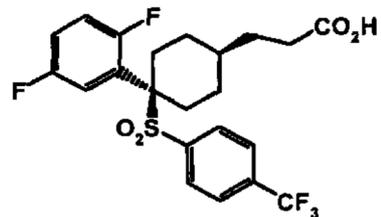
Se disolvió el alcohol del Ejemplo 1 (4 g, 10 mmol) en diclorometano (280 ml) y se trató con peryodinato de Dess Martin (4,66 g, 11 mmol), y se agitó la mezcla durante 45 min antes de añadir bisulfito de sodio acuoso saturado (100 ml) y tras 5 min, se separó la mezcla y se lavó la fase orgánica con bicarbonato de sodio acuoso saturado (100 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó hasta la sequedad. Se disolvió el residuo bruto (4 g) en diclorometano seco (100 ml) y se trató con metil-trifenilfosfinoacetato (4,7 g, 14 mmol), agitando a T.A. durante 16 h. Se evaporó el disolvente y se purificó el residuo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 10-20% en hexanos, dando el producto. RMN de ¹H (CDCl₃) 7,37-7,36 (4H, m), 7,10-7,02 (3H, m), 6,87-6,83 (1H, m), 5,91 (1H, d, J = 16 Hz), 3,77 (3H, s), 2,55-2,45 (3H, m), 2,40-2,38 (2H, m), 1,95-1,90 (2H, m) y 1,65-1,52 (2H, m).

Ejemplo 3

Se disolvió el alqueno del Ejemplo 2 (3,6 g, 9 mmol) en acetato de etilo (350 ml). Se desgasificó el matraz y luego se añadió paladio sobre carbono al 10% (400 mg), y se agitó la mezcla bajo una atmósfera de hidrógeno durante 45 min. Se filtró la solución a través de Celite® y se evaporó. Se purificó el aceite transparente obtenido mediante CCF preparativa, eluyendo con acetato de etilo al 5% en hexanos. Después, se volvió a purificar el aceite obtenido mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 5-10% en hexanos, dando el producto. RMN de ¹H (CDCl₃) 7,37-7,34 (4H, m), 7,08-7,00 (2H, m), 6,85-6,81 (1H, m), 3,67 (3H, s), 2,45-2,39 (4H, m), 2,33 (2H, t, J = 8,4 Hz), 1,81 (2H, c, J = 8,4 Hz), 1,72-1,68 (2H, m) y 1,60-1,43 (3H, m).

Ejemplo 4

Se disolvió el éster del Ejemplo 3 (104 mg, 0,23 mmol) en una mezcla de etanol (10 ml) y agua (3 ml), y se agitó a 20°C. Se desgasificó el matraz y luego se añadió hidróxido de litio (27 mg, 1,15 mmol). Se agitó la mezcla durante 3 h a temperatura ambiente. Luego se añadió ácido clorhídrico 1N y se lavó la mezcla con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se lavó la fase orgánica con salmuera (10 ml), se secó (MgSO₄) y se evaporó. Después se volvió a purificar el aceite obtenido mediante CCF preparativa, eluyendo con acetato de etilo, dando el ácido. RMN de ¹H (CDCl₃) 7,37-7,30 (4H, m), 7,09-6,99 (2H, m), 6,85-6,79 (1H, m), 2,42-2,36 (6H, m), 1,85-1,79 (2H, m), 1,73-1,69 (2H, m), 1,63-1,58 (1H, m) y 1,53-1,45 (2H, m).

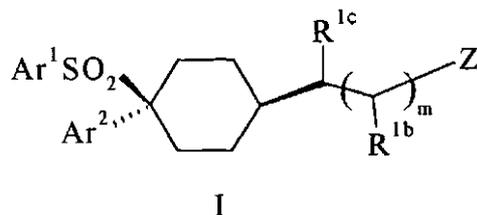
Ejemplo 5

Se preparó a partir de la cetona de la Preparación 3, siguiendo los procedimientos de las Preparaciones 5-8 y los Ejemplos 1, 2, 3 y 4.

5 RMN de ^1H (360 MHz, CDCl_3) δ 10,1 (1H, m), 7,64 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,53 (2H, d, $J = 8,3$ Hz), 7,09-7,00 (2H, m), 6,83-6,76 (1H, m), 2,50-2,37 (6H, m), 1,85-1,81 (2H, c, $J = 7,4$ Hz), 1,75-1,70 (2H, m), 1,63-1,59 (1H, m), 1,55-1,45 (2H, m). EM (IE^+) 477 (MH^+).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 en la que:

m es 1;

Z representa CO₂R^{2a};

R^{1b} representa H;

R^{1c} representa H;

10 Ar¹ representa 4-clorofenilo o 4-trifluorometilfenilo;

Ar² representa 2,5-difluorofenilo;

R^{2a} representa H, metilo, etilo, propilo o butilo;

o una de sus sales farmacéuticamente aceptables;

15 para su uso en un procedimiento para tratar el cáncer, procedimiento que comprende la administración oral de dicho compuesto a un paciente en necesidad del mismo.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 seleccionado entre ácido *cis*-4-[(4-clorofenil)sulfonil]-4-(2,5-difluorofenil)ciclohexano-propanoico y su sal sodio.

3. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el cáncer se selecciona entre cáncer de mama, de próstata, de colon, de ovario, colorectal y de pulmón.

20 4. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que el cáncer es linfoma o leucemia.

5. Un compuesto según lo definido en la reivindicación 4, en el que el cáncer es LLA-T.

6. Un compuesto según lo definido en cualquier reivindicación anterior que es para su uso en combinación con otro agente anticancerígeno o agente terapéutico, opcionalmente, junto con radioterapia.

25 7. Un compuesto según la reivindicación 6, en el que dicho agente anticancerígeno o agente terapéutico se selecciona entre: un modulador de los receptores estrogénicos, un modulador de los receptores androgénicos, un modulador de receptores retinoides, un agente citotóxico/citostático, un agente antiproliferativo, un inhibidor de la fenil-proteína transferasa, un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, un inhibidor de la proteasa del VIH, un inhibidor de la transcriptasa inversa, un inhibidor de la angiogénesis, un agonista de PPAR-γ, un agonista de PPAR-δ, un inhibidor de la resistencia multifarmacológica inherente, un agente antiemético, un agente útil en el tratamiento de la anemia, un agente útil en el tratamiento de neutropenia, un fármaco potenciador inmunológico, un inhibidor de la proliferación celular y de la señalización de supervivencia, un bisfosfonato, un inhibidor de la aromatasa, un agente terapéutico de ARN pequeño de interferencia, un inhibidor de la γ-secretasa y/o de Notch, un agente que interfiere con las tirosina quinasas receptoras (RTK) y un agente que interfiere en un punto de control del ciclo celular.

35 8. Un compuesto según cualquier reivindicación anterior, en el que la administración oral implica un régimen de dosificación intermitente.