

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 552 347**

(51) Int. Cl.:

<b>C07D 213/75</b>	(2006.01)	<b>A61K 31/4433</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/04</b>	(2006.01)	<b>C07C 233/65</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/12</b>	(2006.01)	<b>C07C 233/75</b>	(2006.01)
<b>C07D 401/14</b>	(2006.01)	<b>A61P 35/00</b>	(2006.01)
<b>C07D 405/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 409/12</b>	(2006.01)		
<b>C07D 413/04</b>	(2006.01)		
<b>C07D 295/135</b>	(2006.01)		
<b>C07D 295/26</b>	(2006.01)		
<b>C07D 239/49</b>	(2006.01)		

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.05.2007 E 11165059 (4)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.08.2015 EP 2363393**

---

(54) Título: **Compuestos y composiciones como moduladores de la senda de Hedgehog**

(30) Prioridad:

**05.05.2006 US 797949 P**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.11.2015**

(73) Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**GAO, WENQI;  
JIANG, JIQING;  
WAN, YONGQIN;  
CHENG, DAI;  
HAN, DONG;  
WU, XU y  
PAN, SHIFENG**

(74) Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

**ES 2 552 347 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**

Compuestos y composiciones como moduladores de la senda de Hedgehog

**5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas**

Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud de patente provisional de los Estados Unidos número 60/797.949, presentada el 05 de mayo de 2006.

**10 Campo de la Invención**

La invención proporciona un método para modular la actividad de la senda de señalización de Hedgehog. En particular, la invención proporciona un método para inhibir los estados de crecimiento aberrantes resultantes de los fenotipos tales como la pérdida de función de Ptc, la ganancia de función de Hedgehog, la ganancia de función de Smoothened, o la ganancia de función de Gli, el cual comprende poner en contacto una célula con una cantidad suficiente de un compuesto de la Fórmula I.

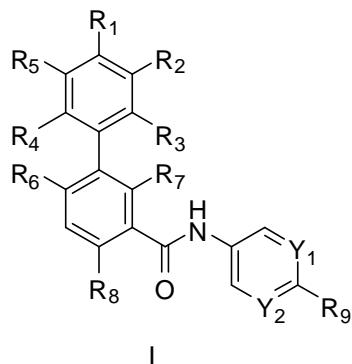
**Antecedentes de la Invención**

20 Durante el desarrollo embrionario, la senda de señalización de Hedgehog es esencial para numerosos procesos, tales como el control de la proliferación celular, la diferenciación, y la formación de patrones de tejido. Sin embargo, la actividad aberrante de la senda de señalización de Hedgehog, por ejemplo como un resultado de la mejor activación, puede tener consecuencias patológicas. En este aspecto, la activación de la senda de Hedgehog en los tejidos adultos puede dar como resultado tipos específicos de cáncer que incluyen, pero no se limitan a, cánceres del cerebro, músculo y piel, de próstata, meduloblastoma, adenocarcinomas pancreáticos, y carcinomas pulmonares de células pequeñas. La mejor activación de la senda de señalización de Hedgehog contribuye a la patología y/o sintomatología de un número de enfermedades. De conformidad con lo anterior, las moléculas que modulen la actividad de la senda de señalización de Hedgehog son útiles como agentes terapéuticos en el tratamiento de estas enfermedades.

**30 Sumario de la invención**

Por consiguiente, en un aspecto, la presente invención proporciona un compuesto de la Fórmula I para uso en un método del tratamiento del cáncer mediante la modulación vía la señalización de hedgehog:

35



en donde:

- 40  $Y_1$  e  $Y_2$  se seleccionan independientemente entre N y CH;  
 $R_1$  se selecciona a partir de ciano, halógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con halógeno, arilo de 6 a 10 átomos de carbono, dimetil-amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-sulfanilo, y hetero-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 45  $R_2$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, ciano, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono halosustituido, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono halosustituidos y dimetilamino;
- 50  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono halosustituido, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono halosustituido;
- $R_6$  y  $R_7$  se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo cloro, flúor, bromo, trifluorometilo y metoxi; con la condición de que  $R_6$  y  $R_7$  no sean ambos hidrógeno; y
- $R_8$  se selecciona entre hidrógeno, cloro metilo y trifluorometilo; y

R<sub>9</sub> se selecciona a partir de -S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -C(O)R<sub>11</sub>, -NR<sub>12a</sub>R<sub>12b</sub> y -R<sub>11</sub>; en el que R<sub>11</sub> se selecciona a partir de tiomorfolino, -sulfonomorfolino, sulfanomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo y 1,4-diazepan-1-ilo; R<sub>12a</sub> y R<sub>12b</sub> se seleccionan independientemente a partir de isobutilo, hidroxietilo,

en el que dicho tiomorfolino, sulfonomorfolino, sulfanomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo o 1,4-diazepan-1-ilo de R<sub>9</sub> pueden estar opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de metilo, etoxi, metoxi, bencilo, tienil-metilo y piridinil-metilo, benzo[d][1,3]dioxol-6-ilo y 2,3-diidrobenzo[b][1,4]dioxin-7-ilo, en el que dicho fenilo o bencilo sustituyente de R<sub>9</sub> está opcionalmente sustituido con metoxi, etoxi, metil-piperazilo, metilo, trifluorometoxi, cloro, flúor y trifluorometilo, o una sal o un estereoisómero aceptable de los mismos;

en el que dicho cáncer se selecciona entre; cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, meduloblastoma, carcinoma de célula basal y cáncer de pulmón de células pequeñas.

La presente divulgación también proporciona una composición farmacéutica, la cual contiene un compuesto de la Fórmula I o un derivado de N-óxido, isómeros individuales y mezclas de isómeros del mismo; o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mezclado con uno o más excipientes adecuados.

En un aspecto adicional, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de la Fórmula I en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad en un animal en donde la actividad de la senda de Hedgehog contribuya a la patología y/o sintomatología de la enfermedad como se muestra en las reivindicaciones.

### Definiciones

"Alquilo", como un grupo y como un elemento estructural de otros grupos, por ejemplo alquilo y alcoxilo sustituidos por halógeno y alcoxilo, puede ser de cadena recta o ramificada. Alcoxilo de 1 a 4 átomos de carbono incluye metoxilo, etoxilo, y similares. Alquilo sustituido con halógeno incluye trifluorometilo, pentafluoro-etilo, y similares.

"Ariolo" significa un ensamble de anillo aromático monocíclico o bicíclico fusionado que contiene de 6 a 10 átomos de carbono del anillo. Por ejemplo, arilo puede ser fenilo o preferentemente fenilo. "Arileno" significa un radical divalente derivado a partir de un grupo arilo.

"Heteroarilo" es como se define para arilo anteriormente, en donde uno o más de los miembros del anillo es un heteroátomo. Por ejemplo, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono es un mínimo de cinco miembros, como se indique por los átomos de carbono, pero estos átomos de carbono pueden ser reemplazados por un heteroátomo. En consecuencia, heteroarilo de 5 a 10 átomos de carbono incluye piridilo, indolilo, indazolilo, quinoxalinilo, quinolinilo, benzo-furanilo, benzo-piranilo, benzo-tiopiranilo, benzo-[1,3]-dioxol, imidazolilo, benzo-imidazolilo, pirimidinilo, furanilo, oxazolilo, isoxazolilo, triazolilo, tetrazolilo, pirazolilo, tienilo, etc.

"Cicloalquilo" significa un ensamble de anillo monocíclico, bicíclico fusionado, o policíclico puenteado, saturado o parcialmente insaturado, que contiene el número de átomos del anillo indicado. Por ejemplo, cicloalquilo de 3 a 10 átomos de carbono incluye ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, etc.

"Heterocicloalquilo" significa cicloalquilo, como se define en esta solicitud, en el entendido de que uno o más de los átomos de carbono del anillo indicados sean reemplazados por una fracción seleccionada a partir de -O-, -N=, -NR-, -C(O)-, -S-, -S(O)- o -S(O)<sub>2</sub>- en el que R es hidrógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o un grupo protector de nitrógeno. Por ejemplo, hetero-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono, como se utiliza en esta solicitud para describir los compuestos de la invención, incluye morfolino, pirrolidinilo, pirrolidinil-2-ona, piperazinilo, piperidinilo, piperidinilona, 1,4-dioxa-8-aza-espiro-[4,5]-dec-8-ilo, tiomorfolino, sulfano-morfolino, sulfono-morfolino, etc.

"Halógeno" (o halo), representa preferentemente cloro o flúor, pero también puede ser bromo o yodo.

"Ganancia de función de Hedgehog" se refiere a una modificación o mutación aberrante de un gen Ptc, gen Hedgehog, o gen Smoothened, o una disminución (o pérdida) en el nivel de expresión de este gen, que da como resultado un fenotipo que parece hacer contacto con una célula con una proteína Hedgehog, por ejemplo una activación aberrante de una senda de Hedgehog. La ganancia de función puede incluir una pérdida de la fasiedad del producto genético Ptc para regular el nivel de expresión de los genes Gli, por ejemplo Gli1, Gli2, y Gli3. El término "ganancia de función de Hedgehog", también se utiliza en la presente para referirse a cualquier fenotipo celular similar (por ejemplo, que exhiba un exceso de proliferación), que se presente debido a una alteración en cualquier parte de la senda de transducción de señal de Hedgehog, incluyendo, pero no limitándose a, una modificación o mutación del Hedgehog mismo. Por ejemplo, una célula tumoral con un índice de proliferación anormalmente alto debido a la activación de la senda de señalización de Hedgehog, tendría un fenotipo de "ganancia de función de Hedgehog", inclusive cuando el Hedgehog no esté mutado en esa célula.

"Pérdida de función de Patched" se refiere a una modificación o mutación aberrante de un gen Ptc, o a un nivel

reducido de expresión del gen, que da como resultado un fenotipo que parece hacer contacto con una célula con una proteína Hedgehog, por ejemplo la activación aberrante de una senda de Hedgehog. La pérdida de función puede incluir una pérdida de la fasocidad del producto genético Ptc para regular la expresión de los genes Gli, por ejemplo Gli1, Gli2 y Gli3.

- 5 "Ganancia de función de Gli" se refiere a una modificación o mutación aberrante de un gen Gli, o a un mayor nivel de expresión del gen, que da como resultado un fenotipo que parece hacer contacto con una célula con una proteína Hedgehog, por ejemplo la activación aberrante de una senda de Hedgehog.

- 10 "Ganancia de función de Smoothened" se refiere a una modificación o mutación aberrante de un gen Smo, o a un mayor nivel de expresión del gen, que da como resultado un fenotipo que parece hacer contacto con una célula con una proteína Hedgehog, por ejemplo la activación aberrante de una senda de Hedgehog.

- 15 "Tratar", "tratando", y "tratamiento", se refieren a un método para aliviar o abatir una enfermedad y/o sus síntomas aunados.

La presente invención se refiere al descubrimiento de que las sendas de transducción de señales reguladas por Hedgehog, (Ptc) Patched, Gli, y/o Smoothened, se pueden modular mediante los compuestos de la Fórmula I.

## 20 Descripción de las realizaciones preferidas

En una realización, con respecto a los compuestos de la Fórmula I, Y<sub>1</sub> y Y<sub>2</sub> se seleccionan a partir de N y CH; R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, metilo, cloro, flúor, bromo, trifluorometilo, y metoxilo; con la condición de R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> no son ambos hidrógeno; y R<sub>8</sub> se selecciona a partir de hidrógeno, flúor, cloro, metilo y trifluorometilo.

En otra realización,  $R_1$  se selecciona a partir de ciano, metilo, etilo, butilo terciario, propilo, isobutilo, isopropilo, isopropiloxilo, butoxilo, metoxilo, dimetil-amino, etoxilo, metil-sulfanilo, trifluorometilo, trifluoro-metoxilo, y piperazinilo, opcionalmente sustituidos con hasta 2 radicales de metilo;  $R_2$  y  $R_5$  se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, cloro, flúor, ciano, metilo, trifluorometilo, isopropiloxilo, metoxilo, etoxilo, trifluoro-metoxilo, y dimetil-amino; y  $R_3$  y  $R_4$  se seleccionan independientemente a partir de hidrógeno, cloro, metilo, metoxilo, y ciano.

35 En otra realización, R<sub>9</sub> se selecciona a partir de -S(O)<sub>2</sub>R<sub>11</sub>, -DR<sub>11</sub>, -C(O)R<sub>11</sub>, -NR<sub>12a</sub>R<sub>12b</sub> y -R<sub>11</sub>; en el que R<sub>11</sub> se selecciona a partir de tiomorfólico, sulfono-morfólico, sulfano-morfólico, morfólico, ciclohexílico, fenílico, azepan-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo, y 1,4-diazepan-1-ilo; R<sub>12a</sub> y R<sub>12b</sub> se seleccionan independientemente a partir de isobutilo e hidroxi-etilo; en el que dicho tiomorfólico, sulfono-morfólico, sulfano-morfólico, morfólico, ciclohexílico, fenílico, azepan-1-ilo, 2-oxopiperazin-1-ilo, 1,4-oxazepan-4-ilo, piperidin-1-ilo, tetrahidro-2H-piran-4-ilo, piperidin-3-ilo, piperazinilo, pirrolidinilo, o 1,4-diazepan-1-ilo de R<sub>9</sub> pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de metilo, etilo, metoxilo, bencílico, tienil-metilo, piridinil-metilo, benzo-[d]-[1,3]-dioxol-6-ilo, y 2,3-dihidro-benzo-[b]-[1,4]-dioxin-7-ilo; en el que dicho sustituyente de fenílico o bencílico de R<sub>9</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de metoxilo, etoxilo, metil-piperazinilo, metilo, trifluoro-metoxilo, cloro, flúor y trifluorometilo.

45 Se seleccionan compuestos preferidos de Fórmula I entre [4-(morpholin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(2,6-dimetil-morpholin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico, (4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-Metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(2-metil-morpholin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico, (4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-Dimetilamino-2-metilbifenil-3-carboxílico, (4-morpholin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-Dimetilamino-2-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-[1.4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-Cloro-4'-dimetilamino-bifenil-3-carboxílico, (6-morpholin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-Cloro-4-dimetilamino-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-Cloro-4'-dimetilamino-bifenil-3-carboxílico, [6-(2-metil-morpholin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 6-Cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico, (6-[1.4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-Cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico, (6-morpholin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-Cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico, (6-morpholin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(2-metil-morpholin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(2-metil-morpholin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-[1.4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-morpholin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Etoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepin-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-Metil-4'-methylsulfanyl-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3'-Cloro-6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6,4'-Dimetil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepin-1-piridin-1-il)-amida del ácido 4'-Etil-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'

terc-Butil-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-Metil-4'-propil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Isobutil-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Isopropil-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-Metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-Metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-3-carboxílico, (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-Metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-Metil-4'-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-3-carboxílico, (6-[1.4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metilbifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (3,4,5,6-tetrahidro-2H-[1,2']bipiridinyl-5'-il)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, bifenil-4-ilamida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (4'-metoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [4-(4-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [4-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Ciano-6-metoxi-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Isopropoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Butoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3'-Cloro-4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-Metoxi-6,3'-dimetil-bifenil-3-carboxílico, [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-Ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico, [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-fluoro-bifenil-3-carboxílico, [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 6-Bromo-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico, [6-(4-hencil-[1.4]diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(4-tiofen-3-ilmetil-[1.4]diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-Metil-4'-trifluorometilbifenil-3-carboxílico, [6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico, [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-Ciano-2-fluoro-bifenil-3-carboxílico, [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-Ciano-6-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico, [6-(4-piridín-4-il)-metil-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4-Ciano-6-metilbifenil-3-carboxílico, [6-(4-piridín-3-il)-metil-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, {6-[4-(2,6-dimetoxy-bencil)-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, {6-[4-(2-etoxy-bencil)-[1.4]diazepan-1-il]piridin-3-il}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (6-[4-(2-4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, {6-[4-(4-metoxi-2,3-dimetil-bencil)-[1.4]di-azepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, {6-[4-(2,3-dihidro-benzo[1.4]dioxin-6-il)-metil]-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(4-piridin-2-il)-metil-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(4-benzo[1.3]dioxo-4-il)-metil-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-[4-(2-trifluorometoxibencil)-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, {6-[4-(2-cloro-5-trifluorometilbencil)-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il} -amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, {6-[4-(2,3-difluoro-bencil)-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, {6-[4-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, {6-[4-(2,6-difluoro-bencil)-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 2-Cloro-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico, [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico, [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-Cloro-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico, [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-etyl-bifenil-3-carboxílico, {6-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, {6-[4-(2-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, {6-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(4-bencil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(4-piridin-3-il)-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, [6-(4-piridin-4-il)-metil-piperazin-1-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-Ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico, (R)-2-metil-N-(6-(2-metilmorfolino)piridin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida, 4'-ciano-2-metilN-(6-sulfonilmorfolinopiridin-3-ilo)bifenil-3-carboxamida, (S)-4'-ciano-2-metil-N-(6-(2-metilmorfolino)piridin-3-ilo)bifenil-3-carboxamida, (R)-6-cloro-N-(6-(2-metilmorfolino)piridin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida, 4'-ciano-N-(6-(diisobutilamino)piridin-3-il)-2-metilbifenil-3-carboxamida, 4'-ciano-N-(2-(2S,6R)2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-5-il)-2-metilbifenil-3-carboxamida, N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-5-il)-2-metil-4'-(trifluorometilo)bifenil-3-carboxamida, N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorpholino)pirimidin-5-il)-2-metilbifenil-3-carboxamida, N-(2-(bis(2-hidroxietilo)amino)pirimidin-5-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida, 2-metil-N-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)pyrrolidin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida, N-(5-cloro-6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida, N-(6-(4-etylpirerazin-1-carbonil)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida, 2-metil-N-(6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida, 2-metil-N-(6-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)piridin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida, 2-metil-N-(6-(2-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida, 2-metil-N-(6-(1-etylpireridin-3-il)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,

(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida  
(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida.

y

N-(6-((2R,6S)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-2-metil-4'-

- 5 Por consiguiente, se contempla específicamente que los compuestos de la Fórmula I que interfieran con aspectos de Hedgehog, Ptc, o la actividad de transducción de señal de Smoothened, de la misma manera serán fáseces de inhibir la proliferación (u otras consecuencias biológicas) en las células normales, y/o en las células que tengan un fenotipo de pérdida de función de Patched, un fenotipo de ganancia de función de Hedgehog, un fenotipo de ganancia de función de Smoothened, o un fenotipo de ganancia de función de Gli. Por consiguiente, se contempla que, estos compuestos pueden ser útiles para inhibir la actividad de Hedgehog en las células normales, por ejemplo que no tengan una mutación genética que active la senda de Hedgehog. Preferentemente, los compuestos son fáseces de inhibir cuando menos algunas de las actividades biológicas de las proteínas Hedgehog, preferentemente de una manera específica en las células objetivo.

10 Por lo tanto, los métodos de la presente divulgación incluyen el uso de compuestos de la Fórmula I que agonicen la inhibición de Ptc de la señalización de Hedgehog, tal como mediante la inhibición de la activación de los componentes de Smoothened o corriente abajo de la senda de señal, en la regulación de la reparación y/o el desempeño funcional de un amplio número de células, tejidos, y órganos, incluyendo células, tejidos, y órganos normales, así como los que tengan el fenotipo de pérdida de función de Ptc, ganancia de función de Hedgehog, ganancia de función de Smoothened, o ganancia de función de Gli. Por ejemplo, el presente método tiene aplicaciones terapéuticas y cosméticas desde la regulación de los tejidos neurales, la formación y reparación de hueso y cartílago, la regulación de la espermatogénesis, la regulación de músculo liso, la regulación del pulmón, del hígado y otros órganos que se presenten desde el intestino primitivo, la regulación de la función hematopoyética, la regulación de la piel y del crecimiento de pelo, etc. Más aún, los presentes métodos se lleva a cabo en células que se proporcionen en cultivo (*in vitro*), o en células en un animal entero (*in vivo*).

15 20 25 En otro aspecto, el presente método puede ser para tratar las células epiteliales que tengan un fenotipo de pérdida de función de Ptc, ganancia de función de Hedgehog, ganancia de función de Smoothened, o ganancia de función de Gli. Por ejemplo, el presente método se puede emplear para el tratamiento o la prevención de carcinoma de células basales u otros trastornos relacionados con la senda de Hedgehog.

30 35 En ciertos aspectos, un compuesto de la Fórmula I puede inhibir la activación de una senda de Hedgehog mediante el enlace con proteínas Smoothened o corriente abajo. En ciertos aspectos, un antagonista objeto puede inhibir la activación de una senda de Hedgehog mediante el enlace con un Patched.

40 45 50 En otro aspecto, la presente divulgación proporciona preparaciones farmacéuticas que comprenden, como un ingrediente activo, un modulador de la señalización de Hedgehog, tal como un compuesto de la Fórmula I, un agonista de Ptc, un antagonista de Smoothened, o un antagonista de la proteína de la senda de Hedgehog corriente abajo, tal como se describe en la presente, formulado en una cantidad suficiente para inhibir, *in vivo*, la proliferación u otras consecuencias biológicas de la pérdida de función de Ptc, la ganancia de función de Hedgehog, la ganancia de función de Smoothened, o la ganancia de función de Gli.

Los presentes tratamientos que utilizan un compuesto de la Fórmula I, los agonistas de Patched, los antagonistas de Smoothened, o los antagonistas de proteína de la senda de Hedgehog corriente abajo, pueden ser efectivos tanto para sujetos humanos como animales. Los sujetos animales a los que es aplicable la presente invención se extienden tanto a animales domésticos como al ganado, o al que se cría como mascota o para propósitos comerciales. Los ejemplos son perros, gatos, reses, caballos, ovejas, cerdos, y cabras.

## Farmacología y Utilidad

- La presente divulgación pone a disposición compuestos para inhibir la activación de la senda de señalización de Hedgehog, por ejemplo para inhibir los estados de crecimiento aberrantes resultantes de fenotipos tales como pérdida de función de Ptc, ganancia de función de Hedgehog, ganancia de función de Smoothened, o ganancia de función de Gli, los cuales comprenden poner en contacto la célula con un compuesto de la Fórmula I, en una cantidad suficiente para agonizar una actividad de Ptc normal, antagonizar una actividad de Hedgehog normal, antagonizar una actividad de Smoothened, o antagonizar una actividad de Gli, por ejemplo para revertir o controlar el estado de crecimiento aberrante.

- Los miembros de señalización de Hedgehog median muchos procesos de formación de patrones de rango corto y largo durante el desarrollo de los vertebrados. La formación de patrones es la actividad mediante la cual las células embrionarias forman arreglos espaciales ordenados de tejidos diferenciados. La complejidad física de los organismos superiores se presenta durante la embriogénesis a través del interjuego del linaje intrínseco de la célula y la señalización extrínseca de la célula. Son esenciales las interacciones inductivas para la formación de los

patrones embrionarios en el desarrollo de los vertebrados desde el establecimiento más temprano del plan corporal, hasta la formación de patrones de los sistemas de órganos, y ante la generación de diversos tipos de células durante la diferenciación de los tejidos. Los efectos de las interacciones celulares de desarrollo son variados: las células que responden se desvían desde una ruta de diferenciación celular hasta otra mediante la inducción de las células que difieren tanto del estado no inducido como inducido de las células que responden (inducciones). Algunas veces, las células inducen a sus vecinas a diferenciarse como ellas mismas (inducción homeogenética); en otros casos, una célula inhibe a sus vecinas de la diferenciación como ella misma. Las interacciones celulares en el desarrollo temprano pueden ser en secuencia, de tal manera que una inducción inicial entre dos tipos de células conduce a una amplificación progresiva de diversidad. Más aún, se presentan interacciones inductivas no solamente en los embriones, sino también en las células adultas, y pueden actuar para establecer y mantener los patrones morfogenéticos, así como para inducir la diferenciación.

La familia de genes Hedgehog de los vertebrados incluye a tres miembros que existen en los mamíferos, conocidos como los Hedgehogs Desert (Dhh), Sonic (Shh), e Indian (Ihh), todos los cuales codifican las proteínas secretadas. Estas diferentes proteínas Hedgehog consisten en un péptido de señal, una región N-terminal altamente conservada, y un dominio C-terminal más divergente. Los estudios bioquímicos han demostrado que la disociación auto-proteolítica de la proteína precursora de Hh procede a través de un intermediario de tioéster interno que subsecuentemente se disocia en una sustitución nucleofílica. Es probable que el nucleófilo sea una molécula lipofílica pequeña que llegue a enlazarse covalentemente con el extremo C-terminal del péptido-N, atándolo a la superficie celular. Las implicaciones biológicas son profundas. Como un resultado de esta atadura, se genera una alta concentración local del péptido Hedgehog N-terminal sobre la superficie de las células productoras de Hedgehog. Es este péptido N-terminal el que es tanto necesario como suficiente para las actividades de señalización de Hedgehog de rango corto y largo.

Una senda de señalización de Hedgehog inactiva es en donde el receptor de proteína transmembrana Patched (Ptc) inhibe la actividad de Smoothened (Smo), una proteína de siete transmembranas. Se impide que el factor de transcripción Gli, un componente corriente abajo de la señalización de Hh, entre al núcleo a través de las interacciones con las proteínas citoplásmicas, incluyendo Fused y Supresor de Fused (Sufu). Como una consecuencia, se reprime la activación de la transcripción de los genes objetivos Hedgehog. La activación de la senda se inicia a través del enlace de cualquiera de los tres ligandos de mamífero (Dhh, Shh, o Ihh) con Ptc. El enlace del ligando da como resultado la reversión de la represión de Smo, activando de esta manera una cascada que conduce a la translocalización de la forma activa del factor de transcripción Gli hasta el núcleo. El Gli nuclear activa la expresión del gen objetivo, incluyendo Ptc y Gli mismos.

Los mayores niveles de señalización de Hedgehog son suficientes para iniciar la formación de cáncer, y se requieren para la supervivencia del tumor. Estos cánceres incluyen, pero no se limitan a, cáncer de próstata ("Hedgehog signaling in prostate regeneration, neoplasia and metastasis", Karhadkar S. S., Bova G. S., Abdallah N, Dhara S, Gardner D, Maitra A, Isaacs J. T., Berman D. M., Beachy P. A., *Nature*. 7 de octubre de 2004; 431(7009):707-12; "Inhibition of prostate cancer proliferation by interference with SONIC HEDGEHOG-GLI1 signaling", Sanchez P, Hernandez A. M., Stecca B, Kahler A. J., DeGueme A. M., Barrett A, Beyna M, Datta M. W., Datta S., Ruiz i Altaba A., *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*. 24 de agosto de 2004; 101(34):12561-6), **cáncer de mama** ("Hedgehog signaling pathway is a new therapeutic target for patients with breast cancer", Kubo M, Nakamura M, Tasaki A, Yamanaka N, Nakashima H, Nomura M, Kuroki S, Katano M., *Cancer Res*. 1 de septiembre de 2004; 64(17):6071-4), **medulloblastoma** ("Medulloblastoma growth inhibition by hedgehog pathway blockade", Berman D. M., Karhadkar S. S., Hallahan A. R., Pritchard J. I., Eberhart C. G., Watkins D. N., Chen J. K., Cooper M. K., Taipale J, Olson J. M., Beachy P. A., *Science*. 30 de agosto de 2002; 297(5586):1559-61), **carcinoma de células basales** ("Identification of a small molecule inhibitor of the hedgehog signaling pathway: effects on basal cell carcinoma-like lesions", Williams J. A., Guicherit O. M., Zaharian B. I., Xu Y, Chai L, Wichterle H, Kon C, Gatchalian C, Porter J. A., Rubin L. L., Wang F. Y., *Proc. Natl. Acad. Sci. EUA*. 15 de abril de 2003; 100(8):4616-21; "Activating Smoothened mutations in sporadic basal-cell carcinoma", Xie J, Murone M, Luoh S. M., Ryan A, Gu Q, Zhang C, Bonifas J. M., Lam C. W, Hynes M, Goddard A, Rosenthal A, Epstein E. H. Jr., de Sauvage F. J., *Nature*. 1 de enero de 1998; 391(6662):90-2), **cáncer pancreático** ("Hedgehog is an early and late mediator of pancreatic cancer tumorigenesis", Thayer S. P., di Magliano M. P., Heiser P. W., Nielsen C. M., Roberts D. J., Lauwers G. Y., Qi Y. P., Gysin S, Fernandez-del Castillo C, Yajnik V, Antoniu B, McMahon M, Warshaw A. L., Hebrok M., *Nature*. 23 de octubre de 2003; 425(6960):851-6; "Widespread requirement for Hedgehog ligand stimulation in growth of digestive tract tumours", Berman D. M., Karhadkar S. S., Maitra A, Montes De Oca R, Gerstenblith M. R., Briggs K, Parker A. R., Shimada Y, Eshleman J. R., Watkins D. N., Beachy P. A., *Nature*. 23 de octubre de 2003; 425(6960):846-51), y **cáncer pulmonar de células pequeñas** ("Hedgehog signalling within airway epithelial progenitors and in small-cell lung cancer", Watkins D. N, Berman D. M., Burkholder S. G., Wang B, Beachy P. A., Baylin S. B., *Nature*. 20 de marzo de 2003; 422(6929):313-7).

De conformidad con lo anterior, la presente divulgación proporciona además un método para prevenir o tratar cualquiera de las enfermedades o trastornos descritos anteriormente, en un sujeto que necesite dicho tratamiento, cuyo método comprende administrar a este sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva ("Administration and Pharmaceutical Compositions", *infra*) de un compuesto de la Fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Para cualquiera de los usos anteriores, la dosificación requerida variará dependiendo del modo de

administración, de la condición particular que se vaya a tratar, y del efecto deseado.

Administración y Composiciones Farmacéuticas:

- 5 En general, los compuestos de la invención se administrarán en cantidades terapéuticamente efectivas mediante cualquiera de los modos usuales y aceptables conocidos en la técnica, ya sea solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos. Una cantidad terapéuticamente efectiva puede variar ampliamente, dependiendo de la severidad de la enfermedad, de la edad y salud relativa del sujeto, de la potencia del compuesto utilizado, y de otros factores. En general, se indica que se obtienen resultados satisfactorios sistémicamente con dosificaciones diarias de aproximadamente 0,03 a 2,5 miligramos/kilogramo de peso corporal. Una dosificación diaria indicada en el mamífero superior, por ejemplo en los seres humanos, está en el intervalo de aproximadamente 0,5 miligramos a aproximadamente 100 miligramos, convenientemente administrados, por ejemplo, en dosis divididas hasta cuatro veces al día, o en una forma retardada. Las formas de dosificación unitaria adecuadas para administración oral comprenden de aproximadamente 1 a 50 miligramos de ingrediente activo.
- 10 15 Los compuestos de la invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas por cualquier vía convencional, en particular enteralmente, por ejemplo oralmente, por ejemplo en la forma de tabletas o cápsulas, o parenteralmente, por ejemplo en la forma de soluciones o suspensiones inyectables, tópicamente, por ejemplo en la forma de lociones, geles, ungüentos o cremas, o en una forma nasal o de suppositorio. Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la presente invención en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con cuando menos un vehículo o diluyente farmacéuticamente aceptable, se pueden fabricar de una manera convencional mediante métodos de mezcla, granulación, o recubrimiento. Por ejemplo, las composiciones orales pueden ser tabletas o cápsulas de gelatina que comprendan al ingrediente activo junto con: a) diluyentes, por ejemplo lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, y/o glicina; b) lubricantes, por ejemplo sílice, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o de calcio, y/o polietilenglicol; para tabletas también c) aglutinantes, por ejemplo silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metil-celulosa, carboxi-metil-celulosa de sodio, y/o polivinil-pirrolidona; si se desea d) desintegrantes, por ejemplo almidones, ágar, ácido algínico o su sal sódica, o mezclas efervescentes; y/o e) adsorbentes, colorantes, saborizantes, y edulcorantes. Las composiciones inyectables pueden ser soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se pueden preparar a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Las composiciones se pueden esterilizar y/o pueden contener adyuvantes, tales como agentes conservadores, estabilizantes, humectantes, o emulsionantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica, y/o reguladores del pH. En adición, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Las formulaciones adecuadas para aplicaciones transdérmicas incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención con un vehículo. Un vehículo puede incluir solventes farmacológicamente aceptables absorbibles para ayudar al paso a través de la piel del huésped. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un parche comprendiendo un miembro de respaldo, un depósito contenido al compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera de control de velocidad para suministrar el compuesto en la piel del huésped a una velocidad controlada y previamente determinada durante un período de tiempo prolongado, y elementos para asegurar el dispositivo a la piel. También se pueden utilizar formulaciones transdérmicas de matriz. Las formulaciones adecuadas para administración tópica, por ejemplo a la piel y a los ojos, preferentemente son soluciones acuosas, ungüentos, cremas, o geles, bien conocidos en este campo. Éstos pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes mejoradores de tonicidad, reguladores del pH, y conservadores.
- 20 25 30 35 40 45 50 55 60 65 Los compuestos de la invención se pueden administrar en cantidades terapéuticamente efectivas en combinación con uno o más agentes terapéuticos (combinaciones farmacéuticas). Por ejemplo, se pueden presentar efectos sinérgicos con las sustancias inmunomoduladoras o anti-inflamatorias u otros agentes terapéuticos anti-tumorales. Cuando los compuestos de la invención se administran en conjunto con otras terapias, las dosificaciones de los compuestos co-administrados, por supuesto, variarán dependiendo del tipo de co-fármaco empleado, del fármaco específico empleado, de la condición que se esté tratando, etc.
- También se proporcionan combinaciones farmacéuticas, por ejemplo un kit, el cual comprende: a) un primer agente que es un compuesto de la invención como se da a conocer en la presente, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, y b) cuando menos un co-agente. El kit puede comprender instrucciones para su administración.
- Los términos "co-administración" o "administración combinada", o similares, como se utilizan en la presente, pretenden abarcar la administración de los agentes terapéuticos seleccionados a un solo paciente, y pretenden incluir regímenes de tratamiento en donde los agentes no necesariamente se administren por la misma vía de administración o al mismo tiempo.
- El término "combinación farmacéutica", como se utiliza en la presente, significa un producto que resulta de la mezcla o combinación de más de un ingrediente activo, e incluye las combinaciones tanto fijas como no fijas de los ingredientes activos. El término "combinación fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un compuesto de la Fórmula I y un co-agente, se administran ambos a un paciente de una manera simultánea en la forma de una sola entidad o dosificación. El término "combinación no fija" significa que los ingredientes activos, por ejemplo un

compuesto de la Fórmula I y un co-agente, se administran ambos a un paciente como entidades separadas, ya sea de una manera simultánea, concurrente, o en secuencia, sin límites de tiempo específicos, en el que tal administración proporcione niveles terapéuticamente efectivos de los dos compuestos en el cuerpo del paciente. Esto último también se aplica a la terapia de cóctel, por ejemplo la administración de tres o más ingredientes activos.

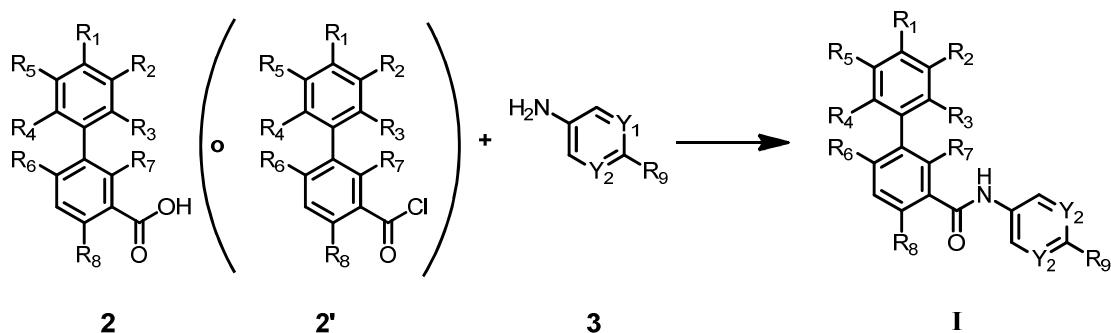
5

#### Procesos para Elaborar los Compuestos de la Invención

La presente divulgación también incluye procesos para la preparación de los compuestos de la invención. En las reacciones descritas, puede ser necesario proteger a los grupos funcionales reactivos, por ejemplo los grupos hidroxilo, amino, imino, tio, o carboxilo, en donde se deseen éstos en el producto final, con el fin de evitar su participación indeseada en las reacciones. Se pueden utilizar los grupos protectores convencionales de acuerdo con la práctica estándar, por ejemplo, ver T. W. Greene y P. G. M. Wuts in "Protective Groups in Organic Chemistry", John Wiley and Sons, 1991.

15 Los compuestos de la Fórmula I se pueden preparar procediendo como en el siguiente Esquema de Reacción I:

**Esquema de Reacción I**



20

en donde  $Y_1$ ,  $Y_2$ ,  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $R_6$ ,  $R_7$ ,  $R_8$ , y  $R_9$  son como se definen para la Fórmula I en la Breve Descripción de la Invención. Un compuesto de la Fórmula I se puede preparar mediante la reacción de un compuesto de la Fórmula 2 (o 2') con un compuesto de la Fórmula 3 en la presencia de un solvente adecuado (por ejemplo, diclorometano, N,N-dimetil-formamida, o similares), en un intervalo de temperatura de aproximadamente -20 °C a 25 aproximadamente 100 °C. La reacción puede tomar hasta aproximadamente 20 horas para terminarse.

Los ejemplos detallados de la síntesis de los compuestos de la Fórmula I se pueden encontrar en los Ejemplos que se encuentran más adelante.

30 Procesos Adicionales para la Elaboración de los Compuestos de la Invención

Un compuesto de la invención se puede preparar como una sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable, mediante la reacción de la forma de base libre del compuesto con un ácido inorgánico u orgánico farmacéuticamente aceptable. De una manera alternativa, se puede preparar una sal de adición de base farmacéuticamente aceptable de un compuesto de la invención mediante la reacción de la forma de ácido libre del compuesto con una base inorgánica u orgánica farmacéuticamente aceptable.

40 De manera alternativa, las formas de sal de los compuestos de la invención se pueden preparar utilizando las sales de los materiales de partida o de los intermediarios.

Las formas de ácido libre o de base libre de los compuestos de la invención se pueden preparar a partir de la forma de sal de adición de base o de sal de adición de ácido correspondiente, respectivamente. Por ejemplo, un compuesto de la invención en forma de sal de adición de ácido se puede convertir hasta la base libre correspondiente mediante su tratamiento con una base adecuada (por ejemplo, una solución de hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, y similares). Un compuesto de la invención en forma de sal de adición de base se puede convertir hasta el ácido libre correspondiente mediante su tratamiento con un ácido adecuado (por ejemplo, ácido clorhídrico, etc.).

50 Los compuestos de la invención en una forma no oxidada se pueden preparar a partir de los N-óxidos de los compuestos de la invención, mediante su tratamiento con un agente de reducción (por ejemplo, azufre, dióxido de azufre, trifenil-fosfina, borohidruro de litio, borohidruro de sodio, tricloruro de fósforo, tribromuro, o similares) en un solvente orgánico inerte adecuado (por ejemplo, acetonitrilo, etanol, dioxano acuoso, o similar), de 0 °C a 80 °C.

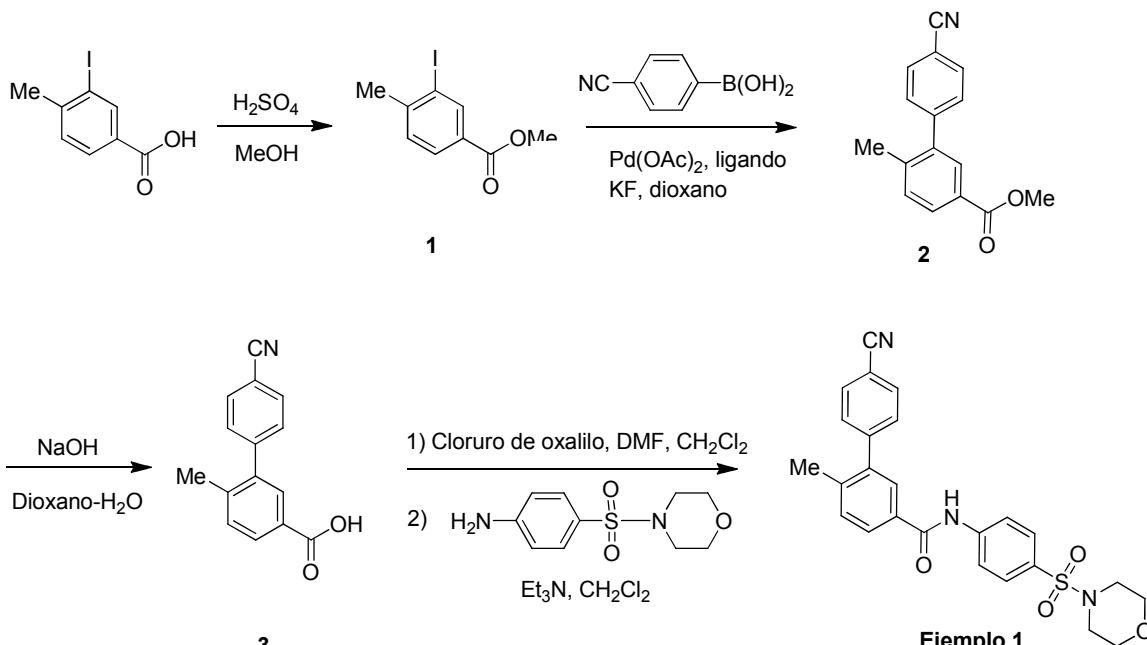
55 Los derivados de profármaco de los compuestos de la invención se pueden preparar mediante métodos conocidos por los expertos ordinarios en la materia (por ejemplo, para los detalles adicionales, ver Saulnier y *et al.* (1994),

Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, Volumen 4, página 1985). Por ejemplo, se pueden preparar los profármacos apropiados mediante la reacción de un compuesto no derivado de la invención con un agente carbamilante adecuado (por ejemplo, carbano-clorhidato de 1,1-aciloxi-alquilo, carbonato de *para*-nitro-fenilo, o similares).

- 5 Se pueden hacer derivados protegidos de los compuestos de la invención por medios conocidos por los expertos ordinarios en este campo. Se puede encontrar una descripción detallada de las técnicas aplicables a la creación de los grupos protectores y su remoción en T. W. Greene, "Protecting Groups in Organic Chemistry", 3<sup>a</sup> Edición, John Wiley and Sons, Inc., 1999.
- 10 Los compuestos de la presente divulgación convenientemente se pueden preparar o formar durante el proceso de la divulgación, como solvatos (por ejemplo, hidratos). Los hidratos de los compuestos de la presente divulgación se pueden preparar convenientemente mediante recristalización a partir de una mezcla de solventes acuosos/orgánicos, utilizando solventes orgánicos tales como dioxina, tetrahidrofurano, o metanol.
- 15 Los compuestos de la divulgación se pueden preparar como sus estereoisómeros individuales mediante la reacción de una mezcla racémica del compuesto con un agente de resolución ópticamente activo, para formar un par de compuestos diaestereoisoméricos, separar los diaestereómeros, y recuperar los enantiómeros ópticamente puros. Aunque la resolución de los enantiómeros se puede llevar a cabo utilizando derivados diaestereoméricos divalentes 20 de los compuestos de la invención, se prefieren los complejos disociables (por ejemplo, las sales diaestereoméricas cristalinas). Los diaestereómeros tienen propiedades físicas distintas (por ejemplo, puntos de fusión, puntos de ebullición, solubilidades, reactividad, etc.), y se pueden separar fácilmente aprovechando estas diferencias. Los diaestereómeros se pueden separar mediante cromatografía, o preferentemente mediante técnicas de separación/resolución basadas en las diferencias en la solubilidad. Entonces se recupera el enantiómero 25 ópticamente puro, junto con el agente de resolución, mediante cualquier medio práctico que no dé como resultado la racemización. Se puede encontrar una descripción más detallada de las técnicas aplicables a la resolución de estereoisómeros de los compuestos a partir de sus mezclas racémicas en Jean Jacques, Andre Collet, Samuel H. Wilen, "Enantiomers, Racemates and Resolutions", John Wiley And Sons, Inc., 1981.
- 30 En resumen, los compuestos de la Fórmula I se pueden hacer mediante un proceso que involucra:
- (a) aquéllos del Esquema de Reacción I; y
  - (b) opcionalmente convertir un compuesto de la invención en una sal farmacéuticamente aceptable;
  - (c) opcionalmente convertir una forma de sal de un compuesto de la invención hasta una forma que no sea de sal;
  - 35 (d) opcionalmente convertir una forma no oxidada de un compuesto de la invención en un N-óxido farmacéuticamente aceptable;
  - (e) opcionalmente convertir una forma de N-óxido de un compuesto de la invención hasta su forma no oxidada;
  - (f) opcionalmente resolver un isómero individual de un compuesto de la invención a partir de una mezcla de isómeros;
- 40 (g) opcionalmente convertir un compuesto no derivado de la invención en un derivado de profármaco farmacéuticamente aceptable; y
- (h) opcionalmente convertir un derivado de profármaco de un compuesto de la invención hasta su forma no derivada.
- 45 Hasta donde no se describa particularmente la producción de los materiales de partida, los compuestos son conocidos o se pueden preparar de una manera análoga a los métodos conocidos en la técnica, o como se da a conocer en los Ejemplos que se encuentran posteriormente en la presente.
- 50 Un experto en la materia apreciará que las transformaciones anteriores solamente son representativas de los métodos para la preparación de los compuestos de la presente invención, y que se pueden emplear similarmente otros métodos bien conocidos.

### Ejemplos

- 55 La presente invención se ejemplifica adicionalmente, pero no se limita, mediante el siguiente Ejemplo que ilustra la preparación de los compuestos de la Fórmula I de acuerdo con la invención.

**Ejemplo 1****[4-(morpholin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-4-metil-bifenil-3-carboxílico**

**Paso 1:** A una solución del ácido 3-yodo-4-metil-benzoico (10,0 gramos, 38,2 milimoles) en metanol (70 mililitros), se le agrega ácido sulfúrico concentrado (0,5 mililitros). La mezcla de reacción se calienta a 70 °C durante 48 horas, se enfria a temperatura ambiente, y luego se concentra. Después de eso, se agregan acetato de etilo (100 mililitros), y una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (saturada, 100 mililitros) al residuo. La fase orgánica se separa y se lava nuevamente con una solución acuosa de NaHCO<sub>3</sub> (saturada, 100 mililitros). La fase orgánica se separa, se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentra, para proporcionar el metil-éster del ácido 3-yodo-4-metil-benzoico 1. Éste se utiliza sin mayor purificación en el siguiente paso. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,31 (s, 1 H), 7,87 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 7,48 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 3,85 (s, 3 H), 3,35 (s, 3H); CL-EM m/z: 277,0 (M+1).

**Paso 2:** A un matraz de fondo redondo que contiene el metil-éster del ácido 3-yodo-4-metil-benzoico (1,38 gramos, 5,00 milimoles), ácido 4-ciano-fenil-borónico (1,10 gramos, 7,48 milimoles), acetato de paladio (168 miligramos, 0,748 milimoles), 2-(diciclo-hexil-fosfino)-bifenilo (0,526 gramos, 1,50 milimoles), y fluoruro de potasio (0,870 gramos, 15,0 milimoles), se le agrega 1,4-dioxano anhídrico (15 mililitros). El matraz se purga con argón y se sella. La mezcla se agita a 130 °C durante 18 horas, se enfria a temperatura ambiente, y luego se agregan agua (20 mililitros) y acetato de etilo (20 mililitros). El sólido se remueve mediante filtración al vacío. El filtrado se extrae con EtOAc (20 mililitros, dos veces). Las fases orgánicas se combinan, se lavan con HCl acuoso (al 5 por ciento, 20 mililitros), y NaHCO<sub>3</sub> saturado (20 mililitros). Se secan sobre MgSO<sub>4</sub>, y se concentran. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna de gel de sílice (EtOAc/hexano, gradiente), para dar el metil-éster del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico 2: CL-EM m/z: 252,1 (M+1).

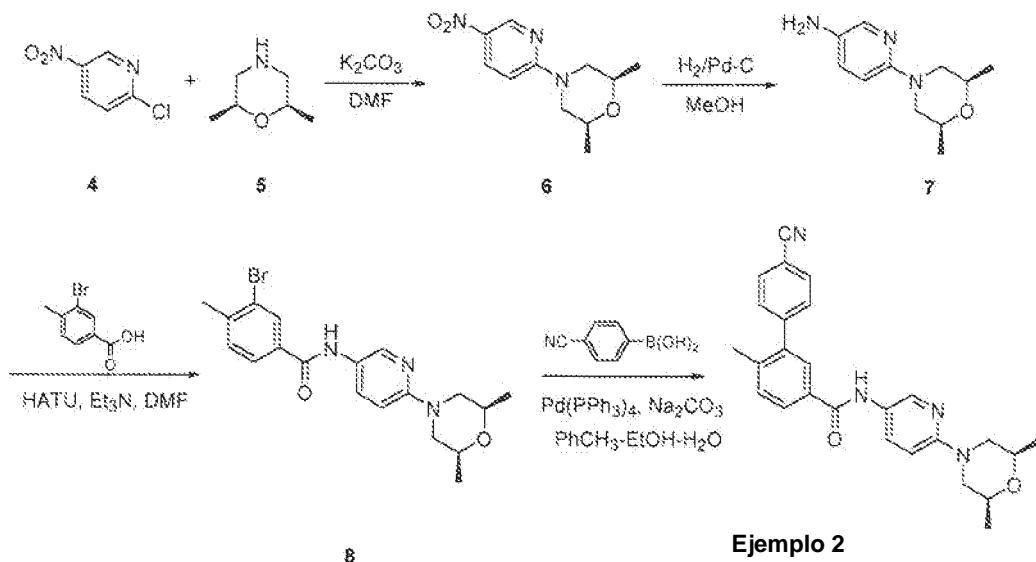
**Paso 3:** A una solución del metil-éster del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico 2 (2,56 gramos, 10,3 milimoles) en 1,4-dioxano-H<sub>2</sub>O (mezcla de 1:1, 20 mililitros), se le agrega NaOH (1,22 gramos, 30,2 milimoles). La reacción se agita a temperatura ambiente durante 24 horas. A esta mezcla se le agrega HCl acuoso (1N, 36 mililitros), y luego se extrae con acetato de etilo (140 mililitros, tres veces). Las fases orgánicas se combinan, y se secan sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico. Se remueve el solvente. El sólido obtenido se lava con una pequeña cantidad de acetonitrilo, y se seca al aire, para dar el ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico 3: RMN <sup>1</sup>H (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,94 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,84 (dd, 1 H, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 1,2 Hz), 7,75 (d, 1 H, J = 1,2 Hz), 7,61 (d, 2 H, J = 8,0 Hz), 7,48 (d, 1 H, J = 8,4 Hz), 2,29 (s, 3 H); CL-EM m/z 238,1 (M+1).

**Paso 4:** A una suspensión del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico 3 (40 miligramos, 0,17 milimoles) en cloruro de metileno anhídrico (5 mililitros), se le agregan 2 gotas de dimetil-formamida. Luego se agrega cloruro de oxalilo (32 miligramos, 22 microlitros, 0,25 milimoles). La mezcla se agita a temperatura ambiente hasta que se hace transparente. Después de eso, se concentra, se vuelve a disolver en cloruro de metileno anhídrico (3 mililitros), y se agrega a una solución de 4-(morpholin-4-sulfonil)-fenil-amina (61 miligramos, 0,25 milimoles) y trietil-amina (34 miligramos, 47 microlitros, 0,33 milimoles) en cloruro de metileno (2 mililitros). La mezcla se agita durante 2 horas, se concentra, y el residuo se purifica mediante HPLC de preparación dirigida a la masa (columna C18, eluida con CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O contenido ácido trifluoro-acético al 0,05 por ciento), para dar la [4-(morpholin-4-sulfonil)-fenil]-amida del

ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico: RMN  $^1\text{H}$  (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,64 (s, 1 H), 8,07(d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,97 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,95 (d, 1 H, J = 8,8 Hz), 7,89 (s, 1 H), 7,43 (d, 2 H, J = 8,4 Hz), 7,67 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 7,53 (d, 2 H, J = 8,8 Hz), 3,63 (m, 4 H), 2,84 (m, 4 H) 2,32 (s, 3 H); CL-EM m/z: 462,1 (M+1).

5 **Ejemplo 2**

**[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico**



10 **Paso 1:** A una solución de la 2-cloro-5-nitro-piridina 4 (2,38 gramos, 15 milímoles), y *cis*-2,6-dimetil-morfolina (1,73 gramos, 15 milímoles), se le agrega K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4,14 gramos, 30 milímoles). La mezcla se calienta a 50 °C durante la noche. Después de la concentración, el residuo se divide entre EtOAc y agua. La fase de EtOAc se seca sobre Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anhídrico, y se concentra, para dar el producto crudo 6 como un sólido amarillo. El producto crudo se utiliza directamente en el siguiente paso sin mayor purificación. CL-EM m/z: 238,1 (M+1).

15 **Paso 2:** El material crudo 6 anterior se hidrogena en la presencia de Pd-C (0,2 gramos) en MeOH (100 mililitros) bajo hidrógeno durante 10 horas. La suspensión se filtra a través de Celite, y el filtrado se concentra, para dar el producto crudo 7 como un aceite color café oscuro, el cual se utiliza directamente en el siguiente paso sin mayor purificación. CL-EM m/z: 208,1 (M+1).

20 **Paso 3:** A una solución del ácido 3-bromo-4-metil-benzoico (108 miligramos, 0,5 milímoles), 6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il-amina 7 (104 miligramos, 0,5 milímoles), y HATU (190 miligramos, 0,5 milímoles) en dimetil-formamida seca (5 mililitros), se le agrega trietyl-amina (139 microlitros, 1,0 milímoles) por goteo. La mezcla resultante se agita a temperatura ambiente durante 2 horas. Después de la concentración, el residuo se divide entre EtOAc y agua. La fase orgánica se seca y se concentra para dar el producto crudo. El compuesto final se purifica mediante cromatografía en columna por evaporación instantánea, utilizando EtOAc al 50 por ciento en hexano como eluyente, para dar el 8 como un sólido blanco. CL-EM m/z: 404,1 (M+1).

25 **Paso 4:** Una mezcla del ácido 4-ciano-fenil-borónico (18 miligramos, 0,12 milímoles), 3-bromo-N-[6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-4-metil-benzamida 8 (40 miligramos, 0,1 milímoles), Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (11 miligramos, 0,01 milímoles), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (42 miligramos, 0,4 milímoles) en un sistema de solventes combinados de tolueno (0,2 mililitros) y agua (0,2 mililitros) y etanol (0,05 mililitros), se calienta a 140 °C bajo irradiación por microondas durante 30 minutos. La mezcla de reacción se diluye con EtOAc y agua. La fase acuosa se extrae con EtOAc. La fase orgánica combinada se lava con salmuera y se concentra, para dar el producto crudo, el cual se purifica mediante HPLC de preparación dirigida a la masa (columna C18, eluida con CH<sub>3</sub>CN-H<sub>2</sub>O contenido en ácido trifluoro-acético al 0,05 por ciento), para dar la [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico. CL-EM m/z: 427,2 (M+1).

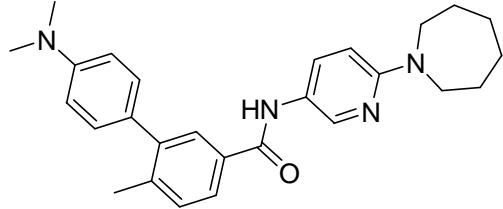
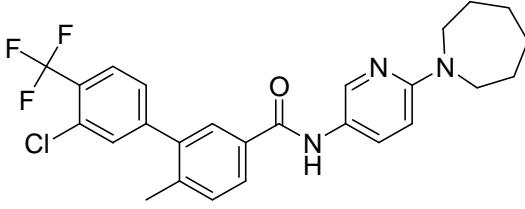
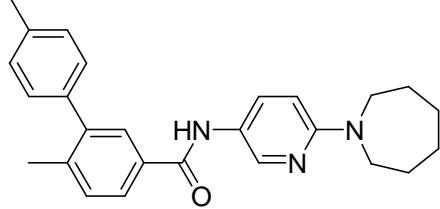
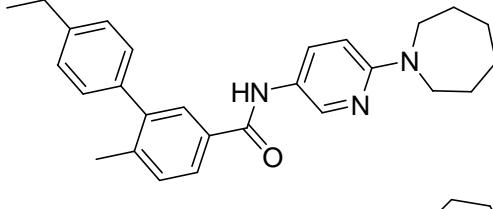
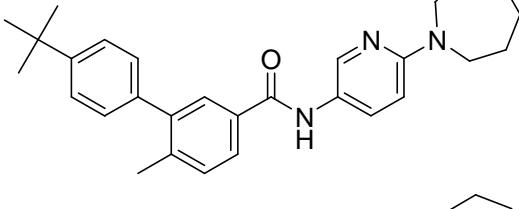
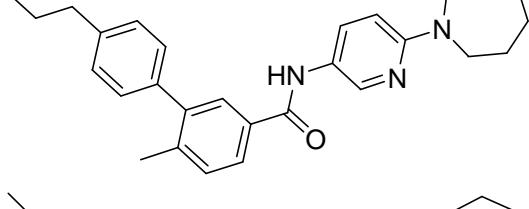
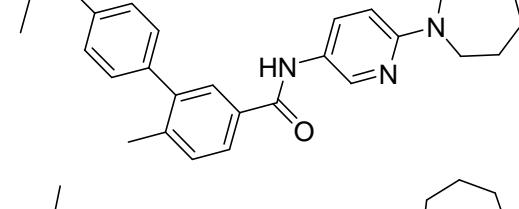
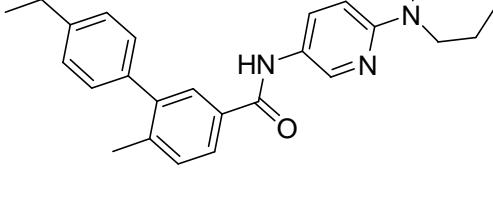
30 40 Mediante la repetición de los procedimientos descritos en los Ejemplos anteriores, utilizando los materiales de partida apropiados, se obtienen los siguientes compuestos de la Fórmula I, como se identifican en la Tabla 1.

Tabla 1

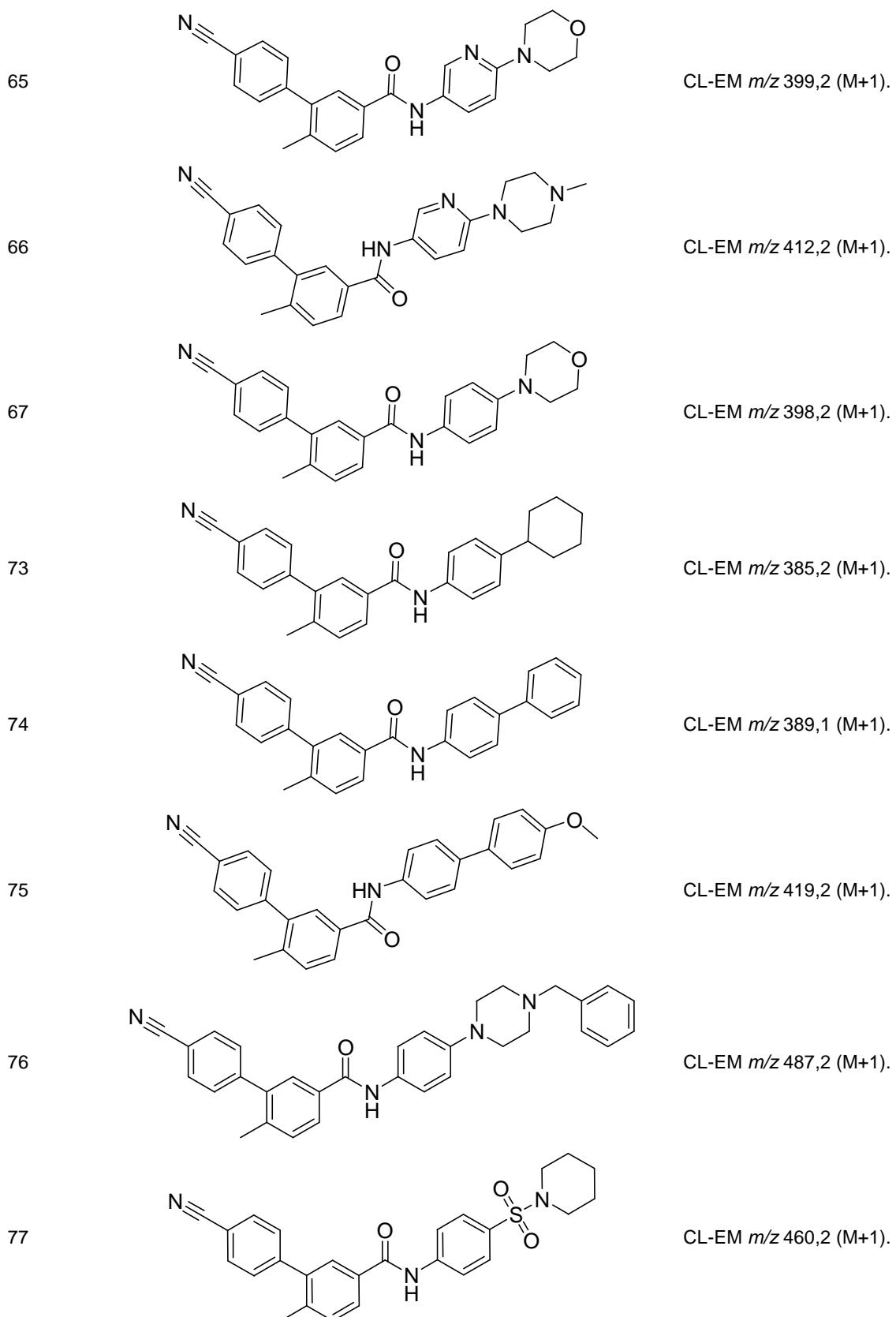
Compuesto Número	Estructura	Datos Físicos MS ( <i>m/z</i> )
3		CL-EM <i>m/z</i> 411,2 (M+1).
4		CL-EM <i>m/z</i> 416,2 (M+1).
5		CL-EM <i>m/z</i> 400,2 (M+1).
6		CL-EM <i>m/z</i> 418,2 (M+1).
7		CL-EM <i>m/z</i> 413,2 (M+1).
8		CL-EM <i>m/z</i> 416,2 (M+1).
9		CL-EM <i>m/z</i> 451,2 (M+1).
10		CL-EM <i>m/z</i> 437,2 (M+1).

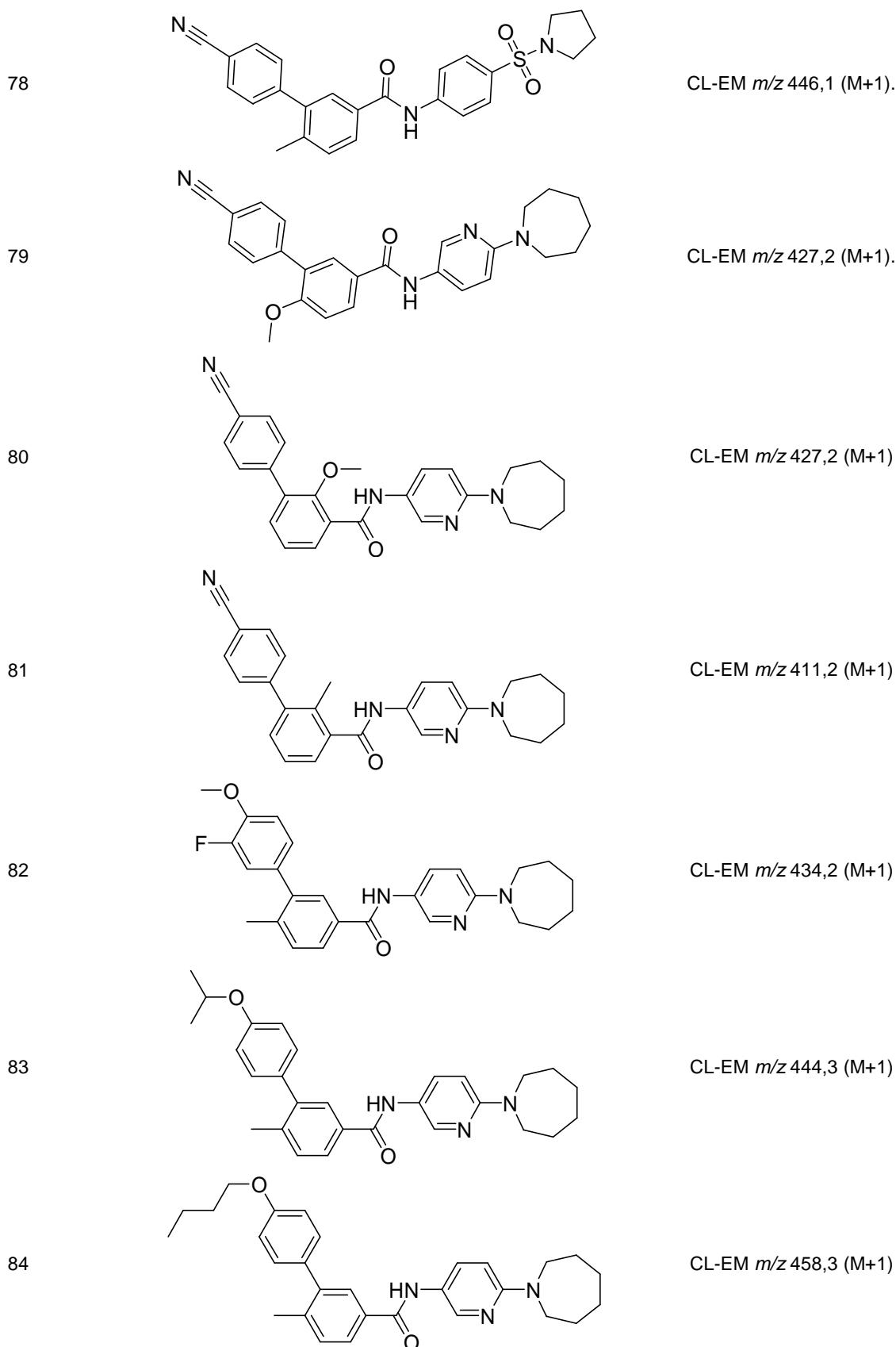
11		CL-EM $m/z$ 449,2 (M+1).
12		CL-EM $m/z$ 438,2 (M+1).
13		CL-EM $m/z$ 438,2 (M+1).
14		CL-EM $m/z$ 435,2 (M+1).
15		CL-EM $m/z$ 424,1 (M+1).
16		CL-EM $m/z$ 404,2 (M+1).
17		CL-EM $m/z$ 413,2 (M+1).

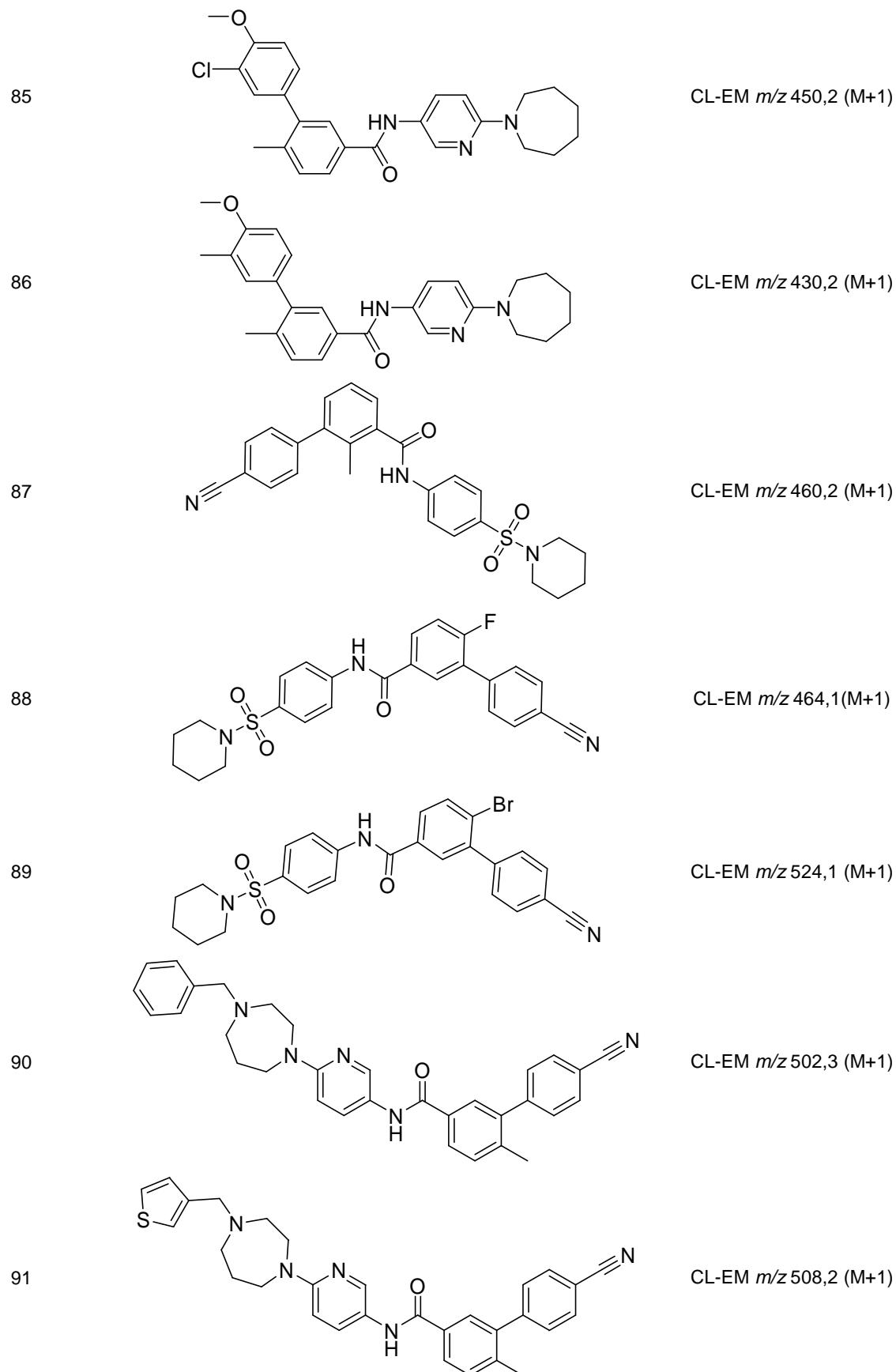
18		CL-EM $m/z$ 418,2 (M+1).
19		CL-EM $m/z$ 431,2 (M+1).
20		CL-EM $m/z$ 431,2 (M+1).
21		CL-EM $m/z$ 417,2 (M+1).
22		CL-EM $m/z$ 416,2 (M+1).
23		CL-EM $m/z$ 430,2 (M+1).
24		CL-EM $m/z$ 432,2 (M+1).

25		CL-EM $m/z$ 429,2 (M+1).
32		CL-EM $m/z$ 488,1 (M+1).
33		CL-EM $m/z$ 400,2 (M+1).
34		CL-EM $m/z$ 414,2 (M+1).
35		CL-EM $m/z$ 442,2 (M+1).
36		CL-EM $m/z$ 428,2 (M+1).
37		CL-EM $m/z$ 442,2 (M+1).
38		CL-EM $m/z$ 428,2 (M+1).

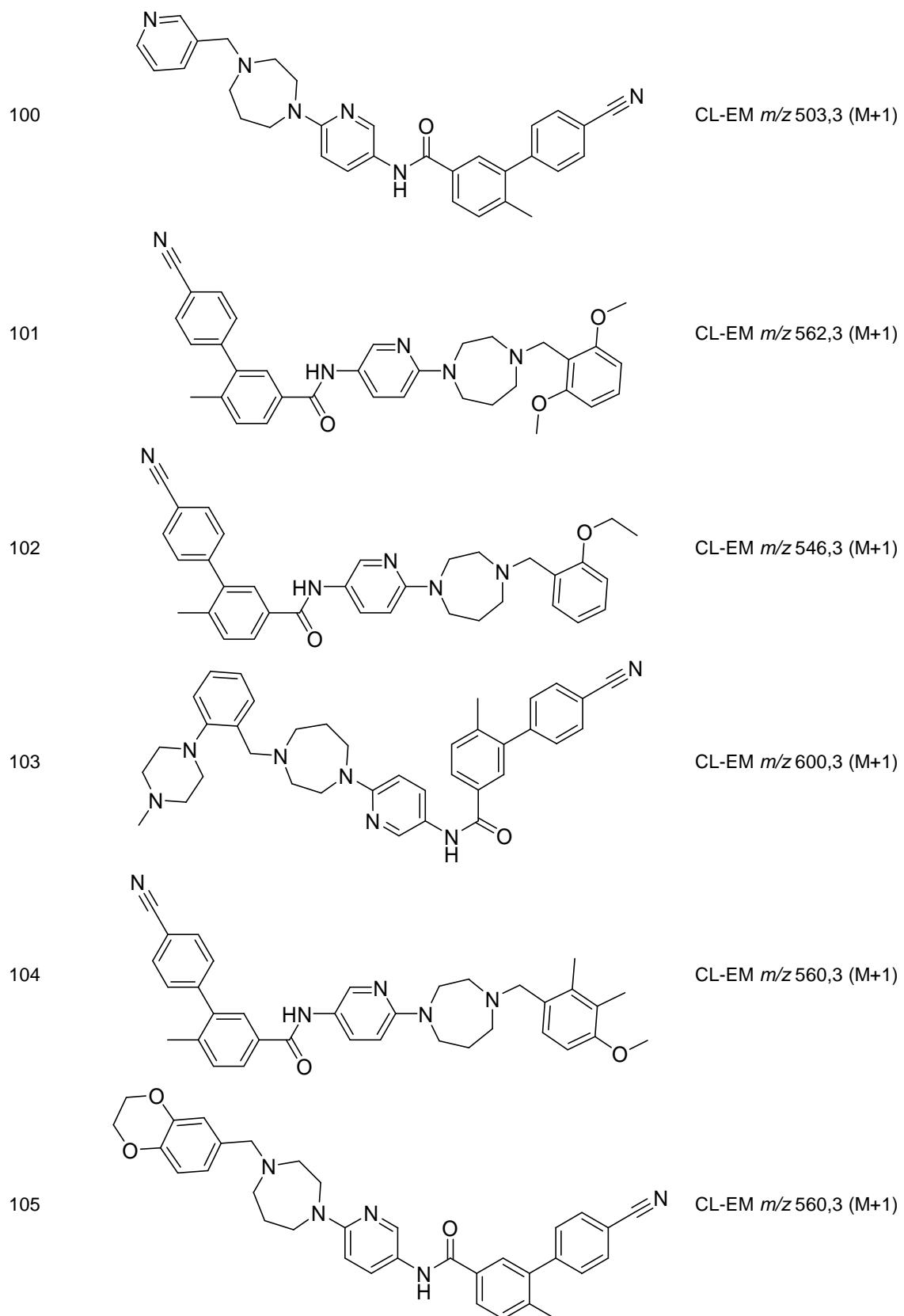
41		CL-EM $m/z$ 454,2 (M+1).
47		CL-EM $m/z$ 470,2 (M+1).
50		CL-EM $m/z$ 403,2 (M+1).
58		CL-EM $m/z$ 471,2 (M+1).
61		CL-EM $m/z$ 413,2 (M+1).
62		CL-EM $m/z$ 411,2 (M+1).
63		CL-EM $m/z$ 413,2 (M+1).
64		CL-EM $m/z$ 397,2 (M+1).

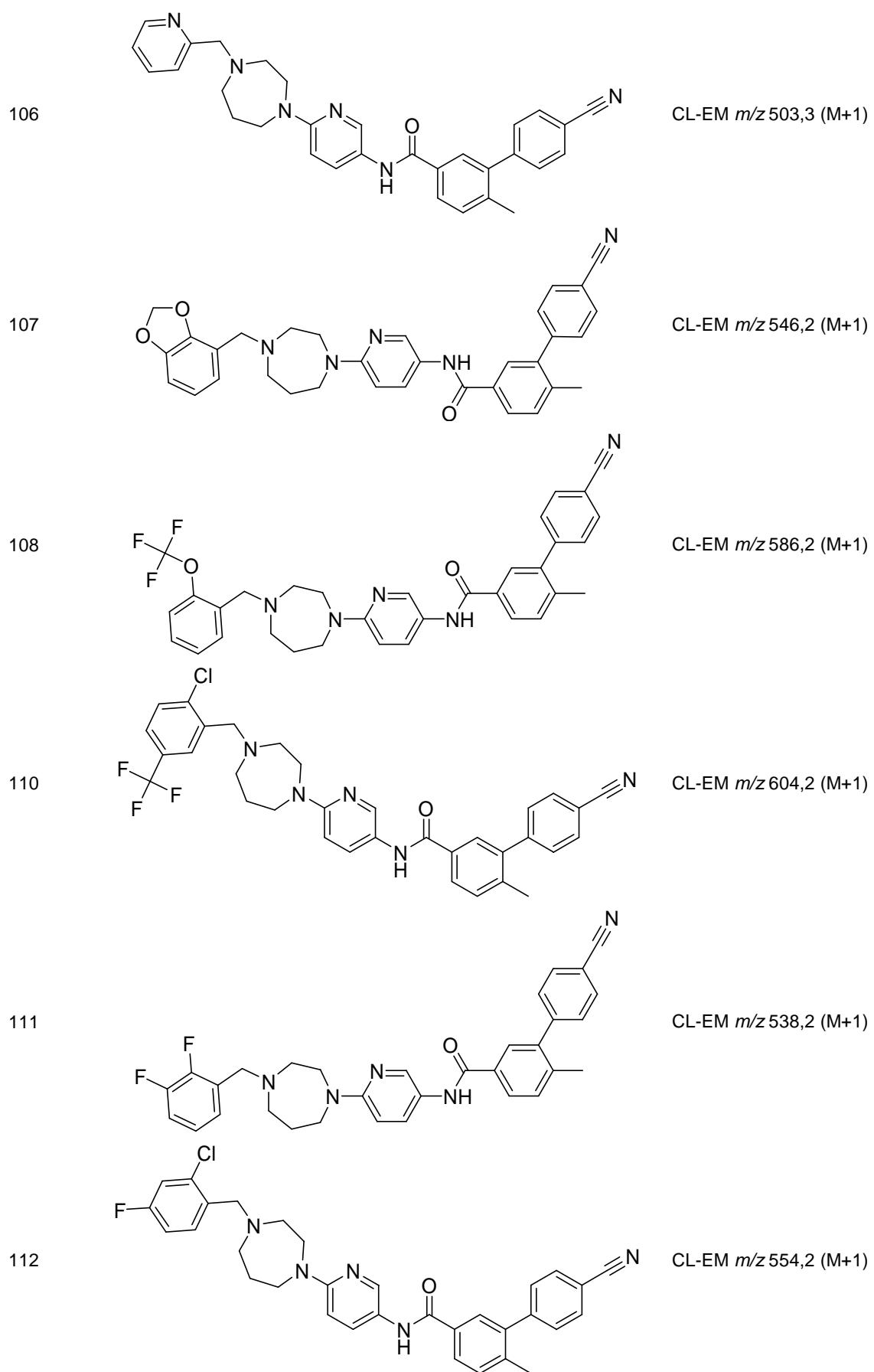


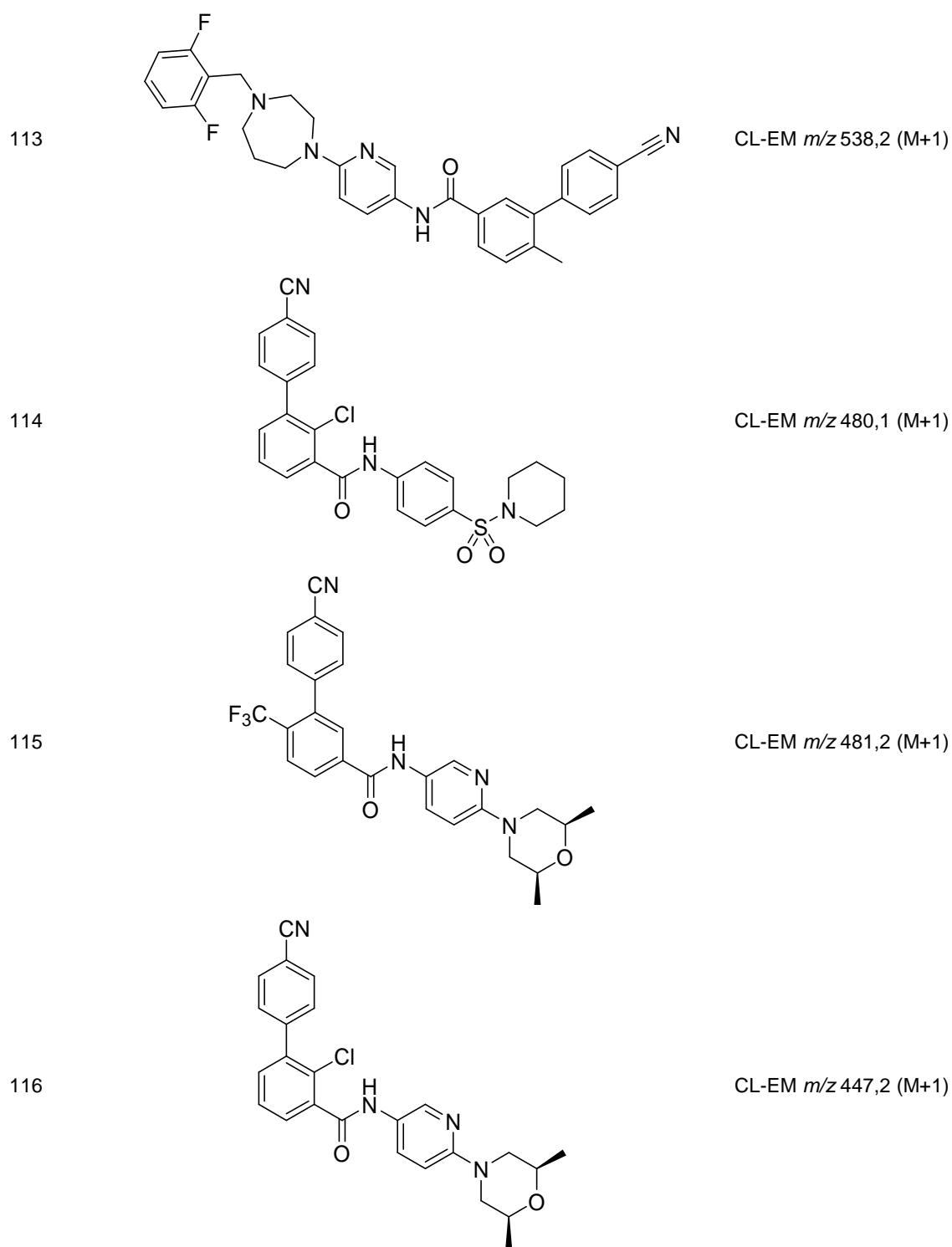


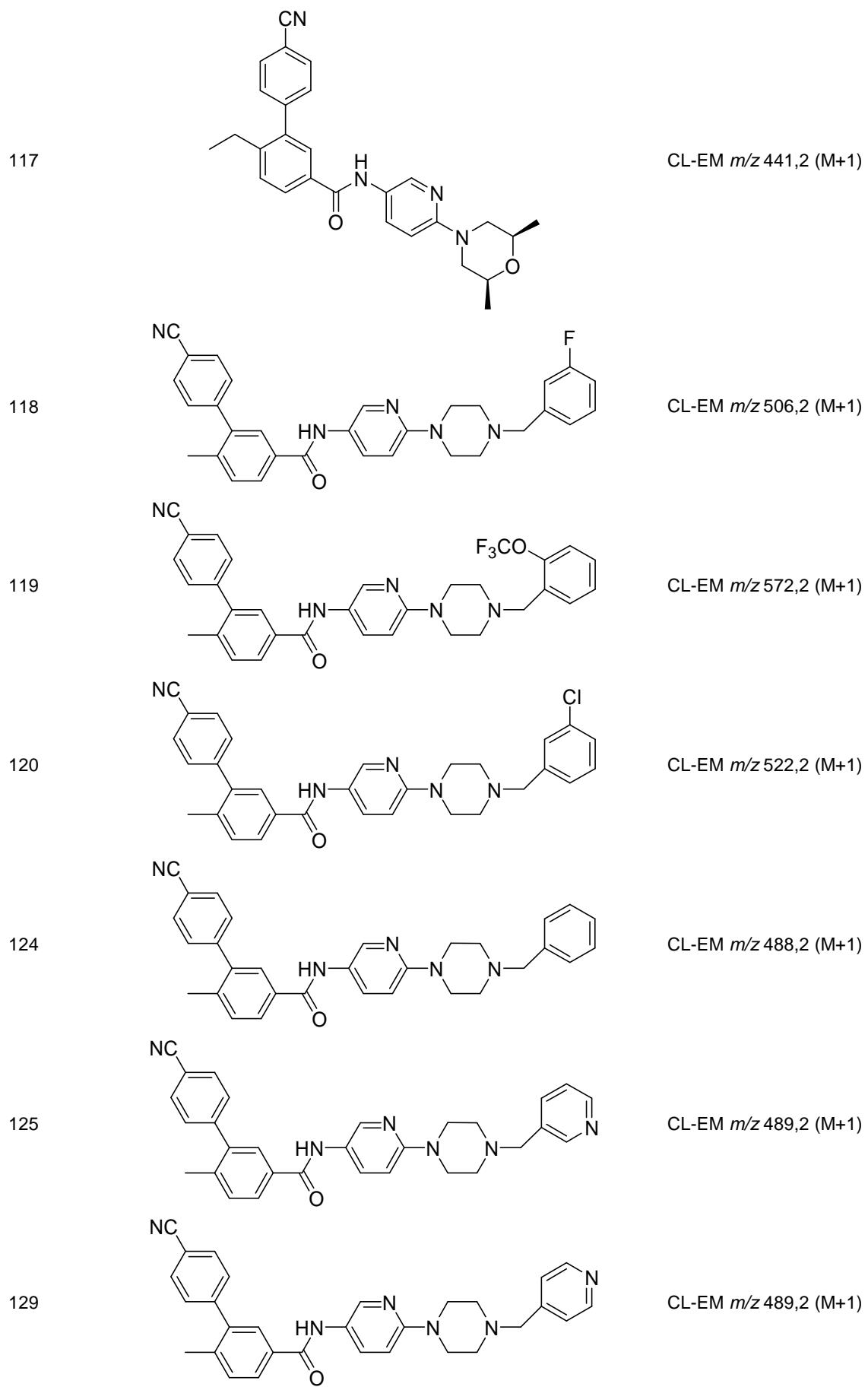


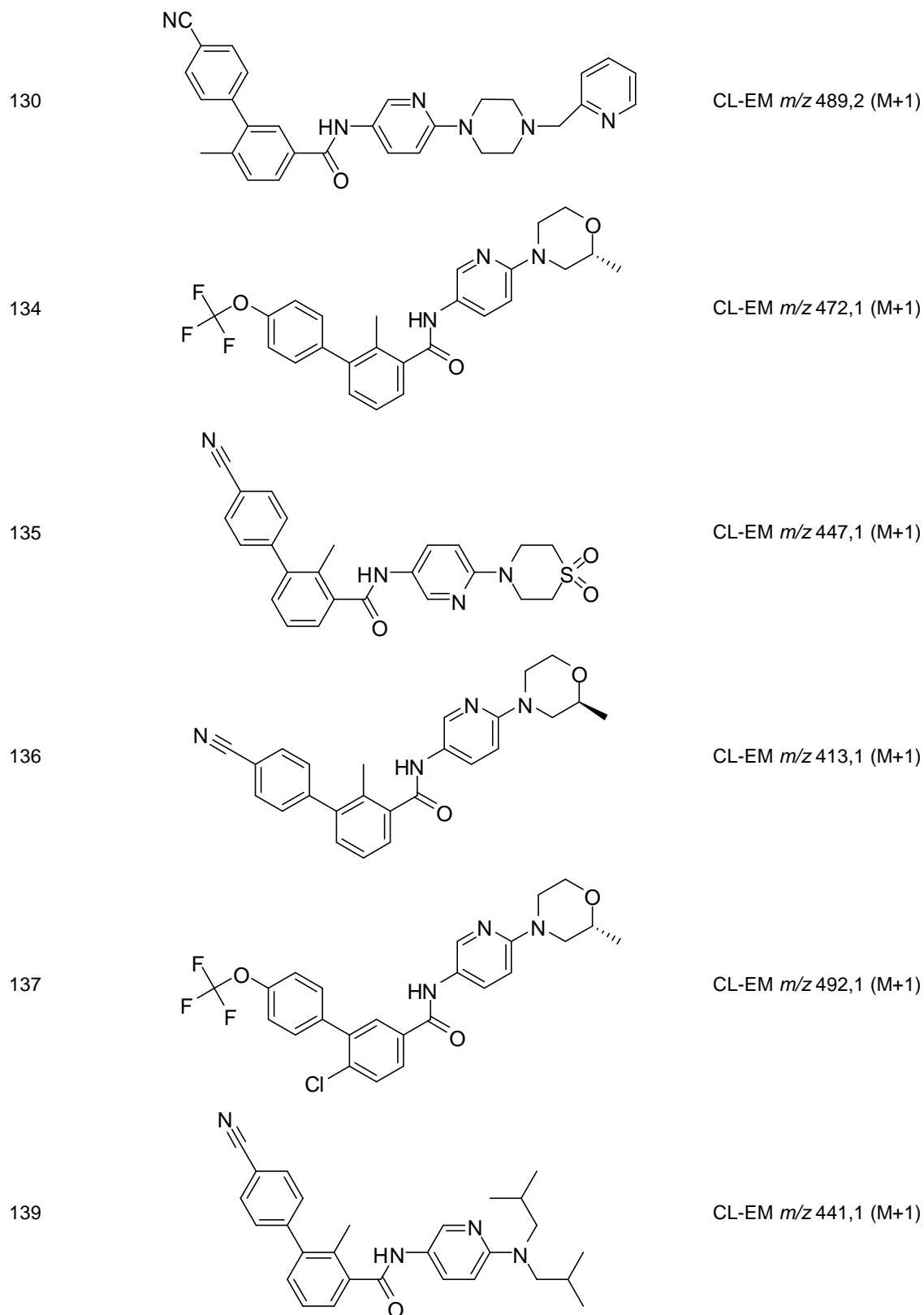
92		CL-EM $m/z$ 427,2 (M+1)
93		CL-EM $m/z$ 432,2 (M+1)
94		CL-EM $m/z$ 470,2 (M+1)
96		CL-EM $m/z$ 413,2 (M+1)
97		CL-EM $m/z$ 464,1 (M+1)
98		CL-EM $m/z$ 514,1 (M+1)
99		CL-EM $m/z$ 503,3 (M+1)

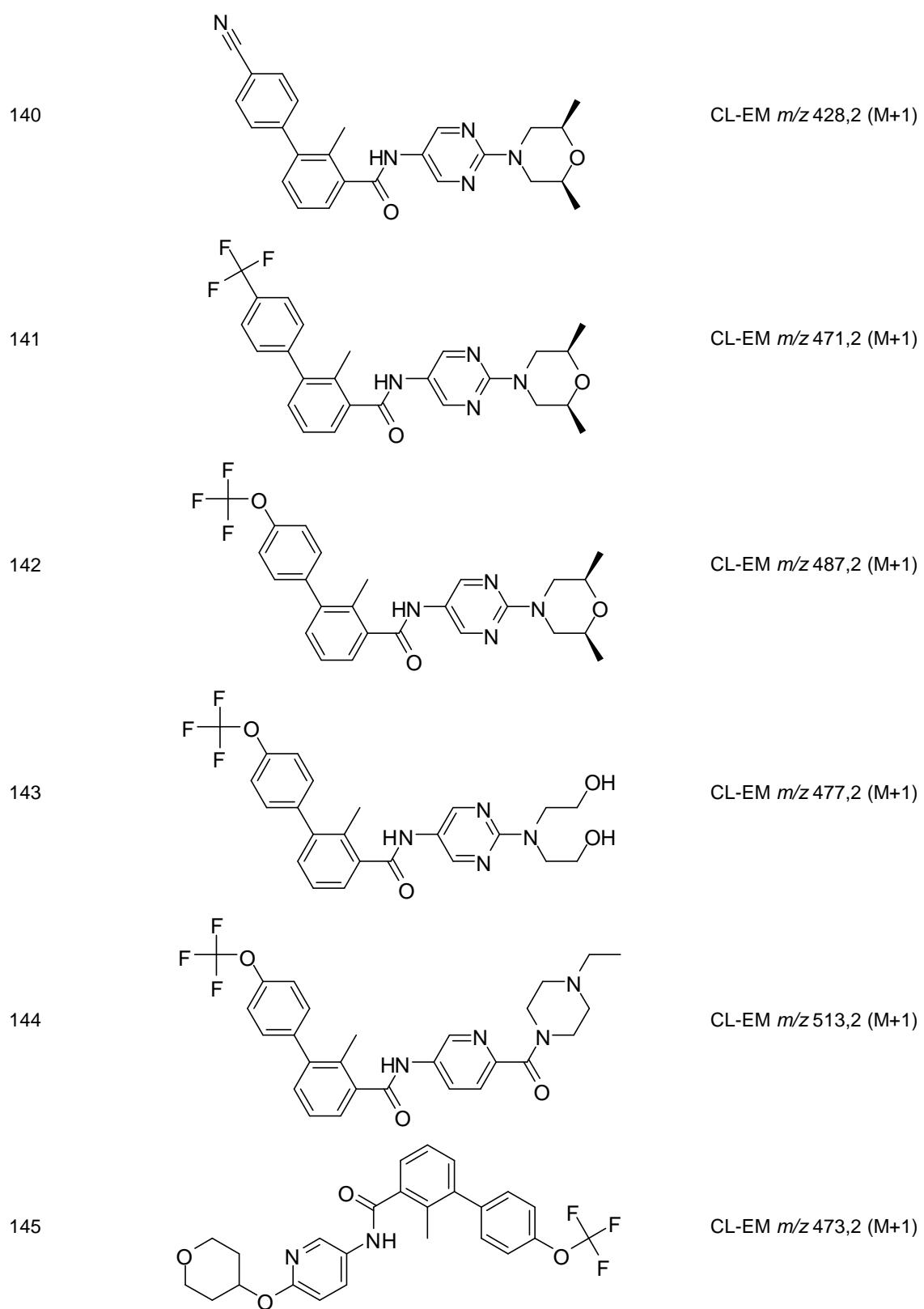


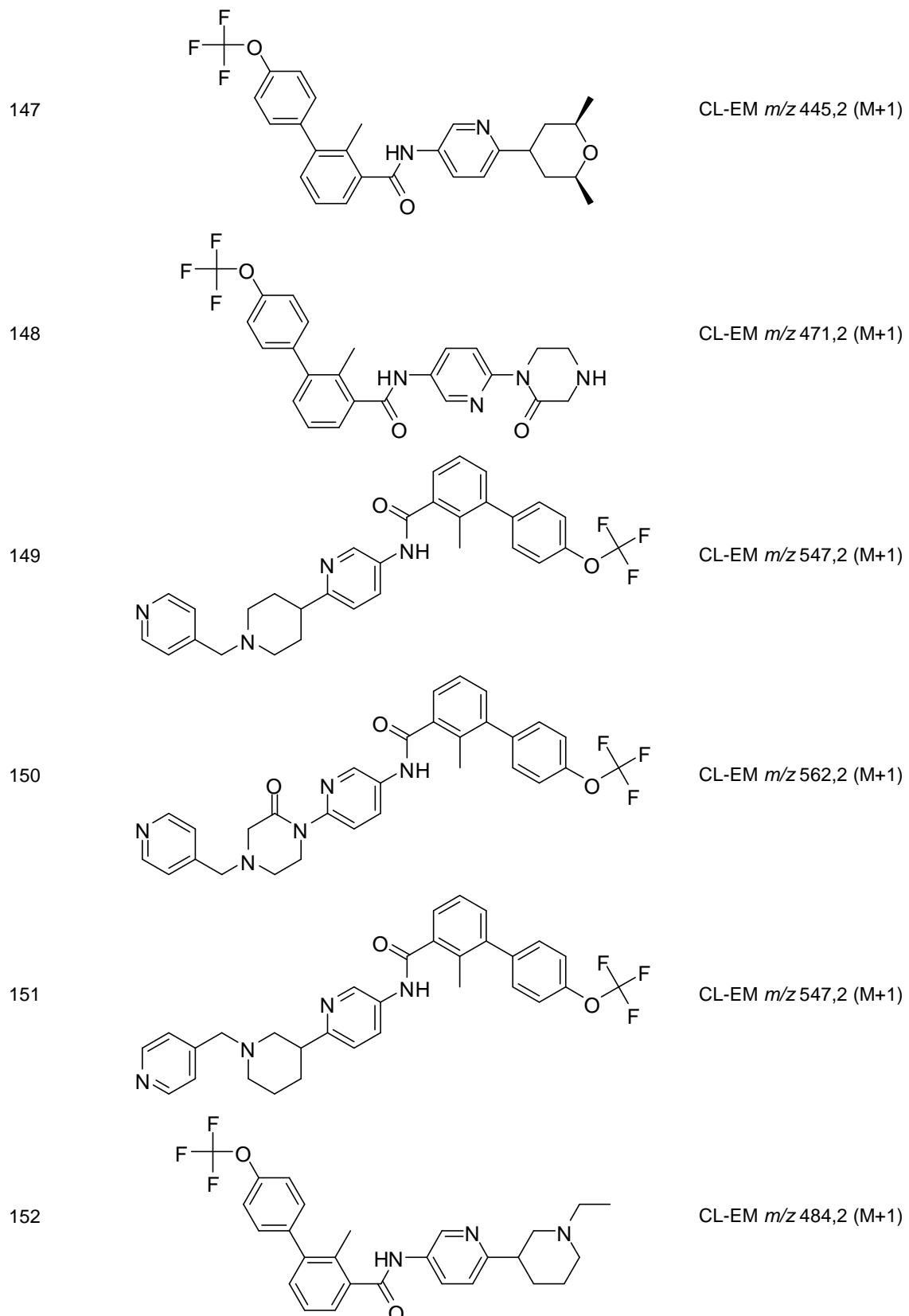












Los compuestos de la presente invención se ensayan para evaluar su fasesidad para inhibir la senda de señalización de Hedgehog.

Ensayo de Indicador Gli-Luc para la Inhibición de la Senda de Hh

- Las células de ratón TM3 (obtenidas en la American Type Culture Collection, ATCC, Manassas, VA) se cultivan en un medio de DMEM/F12 (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) complementado con suero de caballo inactivado por calor al 5 por ciento y suero bovino fetal al 2,5 por ciento (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA), 50 unidades/mililitro de penicilina, y 50 microgramos/mililitro de estreptomicina (Gibco/Invitrogen, Carlsbad, CA) a 37 °C, con CO<sub>2</sub> al 5 por ciento en una atmósfera de aire. Las células TM3 se transfecan con el plásmido indicador pTA-8xGli-Luc. Se seleccionó un clon establemente transfecado denominado como TMHh-12. El clon TMHh-12 mostró una buena respuesta al estímulo de Shh-N. Con el fin de evaluar las IC<sub>50</sub>s de los antagonistas, se aplicaron 8,000 células TMHh-12 en cada pozo de placas de 384 pozos con medio de DMEM/F12 al 50 por ciento complementado con suero bovino fetal al 2 por ciento. Después de 12 horas, se activa la senda de Hh mediante la adición de la proteína Shh de ratón recombinante (expresada en *E. coli*, 8 microgramos/mililitro), o mediante la adición de agonistas de Smo. Se agregan los compuestos de prueba a las placas en diferentes concentraciones. Después de 48 horas, se ensayan las actividades de luciferasa de luciérnaga con el Sistema de Ensayo de Luciferasa Bright-Glo<sup>MR</sup> (Promega, Madison, WI). La IC<sub>50</sub> se mide cuando el efecto del compuesto reduce la señal de luminiscencia por el 50 por ciento. Se evalúa la toxicidad de estos compuestos en las células TM3 utilizando los ensayos CellTiter Glo, o mediante la línea celular TM3-Luc (una célula TM3 establemente transfecada con un vector de expresión de luciferasa constitutivo).
- Los compuestos de la Fórmula I preferentemente tienen una EC<sub>50</sub> menor a 500 nM, más preferiblemente menor a 200 nM.

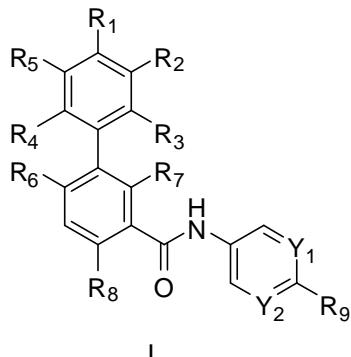
Ensayo de Citotoxicidad

- Se lleva a cabo un ensayo de citotoxicidad para comparar los efectos de un compuesto de la invención sobre las células de meduloblastoma (células Daoy), las células de carcinoma de células basales (células TE354.T), y las células de control (fibroblastos humanos normales), de acuerdo con el siguiente procedimiento:
- Las células Daoy (línea celular de meduloblastoma)se adquieren en la ATCC, y se cultivan en un medio esencial mínimo (Eagle) con L-glutamina 2 mM, y BSS de Earle ajustado para contener 1,5 gramos/litro de bicarbonato de sodio, aminoácidos no esenciales 0,1 mM, y piruvato de sodio 1,0 mM, y suero bovino fetal al 10 por ciento, a 37 °C, con CO<sub>2</sub> al 5 por ciento en una atmósfera de aire.
- Las células TE354.T (de ATCC) se cultivan en un medio de Eagle modificado por Dulbecco, con L-glutamina 4 mM, y suero bovino fetal al 10 por ciento.
- Las células de fibroblastos dérmicos humanos normales (Clonetech) se cultivan en un Medio de Crecimiento de Fibroblastos (Clonetech).
- Cada una de las líneas celulares anteriores se siembra independientemente en placas de 96 pozos, y se cultiva hasta una densidad de 5,000 a 10,000 células/pozo. Se agrega un compuesto de la invención, en diferentes concentraciones, a los cultivos celulares. Después de 2 días, se evalúa la viabilidad celular con el Kit de Ensayo de Viabilidad Celular Luminiscente Cell Titer-Glo (Promega), siguiendo el protocolo del fabricante. La viabilidad celular se mide directamente mediante señalización luminescente, y las EC<sub>50</sub>s se miden cuando se inhibe la señal por el 50 por ciento.
- Los compuestos de la Fórmula I preferentemente tienen una EC<sub>50</sub> menor a 500 nM, más preferiblemente menor a 200 nM.
- Se entiende que los Ejemplos y las realizaciones descritas en la presente son solamente para propósitos ilustrativos, y que, dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones, se sugerirán diferentes modificaciones o cambios a la luz de las mismas para las personas expertas en la materia

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula I para uso en un método de tratamiento del cáncer mediante la modulación de la vía de señalización Hedgehog:

5



en donde:

- 10       $Y_1$  e  $Y_2$  se seleccionan independientemente entre N y CH;  
 R<sub>1</sub> se selecciona a partir de ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con halógeno, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con halógeno, dimetil-amino, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono-sulfanilo y hetero-cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono opcionalmente sustituido con hasta 2 radicales de alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;
- 15      R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, ciano, halo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con halógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con halógeno, y dimetilamino;
- 20      R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, halo, ciano, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con halógeno, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono y alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono sustituido con halógeno;
- 25      R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo cloro, flúor, bromo, trifluorometilo y metoxi; con la condición de que R<sub>6</sub> y R<sub>7</sub> no sean ambos hidrógeno; y  
 R<sub>8</sub> se selecciona entre hidrógeno, cloro metilo y trifluorometilo; y
- 30      R<sub>9</sub> se selecciona a partir de  $-S(O)_2R_{11}$ ,  $-C(O)R_{11}$ ,  $-NR_{12a}R_{12b}$  y  $-R_{11}$ ; en donde R<sub>11</sub> se selecciona a partir de tiomorfolino, sulfonomorfolino, sulfanomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-il, 2-oxopiperazin-1-il, 1,4-oxazepan-4-il, piperidin-1-il, tetrahidro-2H-piran-4-il, piperidin-3-il, piperazinilo, pirrolidinilo y 1,4-diazepan-1-il; y R<sub>12a</sub> y R<sub>12b</sub> se seleccionan independientemente a partir de isobutilo, hidroxietilo,
- 35      en donde dichos tiomorfolino, sulfonomorfolino, sulfanomorfolino, morfolino, ciclohexilo, fenilo, azepan-1-il, 2-oxopiperazin-1-il, 1,4-oxazepan-4-il, piperidin-1-il, tetrahidro-2H-piran-4-il, piperidin-3-il, piperazinilo, pirrolidinilo o 1,4-diazepan-1-il de R<sub>9</sub> pueden estar opcionalmente sustituidos con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados a partir de metilo, etilo, metoxi, bencilo, tienil-metilo y piridinil-metilo, benzo[d][1,3]dioxol-6-il y 2,3-didrobenzo[b][1,4]dioxin-7-il;
- 40      en donde dicho sustituyente fenilo o bencilo de R<sub>9</sub> está opcionalmente sustituido con 1 a 3 radicales independientemente seleccionados de metoxi, etoxi, metil-piperazilo, metilo, trifluorometoxi, cloro, flúor y trifluorometilo, o una sal o un estereoisómero aceptables de los mismos;
- 45      en donde dicho cáncer se selecciona entre: cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, meduloblastoma, carcinoma de células basales y cáncer de pulmón de células pequeñas.

2. El compuesto para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1 en donde:
- R<sub>1</sub> se selecciona entre ciano, metilo, etilo, t-butilo, propilo, isobutilo, isopropilo, isopropiloxi, butoxi, metoxi, dimetilamino, etoxi, metil-sulfanilo, trifluorometilo, trifluorometoxi y piperazinilo opcionalmente sustituidos con hasta 2 radicales metilo;
- R<sub>2</sub> y R<sub>5</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro, flúor, ciano, metilo, trifluorometilo, isopropiloxi, metoxi, etoxi, trifluorometoxi y dimetilamino; y
- R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente entre hidrógeno, cloro, metilo, metoxi y ciano.

3. El compuesto para su uso en un método de tratamiento de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre
- [4-(morfolin-4-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico,

(6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-dimetilamino-2-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 5 (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-dimetilamino-2-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-[1.4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-dimetilamino-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-dimetilamino-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-dimetilamino-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 6-cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico,  
 10 (6-[1.4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-cloro-4'-metoxi-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-[1.4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 15 [6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-[1.4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 20 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-metil-4'-metilsulfanyl-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-dimetilamino-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3'-cloro-6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico,  
 25 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6,4'-dimetil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-etil-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-terc-butil-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-metil-4'-propil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-isobutil-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 30 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-isopropil-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 6-metil-4'-trifluorometoxi-bifenil-3-carboxílico,  
 (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 6-metil-4'-(4-metil-piperazin-1-il)-bifenil-3-carboxílico,  
 35 (6-[1.4]oxazepan-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (3,4,5,6-tetrahidro-2h-[1,2']bipiridinyl-5'-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-morfolin-4-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(4-metil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 40 (4-morfolin-4-il-fenil)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (4-ciclohexil-fenil)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 Bifenil-4-ilamida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (4'-metoxi-bifenil-4-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [4-(4-bencil-piperazin-1-il)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 45 [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [4-(pirrolidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-6-metoxi-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-2-metoxi-bifenil-3-carboxílico,  
 50 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3'-fluoro-4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-isopropoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-butoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 3'-cloro-4'-metoxi-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 55 (6-azepan-1-il-piridin-3-il)-amida del ácido 4'-metoxi-6,3'-dimetil-bifenil-3-carboxílico,  
 [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-fluoro-bifenil-3-carboxílico,  
 [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 6-bromo-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(4-bencil-[1.4]diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(4-tiofen-3-ilmetil-[1.4]diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 60 [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-metoxi-2-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2- metil-4'-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(2-metil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-2-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-2-fluoro-bifenil-3-carboxílico,  
 65 [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 4'-ciano-6-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(4-piridin-4-ilmetil-[1.4]diazepan-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,

- [6-(4-piridin-3-ilmetil-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 {6-[4-(2,6-dimetoxi-bencil)-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 {6-[4-(2-etoxi-bencil)-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 {6-[4-[2-(4-metil-piperazin-1-il)-bencil]-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-  
 carboxílico,  
 {6-[4-(4-metoxi-2,3-dimetil-bencil)-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il} -amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-  
 carboxílico,  
 {6-[4-(2,3-dihidro-benzo[1.4]dioxin-6-ilmetil)-[1.4]diazepan-1- il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-  
 bifenil-3-carboxílico,
- 5 [6-(4-piridin-2-ilmetil-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(4-benzo[1.3]dioxol-4-ilmetil-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3- il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-  
 carboxílico,  
 {6-[4-(2-trifluorometoxi-bencil)-[1.4] diazepan-1-il]-piridin-3-il} -amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-  
 carboxílico,
- 10 15 {6-[4-(2-cloro-5-trifluorometil-bencil)-[1.4] diazepan-1-il]-piridin-3-il-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-  
 carboxílico,  
 {6-[4-(2,3-difluoro-bencil)-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 {6-[4-(2-cloro-4-fluoro-bencil)-[1.4] diazepan-1-il]-piridin-3-il} -amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 {6-[4-(2,6-difluoro-bencil)-[1.4]diazepan-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 20 [4-(piperidin-1-sulfonil)-fenil]-amida del ácido 2-cloro-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-trifluorometil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 2-cloro-4'-ciano-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-pyndin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-etil-bifenil-3-carboxílico,  
 {6-[4-(3-fluoro-bencil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 25 {6-[4-(2-trifluorometoxi-bencil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 {6-[4-(3-cloro-bencil)-piperazin-1-il]-piridin-3-il}-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(4-bencil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(4-piridin-3-ilmetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 30 [6-(4-piridin-4-ilmetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 [6-(4-piridin-2-ilmetil-piperazin-1-il)-piridin-3-il]-amida del ácido 4'-ciano-6-metil-bifenil-3-carboxílico,  
 (R) -2-metil-N-(6-(2-metilmorfolino)piridin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,  
 35 4'-ciano-2-metil-N-(6-sulfonilmorfolinopiridin-3-ilo)bifenil-3-carboxamida,  
 (S) -4'-ciano-2-metil-N-(6-(2-metilmorfolino)piridin-3-ilo)bifenil-3-carboxamida,  
 (R)-6-cloro-N-(6-(2-metilmorfolino)piridin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,  
 4'-ciano-N-(6-(diisobutilamino)piridin-3-il)-2-metilbifenil-3-carboxamida,  
 4'-ciano-N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-5-il)-2-metilbifenil-3-carboxamida,  
 N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-5-il)-2-metil-4'-(trifluorometilo)bifenil-3-carboxamida,  
 N-(2-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)pirimidin-5-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,  
 N-(2-(bis(2-hidroxietilo)amino)pirimidin-5-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,  
 40 2-metil-N-(6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,  
 N-(5-cloro-6-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamide,  
 N-(6-(4-etylpirazine-1-carbonil)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,  
 2-metil-N-(6-(2-oxopiperazin-1-il)piridin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,  
 2-metil-N-(6-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-4-il)piridin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,  
 45 2-metil-N-(6-(2-oxo-4-(piridin-4-ilmetil)piperazin-1-il)piridin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida,  
 2-metil-N-(6-(1-(piridin-4-ilmetil)piperidin-3-il)piridin-3-il)-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida, y  
 N-(6-(1-etylpiridin-3-il)piridin-3-il)-2-metil-4'-(trifluorometoxi)bifenil-3-carboxamida  
 o una sal o un estereoisómero farmacéuticamente aceptables del mismo.
- 50 4. Un método de inhibición *in vitro* de la senda Hedgehog en una célula, que comprende poner en contacto la célula con un compuesto de Fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la célula tiene un fenotipo de pérdida de función Ptc, ganancia de función de Hedgehog, ganancia de función de Smoothened o ganancia de función de Gli.
- 55 5. Uso de un compuesto de Fórmula I como se ha definido en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de un cáncer, en donde el cáncer se selecciona entre cáncer pancreático, cáncer de próstata, cáncer de mama, meduloblastoma, carcinoma de células basales y cáncer pulmonar de células pequeñas.