

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 969 815**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/415 (2006.01)
A61K 31/4155 (2006.01)
A61K 31/5377 (2006.01)
A61K 31/337 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- (86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.06.2017 PCT/EP2017/063614**
(87) Fecha y número de publicación internacional: **14.12.2017 WO17211763**
(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.06.2017 E 17726968 (5)**
(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.12.2023 EP 3463339**

(54) Título: **Uso de ligandos de receptor sigma en cáncer**

(30) Prioridad:

06.06.2016 EP 16382258

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
22.05.2024

(73) Titular/es:

ESTEVE PHARMACEUTICALS, S.A. (100.0%)
Passeig de la Zona Franca, 109, 4^a Planta
08038 Barcelona, ES

(72) Inventor/es:

ZAMANILLO-CASTANEDO, DANIEL;
PRADOS-SALAZAR, JOSÉ-CARLOS;
VIDELA-CES, SEBASTIÀ;
VELA HERNÁNDEZ, JOSÉ-MIGUEL;
PLATA-SALAMAN, CARLOS-RAMÓN y
BRUNA-ESCUER, JORDI

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 969 815 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

Uso de ligandos de receptor sigma en cáncer

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere al uso de ligandos del receptor sigma y, más particularmente, a algunos derivados de pirazol y al uso de composiciones farmacéuticas que los comprenden para aumentar la eficacia de un agente quimioterápico y/o para reducir la proliferación de las células cancerosas en el tratamiento del cáncer.

10 Antecedentes de la invención

El cáncer y sus terapias asociadas suponen algunos de los mayores problemas sanitarios en el mundo.

15 Aunque la neoplasia conlleva muchos otros procesos que también constituyen dianas de la terapia contra el cáncer, en casi todos los casos, el conjunto de la proliferación celular desregulada y la supresión de la muerte celular proporciona la base gracias a la cual progresan las neoplasias.

20 Debido a que la proliferación desregulada y la inhibición de la apoptosis constituyen el elemento central de todo desarrollo tumoral, estas presentan dos dianas de elección en la intervención terapéutica en todos los tipos de cáncer.

La quimioterapia, combinada con la cirugía o como una alternativa a esta, es el método de elección en la mayoría de los casos para controlar los carcinomas o para ayudar a los pacientes aquejados por estos.

25 Por lo general, se define la quimioterapia como el uso de sustancias químicas para tratar el cáncer, los tumores o una neoplasia maligna y, en el contexto de esta invención, se refiere al uso de fármacos citotóxicos o citostáticos, denominados fármacos quimioterápicos. En general es un tratamiento sistémico. La quimioterapia en el tratamiento contra el cáncer está constituida por una combinación personalizada de potentes fármacos quimioterápicos, diseñada para ralentizar el rápido crecimiento tumoral del cáncer, hacer disminuir el volumen de los tumores, aniquilar las células cancerosas y evitar que el cáncer se extienda. Los fármacos quimioterápicos evitan que las células se repliquen de la manera típica y descontrolada en la que las células del cáncer se dividen.

30 La neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (CIPN, por sus siglas en inglés) se define como la presencia de señales o síntomas de disfunción nerviosa periférica, ya sea somática o neurovegetativa, debido al daño del sistema nervioso periférico o neurovegetativo provocado por los agentes quimioterápicos (Zhang; JBI Database Systematic Rev. Implement. Reports; 2014; 12; 484-500). La CIPN es la complicación neurológica más frecuente en el tratamiento contra el cáncer y afecta aproximadamente a un tercio de todos los pacientes sometidos a quimioterapia (Argyriou *et al.*; 2012; *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*; 28(1); 51-77). Para varios de los fármacos más eficaces (p. ej., taxanos, alcaloides de la vinca, cisplatino, bortezomib, talidomida y lenolidamida), la neurotoxicidad es el factor limitante de la dosis y en ocasiones fuerza la finalización de una terapia que, por lo demás, está resultando exitosa (Polomano y Bennett, *Pain Med.*, 2001, 2(1), 8-14; Park *et al.*, *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15(29), 3081-94). Además, con la aparición de tratamientos eficaces para mejorar la neutropenia asociada con la quimioterapia, la neuropatía periférica supone en la actualidad uno de los principales efectos secundarios limitantes de la dosis de los agentes quimioterápicos (Quasthoff y Hartung; 2002; *J. Neurol.*; 249(1); 9-17). Deteriora la capacidad funcional, compromete la calidad de vida y puede conllevar la reducción de la dosis o el abandono de la quimioterapia con la consiguiente reducción de la eficacia. Por lo tanto, la tolerancia a la quimioterapia puede afectar la supervivencia del paciente.

40 En algunos países, como los EE.UU., el cáncer colorrectal (CRC) es el cuarto cáncer más frecuentemente diagnosticado y la segunda causa importante de muerte relacionada con neoplasia. Aproximadamente el 25% de los pacientes tienen ya una enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y casi el 50% desarrollarán metástasis. A lo largo de los últimos 10 años, se investigaron diversas combinaciones de quimioterapia para el tratamiento de cáncer colorrectal metastásico (m-CRC) basadas en oxaliplatinio (como 1^a prioridad), vincristina, Paclitaxel (como 2^a prioridad), doxitaxel y cisplatino.

45 Entonces, se han sometido a prueba diferentes terapias de combinación con respecto a la mejora de la eficacia de la quimioterapia (habilitación) con diferentes resultados, incluso controvertidos.

50 Además de los agentes clásicos muy conocidos, algunos fármacos novedosos tales como el oxaliplatinio (OXA) conlleven también un riesgo significativo de neuropatía periférica (Argyriou *et al.*; 2008; *Cancer Treat. Rev.*; 34(4); 368-377; Velasco y Bruna; 2010; *Neurologia*; 25(2); 116-131; Argyriou *et al.* 2012).

La introducción de oxaliplatinio como neoadyuvante simultáneamente en quimioterapia y/o radioterapia representó una mejora, entre otros:

55 - para el tratamiento convencional de LARC (cáncer rectal localmente avanzado) representado por FU (5-fluorouracilo) y CRT (quimioradioterapia) preoperatoria a base de capecitabina.

- combinado con 5-fluorouracilo/leucovotina (5-FU/LV) y capecitabina en el tratamiento de pacientes con cáncer de colon en estadio III (C de Duke) tras la extirpación quirúrgica completa del tumor primario en comparación con quimioterapia adyuvante con un sistema que contiene fluorouracilo establecido (Pandor, A. et al., 2006, *Health Technol. Assess.*, 10(41); Hind, D. et al., 2008, *Health Technol. Assess.*, 12(15)).

- que se conoce como quimioterapia triple: 5-fluorouracilo (5-FU)/leucovorina (LV), oxaliplatino e irinotecán (FOLFOXIRI: FOLFOX combinado con irinotecán o FOLFIRINOX: FOLFIRI combinado con oxaliplatino) en combinación con el inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular Bevacizumab (Loupakis,F. et al., 2016, *Targ. Oncol.*, 11, 293-308).

Pero en todos los estudios mencionados anteriormente, también se indica que los regímenes basados en oxaliplatino (OX/FU, FOLFOX4, FLOX, etc.) aumentaron significativamente las toxicidades agudas de grado 3-4 y/o los acontecimientos adversos en comparación con los no basados en oxaliplatino.

Tal como se mencionó anteriormente, el oxaliplatino, un análogo de platino de tercera generación, se ha incorporado combinado como un fármaco de primera línea para el tratamiento del cáncer colorrectal. El oxaliplatino es activo, además de sobre el cáncer colorrectal, sobre un conjunto de neoplasias malignas (de ovario, linfoma de no Hodgkin, cáncer de mama, mesotelioma, carcinoma broncopulmonar no microcítico) y ha entrado en la etapa de desarrollo clínico contra el cáncer gástrico (Culy et al.;2000; *Drugs*; 60(4); 895-924). Los efectos secundarios incluyen frecuentemente toxicidad hematológica (neutropenia, trombocitopenia) y toxicidad gastrointestinal (náuseas, vómitos y diarrea). Sin embargo, su uso clínico se ve obstaculizado normalmente por la aparición de una neuropatía periférica limitante de la dosis. La neuropatía inducida por el oxaliplatino puede conllevar la reducción de la dosis o el abandono de la quimioterapia, con la consiguiente reducción de la eficacia.

Las técnicas quimioterápicas tienen una gama de efectos secundarios, también conocidos como efectos adversos, que dependen del tipo de medicamentos usados. Los medicamentos más comunes afectan principalmente a las células en división rápida del cuerpo, tales como células sanguíneas y las células que revisten la boca, el estómago y los intestinos. Pueden producirse toxicidades relacionadas con la quimioterapia de manera aguda tras la administración, en el plazo de horas o días, o de manera crónica, desde semanas hasta años.

Entre otros se han descrito: Inmunosupresión y mielosupresión, enterocolitis neutropénica, molestias gastrointestinales, anemia, fatiga, náuseas y vómitos, pérdida del cabello, neoplasia secundaria, esterilidad, teratogenicidad, neuropatía periférica, deterioro cognitivo, síndrome de lisis tumoral y daño orgánico. La aparición y la gravedad de la neuropatía depende de la intensidad de las dosis únicas, duración del tratamiento, dosis acumulada, tratamiento anterior o simultáneo con otros fármacos neuropáticos y la coexistencia de afecciones tales como la diabetes y el alcoholismo (Alberts et al., *Anticancer Drugs*, 1995, 6(3), 369-83; Postma et al., *Ann. Oncol.*, 1995, 6(5), 489-94; Forsyth et al., *J. Neurooncol.*, 1997, 35(1), 47-53; Quasthoff y Hartung, *J. Neurol.*, 2002, 249(1), 9-17). El tratamiento de los síntomas sumamente específicos derivados de la neurotoxicidad del fármaco quimioterápico es fundamental para conservar la calidad de vida de los pacientes afectados (Mielke et al., *Eur. J. Cancer*, 2006, 42(1), 24-30; Park et al., *Curr. Med. Chem.*, 2008, 15(29), 3081-94; Argyriou et al., *Blood*, 2008, 112(5), 1593-9). Desafortunadamente, todavía se carece de un tratamiento eficaz para la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (Wolf et al., *Eur. J. Cancer*, 2008, 44(11), 1507-15).

Por lo tanto, sigue siendo necesario mejorar el uso de la quimioterapia para tratar el cáncer, en particular, se necesitan terapias eficaces para prevenir y/o tratar la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (CIPN) y/o se necesitan nuevas terapias contra el cáncer, que aumenten la eficacia de los fármacos quimioterápicos, reduciendo la proliferación de las células cancerosas o disminuyendo los efectos adversos asociados o ambos.

El documento WO 2010/128309 da a conocer la sinergia antitumoral entre rimcazol y paclitaxel en el tratamiento de ratones portadores de xenoinjertos de adenocarcinoma de cáncer de mama MDA-MB-231.

El documento de Wang et al., [Breast Cancer Res. Treat., 2004, 87:205-214] describe un efecto de inhibición de crecimiento aditivo significativo de haloperidol reducido en células tumorales de mama MDA 361 al combinarse con doxorubicina, paclitaxel, docetaxel y vinorelbina.

El receptor sigma (σ) es un receptor del retículo endoplasmático y la superficie celular expresado en el sistema nervioso central (SNC) entre otros tejidos. A partir de estudios de la biología y la función de los receptores sigma, se han presentado pruebas de que los ligandos del receptor sigma pueden ser útiles en el tratamiento de psicosis y trastornos motores, tales como la distonía y la discinesia tardía, y alteraciones motoras asociadas con la corea de Huntington o el síndrome de Tourette, y en la enfermedad de Parkinson (Walker, J.M. et al., *Pharmacological Reviews*, 1990, 42, 355). Se ha publicado que el rimcazol, ligando conocido del receptor sigma, presenta efectos clínicos en el tratamiento de la psicosis (Hanner, M. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1996, 93:8072-8077; Snyder, S.H., Largent, B.L. *J. Neuropsychiatry* 1989, 1, 7). Los sitios de unión sigma tienen afinidad preferencial por los isómeros dextrorrotatorios de ciertos benzomorfanos opiáceos, tales como (+)SKF 10047, (+)ciclazocina y (+)pentazocina, y también por algunos

narcolépticos tales como el haloperidol.

El receptor sigma tiene al menos dos subtipos, que pueden ser diferenciados por isómeros estereoselectivos de estos fármacos farmacoactivos. SKF 10047 tiene afinidad nanomolar por el sitio sigma 1 (σ -1) y tiene afinidad micromolar por el sitio sigma (σ -2). El haloperidol tiene afinidades similares por ambos subtipos. No se conocen los ligandos sigma endógenos, aunque se ha sugerido que la progesterona es uno de ellos. Los posibles efectos farmacológicos mediados por un sitio sigma incluyen la modulación de la función del receptor de glutamato, la respuesta a neurotransmisores, la neuroprotección, la conducta y las funciones intelectuales (Quirion, R. et al. *Trends Pharmacol. Sci.*, 1992, 13:85-86). La existencia de receptores sigma en el SNC, el sistema inmunitario y el endocrino ha sugerido la probabilidad de que puedan servir como vínculo entre los tres sistemas.

Los receptores sigma, están sobre expresados en una gran variedad de tumores. Los estudios *in vivo* con ligandos sigma, pueden proporcionar información importante acerca de la biología de los receptores sigma y pueden conducir a la aplicación de la obtención de imágenes por PET en la detección de tumores, la estadificación de los tumores, la evaluación de estrategias terapéuticas y el desarrollo de fármacos antitumorales. Los ligandos sigma son potencialmente útiles como fármacos contra el cáncer ya sea como un agente único o como una quimioterapia auxiliar (van Waarde et al., *Biochim. Biophys. Acta*; 2015; 1848; 2703-2714).

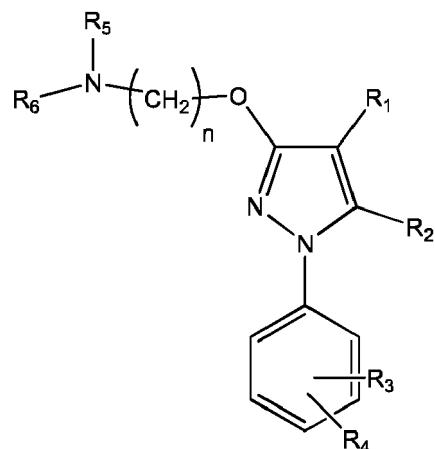
Los inventores han descubierto una familia de derivados de pirazol que son inhibidores particularmente selectivos del receptor sigma-1. Esta familia presenta un grupo pirazol que se caracteriza por la sustitución en la posición 3 con un grupo alcoxi unido directamente a un nitrógeno. Estos compuestos se describieron en el documento WO 2006/021462.

Se ha mostrado que los ligandos del receptor sigma-1 dados a conocer en el documento WO 2006/021462 son eficaces en la gestión del dolor inducido por la quimioterapia (documento EP 2.292.236) y para prevenir la emesis inducida por la quimioterapia (documento EP 2.388.005). Sin embargo, por lo que conocen los inventores, no hay ninguna divulgación previa sobre la utilidad de estos compuestos tal como se da a conocer en la presente invención.

Sumario de la invención

La invención se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

Los inventores de la presente invención han descubierto y demostrado sorprendentemente que la administración de los ligandos del receptor sigma específicos según la fórmula general (I) es sumamente eficaz para reducir la proliferación de las células cancerosas y/o aumentar la eficacia del agente quimioterápico cuando se administra como terapia adyuvante.



(I)

en donde

R₁ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclilo no aromático sustituido o no sustituido, heterociclilo aromático sustituido o no sustituido, heterociclolalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)-R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;

R₂ se selecciona a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o

no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclico aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicliclalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉ y halógeno;

5 R₃ y R₄ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclico aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicliclalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, y halógeno, o juntos forman un sistema anular condensado sustituido opcionalmente;

10 10 R₅ y R₆ se seleccionan independientemente a partir del grupo constituido por hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, arilalquilo sustituido o no sustituido, heterociclico aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, heterocicliclalquilo sustituido o no sustituido, -COR₈, -C(O)OR₈, -C(O)NR₈R₉, -CH=NR₈, -CN, -OR₈, -OC(O)R₈, -S(O)R₈, -NR₈R₉, -NR₈C(O)R₉, -NO₂, -N=CR₈R₉, y halógeno, o juntos forman, con el átomo de nitrógeno al cual se encuentran unidos, un grupo heterociclico aromático o no aromático, sustituido o no sustituido;

n se selecciona entre 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8;

20 20 t es 1, 2 o 3;

R₈ y R₉ se seleccionan cada uno independientemente entre hidrógeno, alquilo sustituido o no sustituido, cicloalquilo sustituido o no sustituido, alquenilo sustituido o no sustituido, arilo sustituido o no sustituido, heterociclico aromático o no aromático, sustituido o no sustituido, alcoxi sustituido o no sustituido, ariloxi sustituido o no sustituido y halógeno;

25 25 o una sal, isómero, profármaco o solvato farmacéuticamente aceptable de este.

30 Los inventores también han descubierto que la administración de estos ligandos del receptor sigma específicos es eficaz para prevenir y/o tratar la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (CIPN), particularmente realizando un papel neuroprotector para CIPN acumulativa crónica.

35 Aún más sorprendente, se ha demostrado que la administración conjunta de estos ligandos del receptor sigma, como terapia adyuvante, con un fármaco quimioterápico permite una quimioterapia que permite una dosificación de quimioterapia superior, tratamientos quimioterápicos más prolongados y menos retiradas lo que da lugar a un aumento de la supervivencia de los pacientes.

En consecuencia, hay un incremento en la seguridad y tolerabilidad de los fármacos quimioterápicos.

40 En particular, la invención se refiere al compuesto 4-[2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso para aumentar la eficacia de un fármaco quimioterápico de taxano reduciendo la proliferación de células cancerosas.

45 Estos aspectos y sus realizaciones preferidas también se definen adicionalmente a continuación en la presente en la descripción detallada y en las reivindicaciones.

Breve descripción de las figuras

Figura 1A: Inhibición de la proliferación (valor de Cl₅₀) de la línea celular europea MCF7 debida a Paclitaxel (Taxol).

50 Figura 1B: Inhibición de la proliferación (valor de Cl₅₀) de la línea celular A-549 debida a Paclitaxel (Taxol).

Figura 1C: Inhibición de la proliferación (valor de Cl₅₀) de la línea celular B16 debida a Paclitaxel (Taxol).

Figura 2: Inhibición de la proliferación de diferentes líneas celulares cancerosas debida al ejemplo 1.

55 Figura 3: Inhibición de la proliferación de la línea celular B16-F10 debida a la combinación de Paclitaxel (Taxol) y los antagonistas del receptor sigma-1 Haloperidol, BD-1063 y el ejemplo 1.

60 Figura 4: Inhibición de la proliferación de la línea celular europea MCF7 debida a la combinación de Paclitaxel (Taxol) y los antagonistas del receptor sigma-1 Haloperidol, BD-1063 y el ejemplo 1.

Descripción detallada de la invención

65 Los compuestos de fórmula general (I) se unen con alta afinidad al receptor sigma, y son inhibidores particularmente selectivos del subtipo de receptor sigma-1.

Ejemplos particulares del ligando sigma de fórmula general (I) son:

- [1] 4-{2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)ethyl}morfolina,
- 5 [2] clorhidrato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
- [3] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- 10 [4] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [5] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]ethyl}piperidina,
- [6] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]ethyl}-1H-imidazol,
- 15 [7] 3-{1-[2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)ethyl]piperidin-4-il}-3H-imidazo[4,5-b]piridina,
- [8] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]ethyl}-4-metilpiperazina,
- 20 [9] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]ethyl}piperazincarboxilato de etilo,
- [10] 1-(4-(2-(1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)ethyl)piperazin-1-il)etanona,
- [11] clorhidrato de 4-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]ethyl}morfolina,
- 25 [12] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [13] 1-(4-metoxifenil)-5-metil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [14] 1-[2-(1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi)ethyl]piperidina,
- 30 [15] 1-{2-[1-(4-metoxifenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]ethyl}-1H-imidazol,
- [16] clorhidrato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]ethyl}morfolina,
- 35 [17] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
- [18] 1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
- [19] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]ethyl}piperidina,
- 40 [20] clorhidrato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]ethyl}-1H-imidazol,
- [21] clorhidrato de 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-fenil-1H-pirazol-3-iloxi]ethyl}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- 45 [22] clorhidrato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butyl}morfolina,
- [23] 1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
- [24] clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butyl}piperidina,
- 50 [25] diclorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butyl}-4-metilpiperazina,
- [26] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butyl}-1H-imidazol,
- 55 [27] 4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
- [28] clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butyl}-4-fenilpiperidina,
- 60 [29] 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butyl}-6,7-dihidro-1H-indol-4(5H)-ona,
- [30] 2-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]butyl}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
- [31] clorhidrato de 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]ethyl}morfolina,
- 65 [32] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,

- [33] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
[34] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
5 [35] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
[36] clorhidrato de 2-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-isopropil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina,
10 [37] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
[38] 2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
[39] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
15 [40] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
[41] 1-(3,4-diclorofenil)-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
20 [42] diclorhidrato de 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperazina,
[43] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}pirrolidin-3-amina,
[44] 4-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
25 [45] clorhidrato de 2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietiletanamina,
[46] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
30 [47] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-3-[3-(pirrolidin-1-il)propoxi]-1H-pirazol,
[48] 1-{2-[1-(3,4-diclorofenil)-4,5-dimetil-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
[49] clorhidrato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}morfolina,
35 [50] clorhidrato de (2S,6R)-4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}-2,6-dimetilmorfolina,
[51] clorhidrato de 1-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}piperidina,
[52] clorhidrato de 1-(3,4-diclorofenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)butoxi]-1H-pirazol,
40 [53] oxalato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N,N-dietilbutan-1-amina,
[54] oxalato de N-bencil-4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-metilbutan-1-amina,
45 [55] oxalato de 4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]-N-(2-metoxietil)-N-metilbutan-1-amina,
[56] oxalato de 4-{4-[1-(3,4-diclorofenil)-1H-pirazol-3-iloxi]butil}tiomorfolina,
50 [57] oxalato de 1-[1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-(2-morfolinoetoxi)-1H-pirazol-4-il]etanona,
[58] oxalato de 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona,
[59] oxalato de 1-{1-(3,4-diclorofenil)-5-metil-3-[2-(piperidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol-4-il}etanona,
55 [60] oxalato de 1-{1-(3,4-diclorofenil)-3-[2-(dietilamino)etoxi]-5-metil-1H-pirazol-4-il}etanona,
[61] 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina,
[62] N,N-dietil-2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etanamina,
60 [63] clorhidrato de 1-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}piperidina,
[64] clorhidrato de 5-metil-1-(naftalen-2-il)-3-[2-(pirrolidin-1-il)etoxi]-1H-pirazol,
65 sus sales, diferentes sales, solvatos o profármacos farmacéuticamente aceptables alternativos.

La invención se refiere al compuesto 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso para aumentar la eficacia de un fármaco quimioterápico de taxano reduciendo la proliferación de células cancerosas.

- 5 En una realización preferida del uso tal como se ha definido anteriormente, el compuesto es clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o un solvato de este.

El término "alquilo" se refiere a un radical de tipo cadena hidrocarbonada lineal o ramificada constituida por átomos de carbono e hidrógeno, que no contiene insaturaciones, que tiene de uno a ocho átomos de carbono y que está unido al resto de la molécula mediante un enlace sencillo, p. ej., metilo, etilo, n-propilo, i-propilo, n-butilo, t-butilo, n-pentilo, etc. Los radicales alquilo pueden estar sustituidos opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como un arilo, halo, hidroxi, alcoxi, carboxi, ciano, carbonilo, acilo, alcoxcarbonilo, amino, nitro, mercapto, alquiltio, etc. Si está sustituido con un arilo, corresponde a un radical "arilalquilo o aralquilo", tal como bencilo y fenetilo.

- 10 15 El término "alquenilo" se refiere a un radical alquilo que tiene al menos dos átomos de carbono y que tiene uno o más enlaces insaturados.

El término "cicloalquilo" se refiere a un radical mono- o bicíclico de 3 a 10 miembros estable que está saturado o parcialmente saturado, y que está compuesto únicamente por átomos de carbono e hidrógeno, tal como ciclohexilo o adamantilo. El radical cicloalquilo puede estar sustituido opcionalmente con uno o más sustituyentes tales como alquilo, halo, hidroxi, amino, ciano, nitro, alcoxi, carboxi, alcoxcarbonilo, etc.

20 25 El término "arilo" se refiere a radicales de uno o varios anillos, incluidos los radicales de varios anillos que contienen grupos arilo separados y/o condensados. Los grupos arilo típicos contienen de 1 a 3 anillos separados o condensados y de 6 a aproximadamente 18 átomos de carbono anulares, tales como un radical fenilo, naftilo, indenilo, fenantrilo o antracilo. El radical arilo puede estar opcionalmente sustituido con uno o más sustituyentes tales como hidroxi, mercapto, halo, alquilo, fenilo, alcoxi, haloalquilo, nitro, ciano, dialquilamino, aminoalquilo, acilo, alcoxcarbonilo, etc.

30 35 El término "heterociclilo" se refiere a un radical anular de 3 a 15 miembros estable compuesto por átomos de carbono y de uno a cinco heteroátomos seleccionados a partir del grupo constituido por nitrógeno, oxígeno y azufre, preferentemente un anillo de 4 a 8 miembros con uno o más heteroátomos, más preferentemente un anillo de 5 o 6 miembros con uno o más heteroátomos. Puede ser aromático o no aromático. A los efectos de esta invención, el heterociclo puede ser un sistema anular monocíclico, bicíclico o tricíclico, que puede incluir sistemas anulares condensados; y los átomos de nitrógeno, carbono o azufre del radical heterociclilo pueden estar oxidados opcionalmente; el átomo de nitrógeno puede estar cuaternizado opcionalmente; y el radical heterociclilo puede estar parcial o completamente saturado o ser aromático. Los ejemplos de tales heterociclos incluyen, sin carácter limitante, azepinas, bencimidazol, benzotiazol, furano, isotiazol, imidazol, indol, piperidina, piperazina, purina, quinolina, tiadiazol, tetrahidrofurano, cumarina, morfolina; pirrol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol, imidazol, etc.

- 40 45 El término "alcoxi" se refiere a un radical de fórmula -ORa, donde Ra es un radical alquilo como se ha definido anteriormente, p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, etc.

El término "amino" se refiere a un radical de fórmula -NH₂, -NHRa o -NRaRb, cuaternizado opcionalmente, donde Ra y Rb son un radical alquilo como se ha definido anteriormente, p. ej., metoxi, etoxi, propoxi, etc.

- 50 55 El término "halo" o "hal" se refiere a bromo, cloro, yodo o fluoro.

La expresión "sistema anular condensado" se refiere a un sistema anular policíclico que contiene anillos condensados. Normalmente, el sistema anular condensado contiene 2 o 3 anillos y/o hasta 18 átomos anulares. Tal y como se ha definido anteriormente, los radicales cicloalquilo, radicales arilo y radicales heterociclilo pueden formar sistemas anulares condensados. Por lo tanto, el sistema anular condensado puede ser aromático, parcialmente aromático o no aromático y puede contener heteroátomos. Un sistema anular de tipo espiro no es un sistema policíclico condensado según esta definición, pero los propios sistemas anulares policíclicos condensados pueden tener anillos de tipo espiro unidos a ellos mediante un único átomo anular del sistema. Algunos ejemplos de sistemas anulares condensados son, sin carácter limitante, adamantilo, naftilo (p. ej., 2-naftilo), indenilo, fenantrilo, antracilo, pirenilo, bencimidazol, benzotiazol, etc.

60 65 A menos que se indique específicamente lo contrario en la memoria descriptiva, todos los grupos pueden estar sustituidos opcionalmente cuando proceda. Las referencias en la presente a grupos sustituidos en los compuestos se refieren al resto especificado que puede estar sustituido en una o más posiciones disponibles con uno o más grupos adecuados, p. ej., halógeno tal como fluoro, cloro, bromo o yodo; ciano; hidroxilo; nitro; azido; alcanoilo tal como un grupo alcanoilo C₁₋₆, como por ejemplo, acilo y similares; carboxamido; grupos alquilo que incluyen aquellos grupos que tienen de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono y más preferentemente de 1 a 3 átomos de carbono; grupos alquenilo y alquinilo que incluyen grupos que tienen uno o más enlaces insaturados y de 2 a aproximadamente 12 carbonos o de 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alcoxi que tienen uno o más enlaces con oxígeno y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a

aproximadamente 6 átomos de carbono; ariloxi tal como fenoxy; grupos alquiltio que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces de tipo tioéter y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfinilo que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces de tipo sulfinilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos alquilsulfonilo que incluyen aquellos restos que tienen uno o más enlaces de tipo sulfonilo y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; grupos aminoalquilo tales como grupos que tienen uno o más átomos de N y de 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono o de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono; arilo carbocíclico que tiene 6 o más carbonos, en particular fenilo o naftilo, y aralquilo tal como bencilo. A menos que se indique lo contrario, un grupo sustituido opcionalmente puede tener un sustituyente en cada posición substituible del grupo y cada sustitución es independiente de las demás.

A menos que se especifique lo contrario, también se pretende que los compuestos de la invención incluyan compuestos que difieren únicamente en la presencia de uno o más átomos enriquecidos isotópicamente. Por ejemplo, los compuestos que tienen las estructuras de la presente salvo por el reemplazo de un hidrógeno por un deuterio o tritio, o el reemplazo de un carbono por un carbono enriquecido en ¹³C o ¹⁴C o un nitrógeno enriquecido en ¹⁵N quedan comprendidos en el alcance de esta invención.

La expresión "sales, solvatos, profármacos farmacéuticamente aceptables" se refiere a cualquier sal, éster, solvato o cualquier otro compuesto farmacéuticamente aceptable que, al ser administrado al receptor sea capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto como los que se describen en la presente. Sin embargo, se apreciará que las sales que no son farmacéuticamente aceptables también quedan comprendidas en el alcance de la invención, ya que pueden ser útiles en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. La preparación de sales, profármacos y derivados se puede llevar a cabo mediante métodos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos proporcionados en la presente se sintetizan a partir del compuesto inicial que contiene un resto básico o ácido mediante métodos químicos convencionales. En general, este tipo de sales se preparan, por ejemplo, haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o el ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico o en una mezcla de ambos. En general, se prefieren los medios no acuosos como el éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Los ejemplos de las sales de adición de ácido incluyen sales de adición de ácidos minerales tales como, por ejemplo, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, y sales de adición de ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, acetato, maleato, fumarato, citrato, oxalato, succinato, tartrato, malato, mandelato, metanosulfonato y p-toluenosulfonato. Los ejemplos de sales de adición de álcalis incluyen sales inorgánicas tales como, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, amonio, magnesio, aluminio y litio, y sales de álcalis orgánicos tales como, por ejemplo, etilendiamina, etanolamina, N,N-dialquilenetanolamina, trietanolamina, glucamina y sales de aminoácidos básicos.

Los derivados o profármacos preferidos en particular son aquellos que incrementan la biodisponibilidad de los compuestos de esta invención cuando tales compuestos se administran a un paciente (p. ej., permitiendo que un compuesto administrado por vía oral se absorba más fácilmente y pase a la sangre) o que incrementan el suministro del compuesto inicial a un compartimento biológico (p. ej., el cerebro o el sistema linfático) respecto a la especie inicial.

También se dan a conocer compuestos que son un profármaco de un compuesto de fórmula (I), no cubiertos por la invención. El término "profármaco" se utiliza en su sentido más amplio y abarca aquellos derivados que se convierten *in vivo* en los compuestos de fórmula (I). Tales derivados serán obvios para los expertos en la técnica e incluyen, dependiendo de los grupos funcionales presentes en la molécula y sin carácter limitante, los siguientes derivados de los compuestos de la presente: ésteres, ésteres de aminoácidos, ésteres fosfato, ésteres sulfonato de sales metálicas, carbamatos y amidas. Los expertos en la técnica estarán familiarizados con ejemplos de métodos muy conocidos para producir un profármaco de un compuesto activo determinado y estos se pueden consultar, p. ej., en Krogsgaard-Larsen *et al.* "Textbook of Drug design and Discovery" Taylor y Francis (abril de 2002).

Los compuestos de la invención pueden estar en forma cristalina ya sea como compuestos libres o como solvatos y se pretende que ambas formas estén comprendidas en el alcance de la presente invención. En general, los métodos de solvatación son conocidos en la técnica. Los solvatos adecuados son solvatos farmacéuticamente aceptables. En una realización particular, el solvato es un hidrato.

El compuesto 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o sus sales o solvatos se encuentran preferentemente en una forma farmacéuticamente aceptable o sustancialmente pura. Con la expresión "forma farmacéuticamente aceptable" se quiere decir, *inter alia*, que tiene un nivel farmacéuticamente aceptable de pureza, excluyendo los aditivos farmacéuticos normales tales como diluyentes y portadores y sin incluir un material considerado tóxico con niveles de dosificación normales. Los niveles de pureza para la sustancia farmacológica son preferentemente superiores a un 50%, más preferentemente superiores a un 70%, de la manera más preferida superiores a un 90%. En una realización preferida, es superior a un 95% de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, o de sus sales o solvatos.

Los compuestos representados por la fórmula general (I) descrita anteriormente pueden incluir enantiómeros

dependiendo de la presencia de centros quirales o isómeros dependiendo de la presencia de enlaces múltiples (p. ej., Z, E).

5 El compuesto 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina) y sus sales o solvatos se pueden preparar tal como se indica en la solicitud anterior WO 2006/021462.

10 Los productos de reacción obtenidos pueden purificarse, si se desea, mediante métodos convencionales, tales como cristalización y cromatografía. Cuando los procedimientos descritos anteriormente para la preparación de los compuestos de la invención producen mezclas de estereoisómeros, estos isómeros pueden separarse mediante técnicas convencionales tales como cromatografía preparativa. Si hay centros quirales, los compuestos pueden prepararse en forma racémica o pueden prepararse los enantiómeros individuales mediante síntesis enantioespecífica o mediante resolución.

15 Una forma farmacéuticamente aceptable preferida es la forma cristalina, que incluye dicha forma cristalina en una composición farmacéutica. En el caso de las sales y los solvatos, los restos de disolvente e iónicos adicionales también deben ser atóxicos. Los compuestos de la invención pueden presentar diferentes formas polimórficas; se pretende que la invención abarque todas estas formas.

20 Las sales preferidas para 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina) se dan a conocer en la solicitud previa WO 2011/064315.

Las formas polimórficas preferidas para 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina) se dan a conocer en la solicitud previa WO 2011/095579.

25 Tal como se utiliza en la presente el término “quimioterapia” o la expresión “fármaco quimioterápico” se refieren, en un sentido amplio, al uso de fármacos químicos para el tratamiento del cáncer, tumores o una neoplasia maligna.

30 Los “alcaloides (y terpenoides) vegetales” son alcaloides obtenidos a partir de las plantas que bloquean la división celular al afectar a la función de los microtúbulos. Debido a que los microtúbulos son esenciales para la división celular, su inhibición también detiene la mitosis celular. Los principales ejemplos de alcaloides vegetales son los alcaloides de la vinca y los taxanos.

35 Los “alcaloides de la vinca” se unen a sitios específicos de la tubulina e inhiben el ensamblaje de la tubulina para formar microtúbulos (fase M del ciclo celular). Se obtienen a partir de la vinca de Madagascar, *Catharanthus roseus* (conocida anteriormente como *Vinca rosea*). Los alcaloides de la vinca preferidos incluyen la vincristina, vinblastina, vinorelbina y vindesina.

40 Los “taxanos” se obtienen a partir del tejo del Pacífico, *Taxus brevifolia*. Los taxanos aumentan la estabilidad de los microtúbulos y previenen la separación de los cromosomas durante la anafase. Los taxanos preferidos en esta invención incluyen Paclitaxel y Docetaxel.

45 Por tanto, ejemplos de fármaco quimioterápico incluyen taxanos, alcaloides de la vinca, fármacos derivados del platino, de alcaloides vegetales, bortezomib, talidomida y sus derivados o terpenos (terpenoides). Ejemplos más particulares de fármaco quimioterápico incluyen paclitaxel, oxaliplatino, cisplatino, carboplatino, vincristina, bortezomib, talidomida o lenolidamida.

50 En la invención, el fármaco quimioterápico es un taxano, concretamente Paclitaxel. Paclitaxel (Taxol®) es uno de los fármacos antineoplásicos más eficaz y utilizado más comúnmente para el tratamiento de tumores sólidos. Tiene dos efectos secundarios serios, la mielosupresión y la neurotoxicidad periférica. El factor estimulante de colonias de granulocitos contrarresta eficazmente la neutropenia en la mayoría de los pacientes. Sin embargo, se carece de terapias aceptables para prevenir o minimizar el daño nervioso, lo que convierte a la neurotoxicidad en un efecto secundario limitante de la dosis significativa (Rowinsky *et al.*, *Semin. Oncol.*, 1993a 29 4 Supl. 3, 1-15; Rowinsky *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 1993b, 11(10), 2010-20; Wasserheit *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 1996, 14(7), 1993-9; Gordon *et al.*, *J. Clin. Oncol.*, 1997, 15(5), 1965-73; Mielke *et al.*, *Eur. J. Cancer*, 2006, 42(1), 24-30).

55 En otra divulgación no cubierta por la invención, el fármaco quimioterápico es un fármaco que contiene platino, concretamente oxaliplatino o cisplatino. Estas quimioterapias con platino constituyen el pilar del tratamiento de los tumores sólidos, especialmente del cáncer colorrectal, pero también ovárico, testicular, de pulmón y de vejiga, pero su uso clínico está seriamente restringido por la neurotoxicidad limitante de la dosis.

60 El cáncer colorrectal es una de las principales causas de mortalidad relacionada con el cáncer en el mundo occidental.

65 Tal como se dio a conocer anteriormente, los tratamientos con oxaliplatino se han convertido en la terapia habitual para el cáncer colorrectal localmente avanzado. El oxaliplatino (OXA), un análogo de platino de tercera generación, es muy eficaz en el tratamiento del cáncer colorrectal (Andre *et al.*; 2004, Andre *et al.*; 2009). Sin embargo, su uso clínico se ve obstaculizado normalmente por la aparición, entre otros, de una neuropatía periférica limitante de la dosis

(Cersosimo; 2005).

Las programaciones de la quimioterapia que se utilizan normalmente en el cáncer colorrectal incluyen combinaciones de 5-fluoracilo (5FU), leucovorina (LV) y Oxaliplatino (FOLFOX) o capecitabina, leucovorina y oxaliplatino (XELOX) en el cáncer no metastásico. En la enfermedad metastásica, los tratamientos quimioterápicos con 5FU/LV y oxaliplatino o irinotecán representan en la actualidad los elementos esenciales en el tratamiento habitual quimioterápico, tanto en la terapia de 1.^a como de 2.^a línea. Sin embargo, la eficacia de estas combinaciones citotóxicas es limitada y los resultados diversos. Algunos tratamientos biológicos aprobados recientemente conllevan anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés), cetuximab y panitumumab, para la población de pacientes que tienen tumores con RAS natural, anticuerpos que se unen a VEGF u otras terapias que atrapan VEGF, incluidos bevacizumab y afibbercept, así como también regorafenib, un inhibidor de múltiples tirosinas-cinatas.

Pero en todos los estudios mencionados anteriormente también se indica que los regímenes basados en oxaliplatino (OX/FU, FOLFOX4, FLOX, etc.) aumentaban significativamente las toxicidades agudas de grado 3-4 y/o los acontecimientos adversos en comparación con los no basados en oxaliplatino.

Particularmente, los tratamientos con oxaliplatino conllevan dos formas de neurotoxicidad: la aguda y la crónica. La forma aguda se presenta en >90% de los pacientes y puede comenzar durante la infusión o en las horas posteriores a su finalización, normalmente está autolimitada y puede verse exacerbada por la exposición al frío. La neuropatía crónica es acumulativa y se observa con mayor frecuencia en los pacientes que han recibido dosis totales $\geq 540 \text{ mg/m}^2$. Aunque es una neuropatía sensorial, la intensidad puede incrementarse hasta tal punto que afecte a funciones físicas, tales como la sujeción de objetos y la escritura (Cersosimo RJ., *Ann. Pharmacother.*, 2005, 39(1), 128-135).

El protocolo convencional de la quimioterapia como tratamiento auxiliar es la programación denominada FOLFOX 4, que consiste en una infusión de 2 horas de leucovorina (200 mg/m^2) seguida por una inyección intravenosa rápida (400 mg/m^2) y una infusión de 22 horas ($600 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) de 5-fluorouracilo durante 2 días consecutivos cada 2 semanas, junto con 85 mg/m^2 de oxaliplatino como una infusión de 2 horas en el día 1 (Andre *et al.*; 2004). En los pacientes con cáncer metastásico, se administra normalmente la programación modificada FOLFOX 6, que consiste en una infusión de 2 horas de leucovorina (400 mg/m^2) seguida por una inyección intravenosa rápida (400 mg/m^2) y una infusión de 46 horas ($2400 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) de 5-fluorouracilo cada 2 semanas, junto con 85 mg/m^2 de oxaliplatino como una infusión de 2 horas en el día 1 (Maindrault-Goebel *et al.*; 2000). En ambas programaciones se emplea normalmente un tratamiento profiláctico antiemético sistemático además de dexametasona.

Se han evaluado varios agentes para reducir o mejorar la neuropatía inducida por OXA con resultados contradictorios. Por lo tanto, ni se dispone de una estrategia ampliamente aceptada para mejorar los síntomas de la neuropatía aguda inducida por OXA ni se dispone de terapias médicas establecidas para prevenir o tratar la neuropatía crónica inducida por OXA. Resumiendo, en la actualidad no se dispone de datos suficientes para recomendar cualquier agente neuroprotector para el tratamiento de la neuropatía inducida por OXA (Velasco y Bruna; 2010).

Otros efectos adversos del oxaliplatino pueden incluir fatiga; náuseas, vómitos o diarrea; neutropenia (bajo número de un tipo de glóbulos blancos); ototoxicidad (pérdida de audición); extravasación (si el oxaliplatino se escapa de la vena de infusión puede provocar daño grave a los tejidos conjuntivos); hipocaliemia (bajo nivel de potasio en sangre, más común en mujeres que en hombres), hipo persistente y rabdomiolisis. Aunque el oxaliplatino tiene menos toxicidad y nefrotoxicidad que el cisplatino y carboplatino.

La neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (CIPN) es la complicación neurológica más frecuente en el tratamiento contra el cáncer y afecta aproximadamente a un tercio de todos los pacientes sometidos a quimioterapia (Argyriou *et al.*; 2011).

Tal y como se utilizan en la presente, los términos "tratar", "tratamiento" y la expresión "que trata" incluyen la erradicación, eliminación, recuperación, mejora, modificación o control de la CIPN y/u otros efectos adversos inducidos por la quimioterapia. En determinadas realizaciones, los términos "tratar", "que trata" y "tratamiento" se refieren a reducir la proliferación de las células cancerosas.

Tal y como se utilizan en la presente, los términos "prevención", "preventivo", "prevenir" "profilaxis" y la expresión "que previene" se refieren a la capacidad de un agente terapéutico para evitar, minimizar o dificultar la aparición o el desarrollo de una enfermedad o afección antes de su aparición, en este caso la CIPN y/u otros efectos adversos inducidos por quimioterapia. En particular, incluye el uso de un agente terapéutico como protección contra la CIPN y para ralentizar la aparición. En determinadas realizaciones, los términos "prevención", "preventivo", "prevenir" "profilaxis" y la expresión "que previene" se refieren a reducir la proliferación de las células cancerosas.

4-[2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este aumenta la eficacia de un fármaco quimioterápico de taxano reduciendo la proliferación de células cancerosas.

Por lo tanto, 4-[2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente

aceptable de este puede ser útil como un agente para mejorar acontecimientos adversos asociados con la quimioterapia de taxano.

Particularmente, 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este puede ser útil como un agente neuroprotector para prevenir y/o tratar la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia (CIPN) asociada con taxanos.

4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y, al menos, un fármaco quimioterápico de taxano pueden combinarse para su administración de forma simultánea, secuencial o por separado.

Tal y como se utiliza en la presente el término "habilitación de la quimioterapia" se refiere ampliamente a permitir una dosificación de quimioterapia superior, tratamientos quimioterápicos más prolongados y menos retiradas lo que da lugar a un aumento de la supervivencia de los pacientes.

4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este y, al menos, un fármaco quimioterápico de taxano pueden combinarse para administrarse de forma simultánea, secuencial o por separado, para su uso en la habilitación de la quimioterapia, permitiendo una dosificación de quimioterapia superior, tratamientos quimioterápicos más prolongados y menos retiradas lo que da lugar a un aumento de la supervivencia de los pacientes.

Combinaciones preferidas comprenden la combinación de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o unas sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de este con Paclitaxel.

Combinaciones más preferidas comprenden la combinación de clorhidrato de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o solvatos de este con Paclitaxel.

En realizaciones preferidas adicionales, se combinan las preferencias descritas anteriormente para el 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina anteriores así como también para los fármacos quimioterápicos de taxano.

La combinación de la invención se puede formular para administrar de forma simultánea, secuencial o por separado con al menos un portador, aditivo, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables. Esto tiene la implicación de que se puede administrar la combinación de los dos compuestos activos:

- como una combinación que es parte de la misma formulación del medicamento, donde se administran los dos compuestos activos entonces siempre simultáneamente.

- como una combinación de dos unidades, cada una con una de las sustancias activas, lo que da lugar a la posibilidad de una administración simultánea, secuencial o por separado.

En una realización particular, 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este se administra independientemente del fármaco quimioterápico de taxano (es decir, en dos unidades) pero al mismo tiempo.

En otra realización particular, 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este se administra el fármaco quimioterápico de taxano por separado o de manera secuencial.

En otra realización particular más, se administra primero el fármaco quimioterápico de taxano y a continuación 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este se administra el ligando sigma de fórmula (I) por separado o de manera secuencial, tal como se ha definido.

La presente invención proporciona además composiciones farmacéuticas que comprenden 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina, o una sal, derivado, o estereoisómeros farmacéuticamente aceptables de este, junto con un portador, adyuvante o vehículo farmacéuticamente aceptables, para su administración a un paciente.

Los ejemplos de composiciones farmacéuticas incluyen cualquier composición sólida (comprimidos, pastillas, cápsulas, gránulos, etc.) o líquida (soluciones, suspensiones o emulsiones) para la administración oral, tópica o parenteral.

En una realización preferida, las composiciones farmacéuticas se encuentran en forma oral, ya sea sólida o líquida. Las formas farmacéuticas adecuadas para la administración oral pueden ser comprimidos, cápsulas, jarabes o soluciones y pueden contener excipientes convencionales conocidos en la técnica tales como agentes aglutinantes, por ejemplo, sirope, goma arábiga, gelatina, sorbitol, goma de tragacanto o polivinilpirrolidona; materiales de relleno, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidón de maíz, fosfato de calcio, sorbitol o glicina; lubricantes para formación de

comprimidos, por ejemplo, estearato de magnesio; disgregantes, por ejemplo, almidón, polivinilpirrolidona, glicolato sódico de almidón o celulosa microcristalina; o agentes humectantes farmacéuticamente aceptables tales como laurilsulfato de sodio.

5 Las composiciones orales sólidas pueden prepararse mediante métodos convencionales de combinación, relleno o formación de comprimidos. Pueden usarse operaciones de combinación repetidas para distribuir el principio activo por todas aquellas composiciones que emplean grandes cantidades de materiales de relleno. Tales operaciones son convencionales en la técnica. Los comprimidos se pueden preparar, por ejemplo, mediante granulación por vía húmeda o en seco y opcionalmente se pueden recubrir de acuerdo con métodos muy conocidos en la práctica farmacéutica habitual, en particular con un recubrimiento entérico.

10 Las composiciones farmacéuticas también pueden adaptarse para la administración parenteral, tal como soluciones, suspensiones o productos liofilizados estériles en la forma farmacéutica unitaria apropiada. Pueden usarse excipientes adecuados, tales como agentes formadores de masa, agentes tamponantes o tensioactivos.

15 15 Se prepararán las formulaciones mencionadas usando métodos habituales tales como aquellos descritos o a los que se hace referencia en las Farmacopeas Española y Estadounidense y textos de referencia similares.

20 La administración de los compuestos o composiciones de la presente invención puede realizarse mediante cualquier método adecuado, tal como la infusión intravenosa, preparaciones orales y administración intraperitoneal e intravenosa. Se prefiere la administración oral debido a la conveniencia para el paciente y el carácter crónico de las enfermedades que se han de tratar.

25 25 Por lo general, la cantidad eficaz administrada de un compuesto de la invención dependerá de la eficacia relativa del compuesto seleccionado, la gravedad del trastorno que esté tratándose y el peso del paciente. Sin embargo, los compuestos activos se administrarán normalmente una o más veces al día por ejemplo 1, 2, 3 o 4 veces al día, con dosis diarias totales típicas comprendidas en el intervalo entre 0,1 y 1000 mg/kg/día.

30 30 En una realización preferida de la invención 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este, opcionalmente en forma de una composición farmacéutica, se administran una vez al día.

35 35 En una realización preferida de la invención, 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este se administra como una dosis diaria comprendida entre 100 mg y 600 mg al día. Aún más preferentemente, 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este se administra como una dosis diaria comprendida entre 200 mg y 400 mg al día.

40 40 Los compuestos y las composiciones de esta invención se pueden usar con otros fármacos para proporcionar una terapia combinada. Los otros fármacos pueden formar parte de la misma composición o se pueden proporcionar como una composición independiente que se puede administrar al mismo tiempo o en un momento diferente.

45 45 La habilitación de la quimioterapia se refleja al permitir una dosificación de quimioterapia superior, tratamientos quimioterápicos más prolongados y menos retiradas lo que da lugar a un aumento de la supervivencia de los pacientes.

50 50 Por lo tanto, en una realización preferida de la invención, se prepara la combinación para la administración en cada ciclo de quimioterapia, donde:

- 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de este se administra como una dosis diaria comprendida entre 100 mg y 600 mg al día durante los primeros 5 días y
- el taxano se administra como una dosis diaria de $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ en el día 1 del ciclo.

55 55 En una realización aún más preferida de la invención, se prepara la combinación para la administración en cada ciclo de quimioterapia, donde:

- 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de este se administra como una dosis diaria comprendida entre 200 mg y 400 mg al día durante los primeros 5 días y
- el taxano se administra como una dosis diaria de $\geq 80 \text{ mg/m}^2$ en el día 1 del ciclo.

60 60 En una realización aún más preferida todavía de la invención, se prepara la combinación para la administración en cada ciclo de quimioterapia, donde:

- 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil}morfolina o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente

aceptable de este se administra como una dosis diaria de 400 mg al día durante los primeros 5 días y

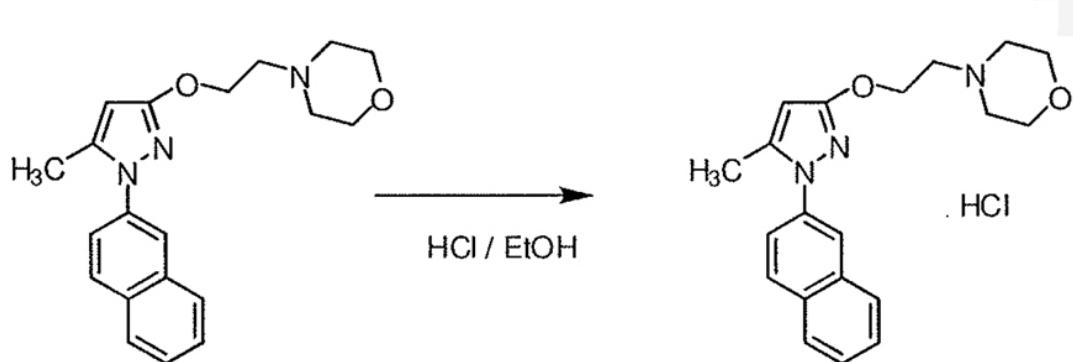
- el taxano se administra como una dosis diaria de 85 mg/m² en el día 1 del ciclo.

5 Los siguientes ejemplos se proporcionan únicamente como una ilustración adicional de la invención y no se deben interpretar como una definición de los límites de la invención.

Ejemplos

10 Ejemplo 1

Síntesis de 4-{2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]ethyl}morfolina (compuesto 61) y su sal clorhidrato



Compuesto 61

Ejemplo 1

15 El compuesto 61 se puede preparar tal como se describe en la solicitud anterior WO2006/021462. Su clorhidrato se puede obtener de acuerdo con el siguiente procedimiento:

20 Se disolvió el compuesto 63 (6,39 g) en etanol saturado con HCl, a continuación la mezcla se agitó durante varios minutos y se evaporó a sequedad. El residuo se cristalizó en isopropanol. A partir de las aguas madres de la primera cristalización se obtuvo una segunda cristalización mediante su concentración. Ambas cristalizaciones combinadas generaron 5,24 g (63%) de la sal clorhidrato correspondiente (p.f. = 197-199 °C).

25 ¹H-RMN (DMSO-d6) 6 ppm: 10,85 (sa, 1H), 7,95 (m, 4H), 7,7 (dd, J=2,2, 8,8 Hz, 1H), 7,55 (m, 2H), 5,9 (s, 1H), 4,55 (m, 2H), 3,95 (m, 2H), 3,75 (m, 2H), 3,55-3,4 (m, 4H), 3,2 (m, 2H), 2,35 (s, 3H).

Pureza por HPLC: 99,8 %.

30 Datos farmacológicos

Materiales y métodos

Cultivos de líneas celulares

35 La línea celular europea MCF7 de adenocarcinoma de mama humano, la línea celular A549 de carcinoma pulmonar humano y la línea celular de melanoma murino B16-F19 se obtuvieron del Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada (España) y la Colección de Cultivos Tipo Americana (ATCC). Las células se cultivaron en medio Eagle modificado por Dulbecco (DMEM) (Sigma, San Luis, MO, EE. UU.), complementado con un 10% de suero bovino fetal (FBS) inactivado térmicamente (Lonza, Walkersville, MD, EE. UU.) y un 1% de mezcla de los antibióticos penicilina (10.000 U/mL) y estreptomicina (10 mg/mL) en una incubadora con un 5% de CO₂ humidificado a una temperatura de 37 °C. Las células cultivadas se desprendieron con una solución de tripsina - ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (0,25%) y se sembraron en placas de 24 pocillos con una densidad de 6-15 × 10³ células por pocillo, dependiendo de la línea celular.

45 Ensayos de proliferación

Después de la incubación de 24 horas en condiciones de cultivo, las células se trataron con paclitaxel (0,1 - 50 nM) o el ejemplo 1 (5 - 100 µM). Cuando paclitaxel y los antagonistas del receptor sigma-1 se asociaron, se asoció una concentración de paclitaxel (7,5 - 10 nM, dependiendo de la línea celular) que producía un 25 - 35% de citotoxicidad con una concentración 10 µM de cada antagonista del receptor sigma-1 (Ejemplo 1, BD-1063 o haloperidol). Se calculó el porcentaje de viabilidad utilizando como control células sin tratamiento.

Después de un tiempo de incubación de 96 horas con los fármacos, se evaluó la citotoxicidad de los tratamientos respecto a las líneas celulares por triplicado mediante el ensayo de proliferación con bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolio (MTT), tal como se ha descrito previamente (Clares *et al.*, 2013) o con un protocolo con sulforodamina B (SRB), tal como se ha descrito previamente (Melguizo *et al.*, 2015). En el protocolo con MTT, se añadieron 20 µL de la solución de MTT en medio de cultivo celular (5 mg/mL) a cada pocillo. Despues de incubar durante 4 h a esta temperatura, se eliminó el medio de cultivo y se disolvieron los cristales de formazán resultantes en 200 µL de sulfóxido de dimetilo (DMSO). La densidad óptica (DO) del tinte convertido, que es proporcional al número de células viables, se midió a 570 nm utilizando un colorímetro multibarrido Titertek (Flow Laboratories, Irvine, EE. UU.). El porcentaje de células supervivientes se calculó como la relación entre la DO de las células tratadas respecto a la de las células de control (no tratadas) (x100). En el protocolo SRB, las células se lavaron tres veces con PBS y se utilizaron 300 µL de ácido tricloroacético al 10% para fijar las células (20 minutos a 4 °C). A continuación, las células se lavaron tres veces con agua destilada y se permitió que secan antes de añadir 300 µL de SRB. La incubación con agitación mecánica siguió durante 20 minutos y el SRB en exceso se eliminó añadiendo una solución al 1% de ácido acético. A continuación, se permitió que las células se secan. Finalmente, se utilizaron 200 µL de Trizma® (10 mM, pH 10,5; Sigma-Aldrich) para resuspender el tinte. Se midió la densidad óptica (DO) de SRB a 492 nm (colorímetro multibarrido Titertek®; Flow Laboratories Ltd, Oldham, Reino Unido) y se analizó con la versión 2.6 del software Ascent (ThermoLab systems, Helsinki, Finlandia). En todos los casos, el porcentaje de células supervivientes se calculó como: [DO de las células tratadas/DO de las células de control (no tratadas)] × 100. Los valores de IC_{50} (concentración del fármaco que inhibe un 50% de la proliferación celular) se estimaron a partir de las curvas de inhibición.

Ejemplo 2: Citotoxicidad de paclitaxel (Taxol) y el ejemplo 1

Paclitaxel produjo una citotoxicidad dependiente de la concentración en todas las líneas celulares, con valores de IC_{50} de 8,5, 3 y 15 nM para las células europeas MCF7, A-549 y B16-F10, respectivamente (Figuras 1A, 1B y 1C). El ejemplo 1 también produjo una citotoxicidad dependiente de la concentración en todas las líneas celulares, con valores de IC_{50} de 83, 100 y 27 µM para las células europeas MCF7, A-549 y B16-F10, respectivamente (Figura 2).

Ejemplo 3: Asociación de paclitaxel (Taxol) y antagonistas del receptor sigma-1

En este ejemplo, la asociación de paclitaxel con el ejemplo 1 está en la invención reivindicada. La asociación de paclitaxel con BD-1063 y haloperidol no se abarca por el texto de las reivindicaciones pero se considera útil para el entendimiento de la invención.

Cuando se asoció una concentración baja (10 nM) de paclitaxel que produce aproximadamente un 35% de citotoxicidad con una concentración baja (10 µM) del ejemplo 1, BD-1063 o haloperidol en un cultivo de células B16-F10, el efecto citotóxico obtenido fue mayor que la suma en todos los casos (Figura 3).

Cuando se asoció una concentración baja (10 nM) de paclitaxel (Taxol) que produce aproximadamente un 35% de citotoxicidad con una concentración baja (10 µM) del ejemplo 1, BD-1063 o haloperidol en un cultivo de células europeas MCF7, el efecto citotóxico obtenido fue mayor que la suma en todos los casos (Figura 4).

Resumiendo, los resultados obtenidos en el ejemplo 2 y el ejemplo 3 indican que la proliferación de todas las líneas celulares estudiadas está inhibida por los antagonistas del receptor sigma-1 evaluados y que los antagonistas del receptor sigma-1 son capaces de incrementar el efecto antiproliferativo del paclitaxel.

También se ha demostrado que el ejemplo 1 obtuvo mejores resultados que el haloperidol y BD-1063 en ambos casos.

Datos clínicos

Ejemplo 4: Asociación de oxaliplatino y un antagonista del receptor sigma, ejemplo 1, en pacientes tratados contra el cáncer colorrectal (no abarcado por la invención reivindicada).

La medida de los parámetros relacionados corroboró los resultados obtenidos en el ejemplo 3 en el estudio clínico correspondiente realizado con el ejemplo 1, tal como se puede apreciar en la Tabla 1.

Así pues, se realizó el estudio clínico titulado “Un estudio clínico demostrativo preliminar de fase 2, aleatorizado, controlado con placebo, con enmascaramiento doble, multicéntrico con dos grupos paralelos para evaluar la eficacia del ejemplo 1 para reducir la incidencia y gravedad de la neuropatía periférica inducida por oxaliplatino en pacientes tratados contra el cáncer colorrectal”.

El periodo de estudio fue de 24 semanas de quimioterapia (un ciclo de quimio cada 2 semanas = 12 ciclos de quimio) más 6 semanas (seguimiento) y donde se tenía como objetivo de seguridad relevante explorar la incidencia de los eventos adversos según la gravedad, de los efectos adversos graves, de los eventos adversos que provocaron la retirada del ejemplo 1 y de eventos adversos relacionados con el ejemplo 1.

Los pacientes recibieron:

- por vía oral diariamente el ejemplo 1, 400 mg/día, durante los primeros 5 días de cada ciclo de quimioterapia, comenzando el día antes del ciclo, hasta un máximo de 12 ciclos (Grupo 1),

- 5
 - o placebo por vía oral diariamente durante los primeros 5 días de cada ciclo de quimioterapia, comenzando el día antes del ciclo, hasta un máximo de 12 ciclos (Grupo 2).

10 Respecto a la quimioterapia recibida, todos los pacientes recibieron oxaliplatino como parte de la programación de la quimioterapia FOLFOX4 o la quimioterapia modificada FOLFOX6 para el tratamiento del cáncer colorrectal. Los pacientes se distribuyeron de manera aleatoria en uno de los dos Grupos mencionados anteriormente.

Las condiciones FOLFOX fueron:

- 15
 - FOLFOX4: infusión IV de 85 mg/m² de oxaliplatino en el día 1, a continuación infusión IV de 200 mg/m² de leucovorina (o un equivalente), a continuación una inyección intravenosa rápida de 400 mg/m² de 5-FU y una infusión IV continua de 22 horas de 600 mg/m²/día de este en los días 1 y 2; se repitió cada 2 semanas durante 12 ciclos (6 meses)

- 20
 - mFOLFOX6: 85 mg/m² de oxaliplatino IV a lo largo de 2 h en el día 1 más 400 mg/m² de leucovorina IV durante 2 h en el día 1 más una inyección IV rápida de 400 mg/m² de 5-FU en el día 1, a continuación 1200 mg/m²/día de este durante 46 horas durante infusiones IV continuas de 2 d; se repitió cada 2 semanas durante 12 ciclos (6 meses)

25 Se esperaba que los ciclos de quimioterapia se repitieran cada 14 días durante 6 meses como máximo (12 ciclos) en ausencia de progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Se realizó una visita de seguimiento aproximadamente 6 semanas después de la finalización de la quimioterapia (el último ciclo que contenía una dosis de oxaliplatino ≥60 mg/m²).

Se obtuvieron los resultados de la Tabla 1:

30 Tabla 1

Todos los sujetos repartidos aleatoriamente	Ejemplo 1 (n=62) (%)	Placebo (n=62) (%)
Número de pacientes que finalizaron el estudio clínico	35 (56,5%)	26 (41,9%)
Número de abandonos	27 (43,5%)	36 (51,8%)
Progresión de la enfermedad	2 (7,4%)	9 (25,0%)
Decisión del médico	3 (11,1%)	9 (25,0%)

Así pues, se obtuvieron las siguientes conclusiones:

- 35
 - A los pacientes tratados con el ejemplo 1 se les administraron unas dosis más elevadas de oxaliplatino.
 - Hubo menos abandonos de pacientes tratados con el ejemplo 1 debido a la progresión del cáncer o debido a la decisión del médico.
- 40
 - Cuando se añadió el ejemplo 1 a la quimioterapia, un 14,6% más de pacientes completaron los 12 ciclos de terapia con oxaliplatino.
 - Los pacientes tratados con el ejemplo 1 toleraron mejor la quimioterapia.

REIVINDICACIONES

1. Compuesto 4-[2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este para su uso en un método terapéutico para aumentar la eficacia de un fármaco quimioterápico de taxano reduciendo la proliferación de células cancerosas.
5
2. Compuesto para su uso según la reivindicación 1, en el que el compuesto es clorhidrato de 4-[2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina o un solvato de este.
- 10 3. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en el que el taxano es Paclitaxel.
4. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el compuesto se administra como una dosis diaria de desde 100 mg hasta 600 mg al día.
- 15 5. Compuesto para su uso según la reivindicación 4, en el que el compuesto se administra como una dosis diaria de desde 200 mg hasta 400 mg al día.
6. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el taxano forma parte
20 de la misma composición que el compuesto.
7. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el taxano se proporciona como una composición separada con respecto al compuesto para la administración al mismo tiempo o en un momento diferente.
- 25 8. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que:
 - 4-[2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de este se administra a una dosis diaria de desde 100 mg hasta 600 mg al día durante los primeros 5 días, y
30
 - el taxano se administra a una dosis diaria de al menos $\geq 60 \text{ mg/m}^2$ el día 1 del ciclo.
9. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:
35
 - 4-[2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de este se administra a una dosis diaria de desde 200 mg hasta 400 mg al día durante los primeros 5 días, y
 - el taxano se administra a una dosis diaria de al menos $\geq 80 \text{ mg/m}^2$ el día 1 del ciclo.
- 40 10. Compuesto para su uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que:
 - 4-[2-[5-metil-1-(naftalen-2-il)-1H-pirazol-3-iloxi]etil]morfolina o una sal, isómero o solvato farmacéuticamente aceptable de este se administra a una dosis diaria de 400 mg al día durante los primeros 5 días, y
45
 - el taxano se administra a una dosis diaria de desde 85 mg/m² el día 1 del ciclo.

Figura 1A

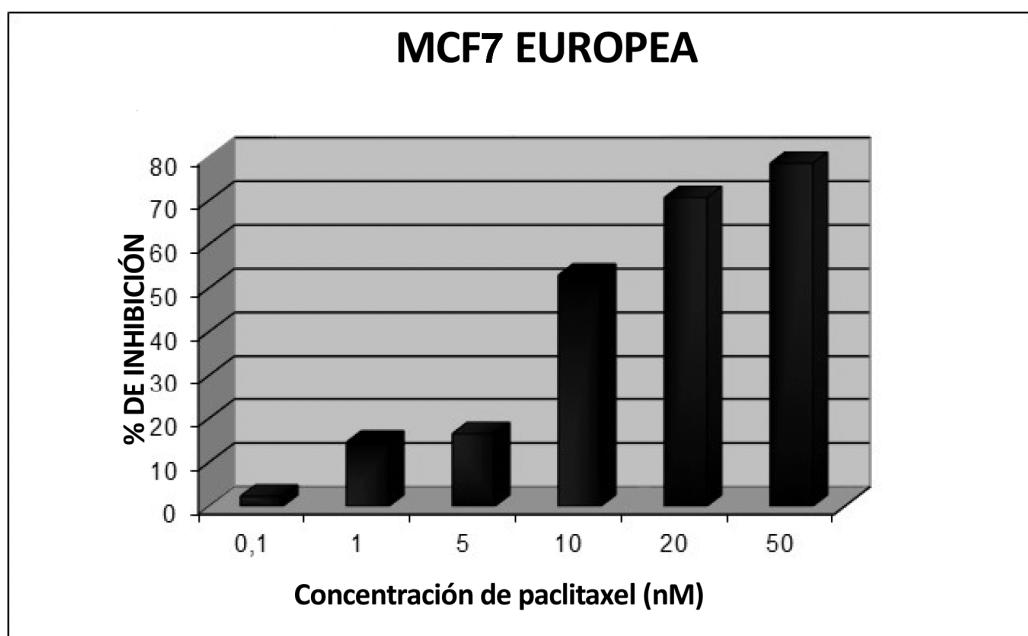


Figura 1B

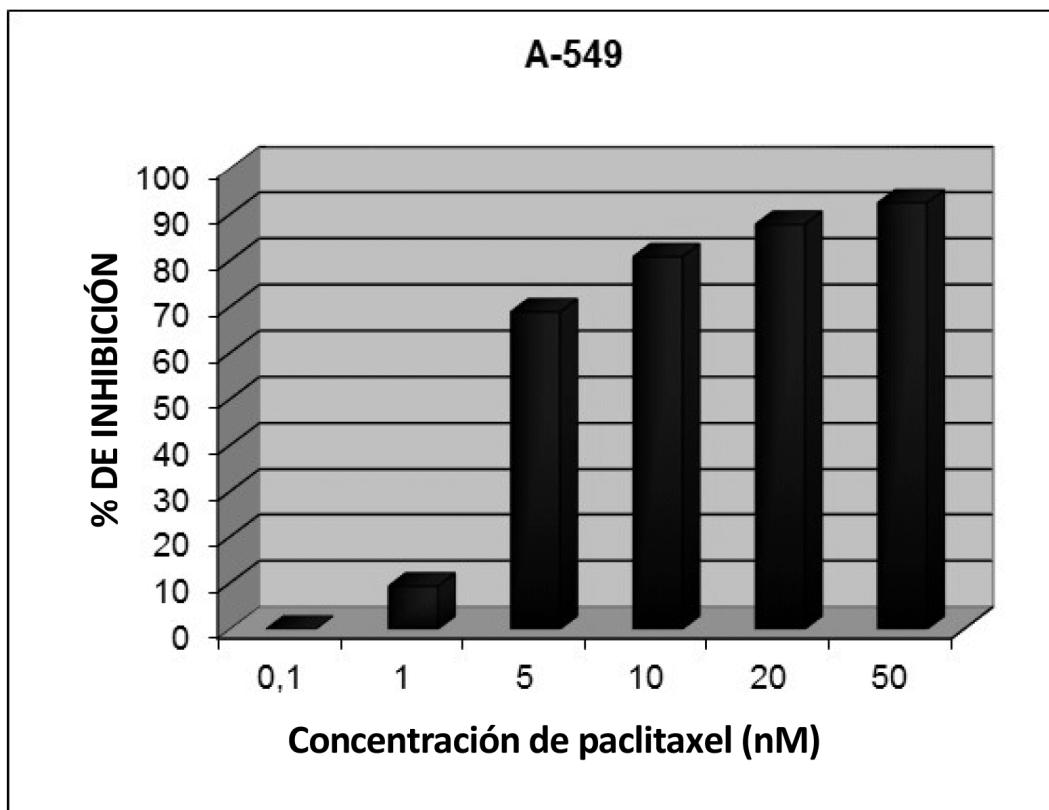


Figura 1C

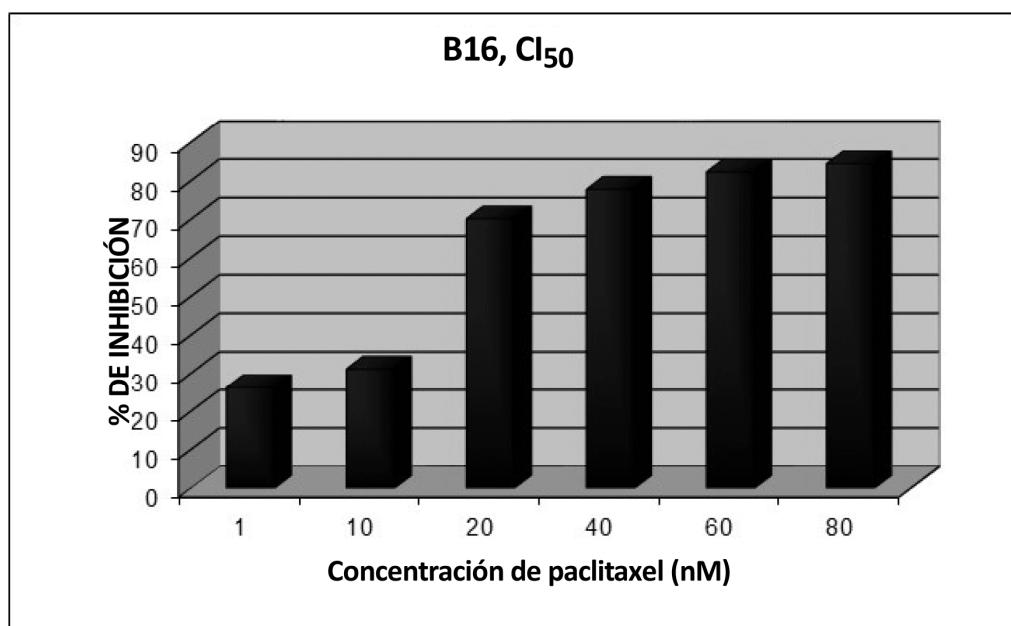


Figura 2

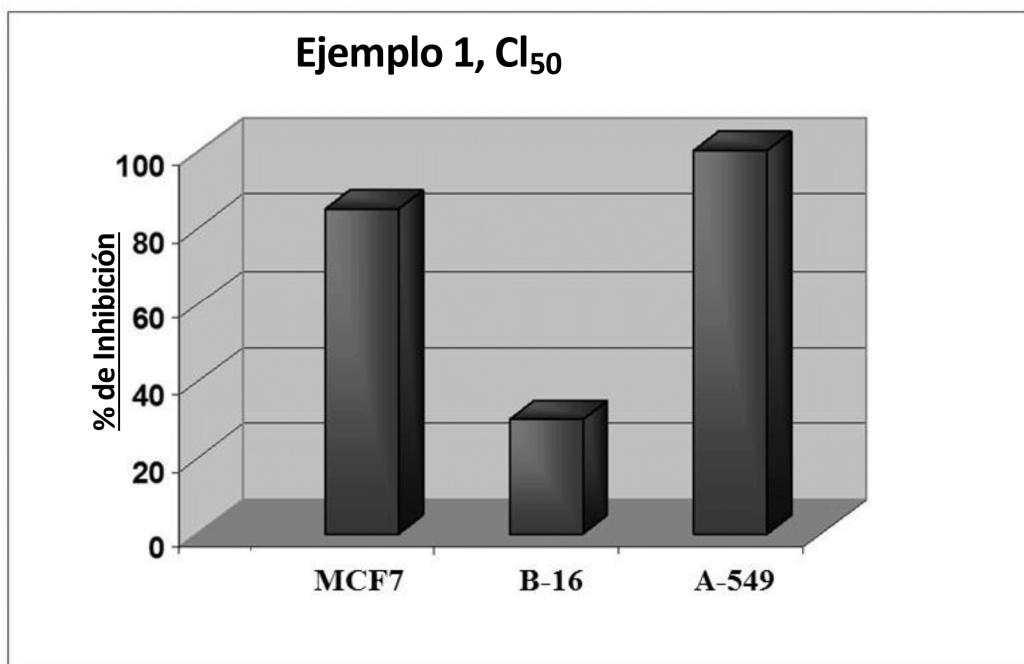


Figura 3

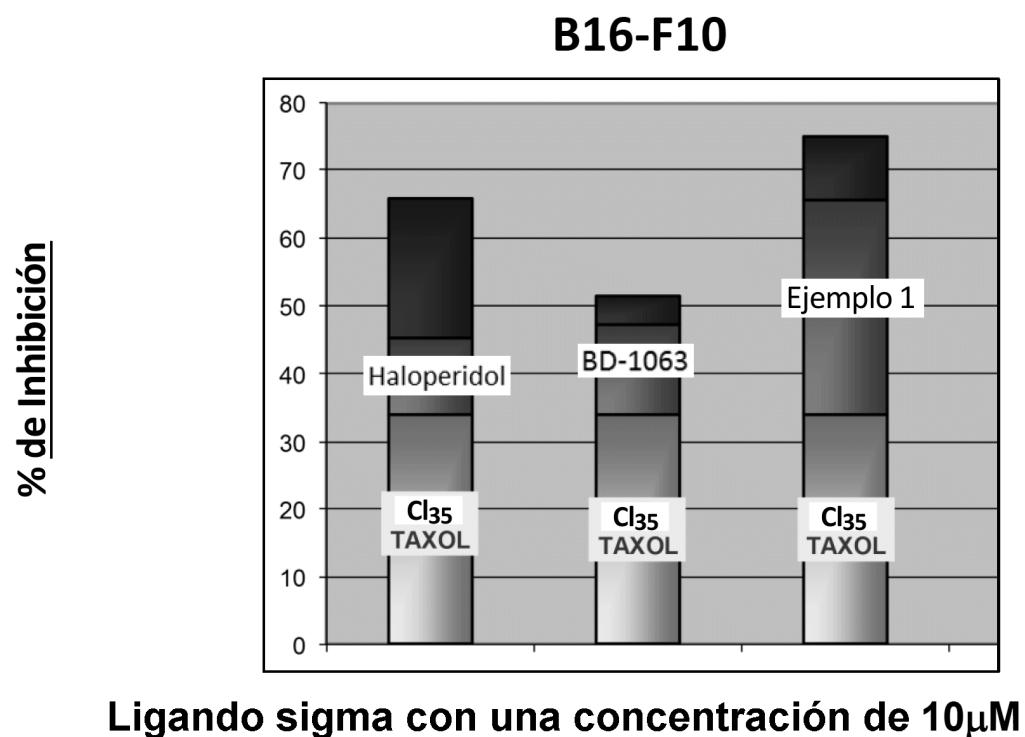
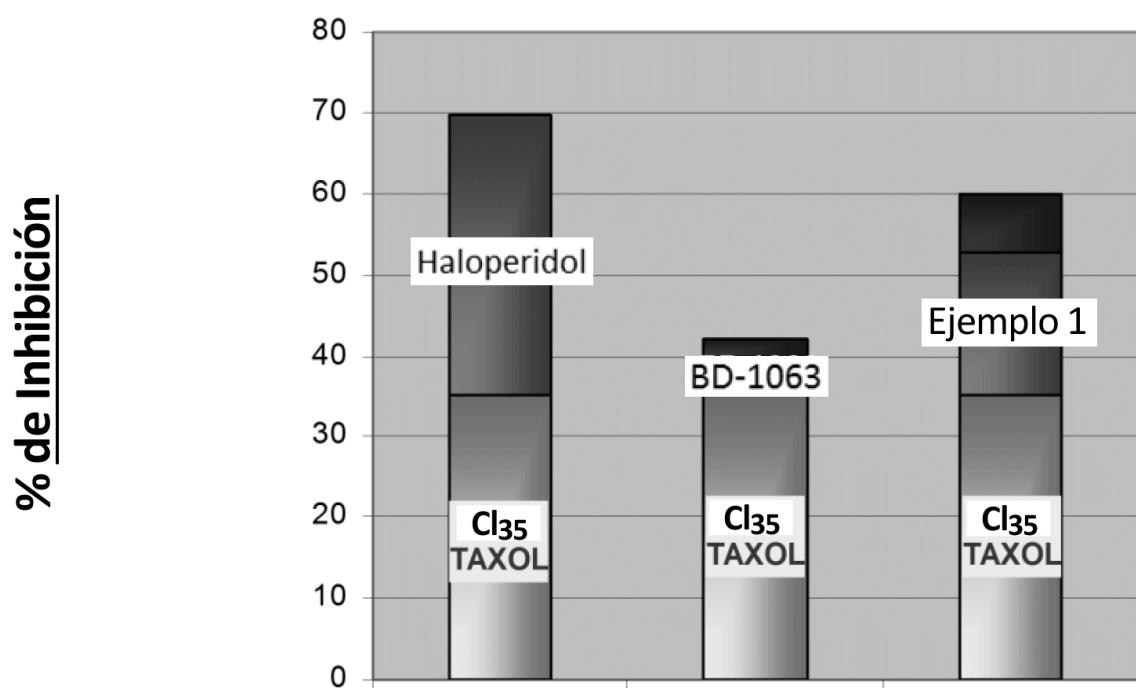


Figura 4

MCF-7 EUROPEA



Ligandos sigma con una concentración de 10 μ M