QF

Libertad y Orden

REPÚBLICA DE COLOMBIA

DIVISIÓN DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

PCT

PATENTE DE INVENCIÓN

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

06 - 11802

TITULO: INHIBIDORES DE TRANSFERASA DE PROTEÍNA DE FARNESILO NOVEDOSOS COMO AGENTES ANTITUMORALES

CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL: C07D401/06, 401/14, A61K31/415, 31/417, 31/4178, 31/435, 31/496, A61P35/00

SOLICITANTE: SCHERING CORPORATION

DIRECCIÓN: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530, E.U.A.

APODERADO CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ, Febrero 7 de 2006

P2006/000022

OLARTERAISBECK

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion: 06011802 00000000 Folios: 300
Fecha (AMD): 2006-02-07 16:53:59
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 07-03-2006

(1) **SOLICITUD DE:**

[X] Patente de Invención. [ ] Patente de Modelo de Utilidad.

[ ] Capítulo I. [X] Capítulo II.

(2) **SOLICITANTE (71)**

Nombre: SCHERING CORPORATION
Dirección: 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 E.U.A.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: Kenilworth E.U.A.
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN
C.C. [ ] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número _____

(3) **REPRESENTANTE O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 Nº. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN
C.C. [X] NIT [ ]
C.E. [ ] Otro [ ]
Cual _____
Número 79.782.747 Btá
TP 74.295

(4) **INVENTOR (ES) (72)**

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA
Dirección: VER PAGINA ADJUNTA
Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

(5) **PCT (86)**

Solicitud Internacional No. PCT/US2004/025042 Fecha Agosto 4, 2004
Publicación Internacional No. WO 2005/014577 Fecha Febrero 17, 2005

(6) **Título (54)** **INHIBIDORES DE TRANSFERASA DE PROTEÍNA DE FARNESILO NOVEDOSOS COMO AGENTES ANTITUMORALES**

(7) **Clasificación Internacional (51): C07D 401/06, 401/14, A61K 31/415, A61P 35/00, 35/00, A61K 31/417, 31/4178, 31/435, 31/496**

(8) **Prioridad**

SI [X] **NO** [ ]

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Agosto 7, 2003	60/493,269
US	Agosto 28, 2003	60/498,509

(9) **Comprobante de pago No.** 06 – 7,863 **Fecha:** Enero 31, 2006

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [ ] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Poderes, si fuere el caso.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones.
- [x] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).
- [x] Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- [x] Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- [ ] Arte final 12 x 12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros. Búsqueda Internacional

(11) FIGURA CARACTERÍSTICA:

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA:

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

ATTACHMENT A

Inventors/Citizenship

ZHU, Hugh Y.
Citizen of China
38 Country Club Boulevard
Scotch Plains, New Jersey 07076
United States of America

COOPER, Alan B.
Citizen of the United States
23 Natalie Drive
West Caldwell, New Jersey 07006
United States of America

DESAI, Jagdish A.
Citizen of the United States
3 Forest Park Terrace
Monroe Township, New Jersey 08831
United States of America

WANG, James J-S
Citizen of the United States
47 Unami Terrace
Westfield, New Jersey 07090
United States of America

RANE, Dinanath F.
Citizen of the United States
2 Hayground Court
Morganville, New Jersey 07751
United States of America

DOLL, Ronald J.
Citizen of the United States
8 Concord Lane
Convent Station, New Jersey 07960
United States of America

NJOROGE, F. George
Citizen of the United States
11 Softwood Way
Warren, New Jersey 07059
United States of America

GIRIJAVALLABHAN, Viyyoor M.
Citizen of the United States
10 Maplewood Drive
Parsippany, New Jersey 07054
United States of America

4

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06011802 00000000 Folios: 300
Fecha (AMD): 2006-02-07 16:53:59
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 7,863
FECHA : ENERO 31 DE 2006

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEGR	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	45832368	31/01/2006	3,201,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
		TOTAL : $	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

Traducción oficial del Inglés por Marlén Neira Castro, resolución 2117 del Ministerio de Justicia de Colombia

APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE

SCHERING CORPORATION

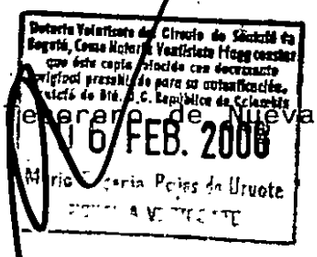
APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
   - Este documento Público
2. ha sido firmado por Marguerite La Corte
3. Quien ejerce funciones de Notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello de Marguertie La Corte Notario

CERTIFICADO

5. En Trenton, Nueva Jersey
6. El 29 de agosto 2003
7. Por John E. McCormac Contador Publico- Tenerero de Nueva Jersey 8. No. A 180345
9. Gran Sello del Estado de Nueva Jersey
10. Firma legible de John M.



PODER DE REPRESENTACIÓN

Bilingüe inglés- español otorgado en Kenilworth, Nueva Jersey, Estados Unidos, el 7 de agosto de 2003 y firmado por Edward H. Mazer - Director Juridico senior.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés- español, fechado el 7 de agosto, 2003 certificando las funciones de Edward H. Mazer - Director Juridico senior, de Schering Corporation.

Las certificaciones anteriores se basan en el Poder de representación fechado el 4 noviembre de 2002.

Sello: Marguerite La Corte- Notario público,
Estado de Nueva Jersey.
Su comisión vence el 7 de octubre de 2003.
Sello en alto relieve del Notario Público

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo, para confrontación. Bogotá 5 septiembre, 2003.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA

2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MARGUERITE LA CORTE

3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY

4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MARGUERITE LA CORTE, NOTARY

Notaría Veintisiete del Círculo de Santafé de Bogotá, Como Notaría Veintisiete Hago constar que ésta copia coincide con el documento original presentado para autenticación. Santafé de Bté. D.C. República de Colombia
6 FEB. 2006
María Eugenia Rojas de Urrea
NOTARIA VEINTISIETE

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY

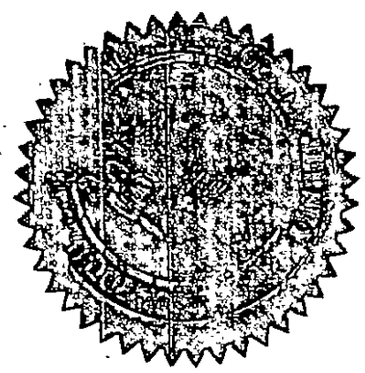
6. THE 29TH DAY OF AUGUST 2003

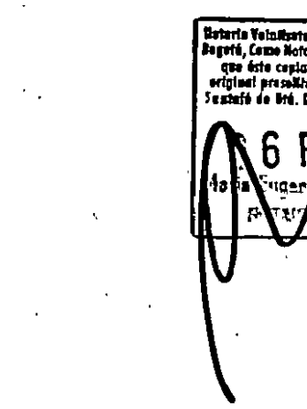
7. BY: John E McCormac, CPA, NEW JERSEY TREASURER

8. NO. A180345

9. SEAL/STAMP:

10. SIGNATURE





OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 No 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
Fax: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notaría Veintisiete del Círculo de Santafé de Bogotá, Carmen Notaría Veintisiete (E) certifica que ésta copia coincide con el documento original presentado para su autenticación. Santafé de Bté. D.C. República de Colombia
16 FEB. 2006
Virginia Pojas de Urueta
NOTARIA VEINTISIETE

Power of Attorney

The undersigned,
SCHERING CORPORATION
domiciled in
2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0532, U.S.A.

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's **Patents, Utility Models and Industrial Designs** in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de **Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales** de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Edward H. Hazer, Senior Legal Director

Date/Fecha: **August 7, 2003**

City,Country/Ciudad,País: **Kenilworth, New Jersey, U.S.A.**

OLARTERAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER – TORRE C
CALLE 100 NO. 8A-55 PISO 10
BOGOTA, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-6200
FAX: +57-1 638-6201

www.olarteraisbeck.com

Notarial Certification

On this date, August 7, 2003

The undersigned Notary Public certifies:

1. That Edward H. Mazer

of legal age and domiciled in 119 Greenwood Drive, Millburn, New Jersey 07041, U.S.A. signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as Senior Legal Director of SCHERING CORPORATION

3. That SCHERING CORPORATION having its principal place of business located in 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, New Jersey 07033-0530, U.S.A. is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

Power of Attorney, dated November 4, 2002.

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica

2. Que

mayor de edad, domiciliado

suscribió el documento que antecede.

2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

de

4. Que

con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):

Notaría del Círculo de Santafé de Bogotá, Como Notaria Veintisiete Hago constar que esta copia coincide con documento original presentado para su autenticación. Santafé de Bta. D. C. República de Colombia

06 FEB. 2006

PUBLIC (Signature):

Marguerite La Corte

Marguerite La Corte
Notary Public of New Jersey
My Commission Expires October 7, 2003

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
17 February 2005 (17.02.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/014577 A1

(51) International Patent Classification[7]: C07D 401/06, 401/14, A61K 31/415, A61P 35/00

(21) International Application Number: PCT/US2004/025042

(22) International Filing Date: 4 August 2004 (04.08.2004)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/493,269 7 August 2003 (07.08.2003) US
60/498,509 28 August 2003 (28.08.2003) US

(71) Applicant (*for all designated States except US*): **SCHERING CORPORATION** [US/US]; 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07083-0530 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (*for US only*): **ZHU, Hugh, Y.** [CN/US]; 38 Country Club Boulevard, Scotch Plains, NJ 07076 (US). **COOPER, Alan, B.** [US/US]; 23 Natalie Drive, West Caldwell, NJ 07006 (US). **DESAI, Jagdish, A.** [US/US]; 3 Forest Park Terrace, Monroe Township, NJ 08831 (US). **WANG, James, J-S.** [US/US]; 47 Unami Terrace, Westfield, NJ 07090 (US). **RANE, Dinanath, F.** [US/US]; 2 Hayground Court, Morganville, NJ 07751 (US). **DOLL, Ronald, J.** [US/US]; 8 Concord Lane, Convent Station, NJ 07960 (US). **NJOROGE, F., George** [US/US], 11 Softwood Way, Warren, NJ 07059 (US). **GIRIJAVALLABHAN, Viyyoor, M.** [US/US]; 10 Maplewood Drive, Parsippany, NJ 07054 (US).

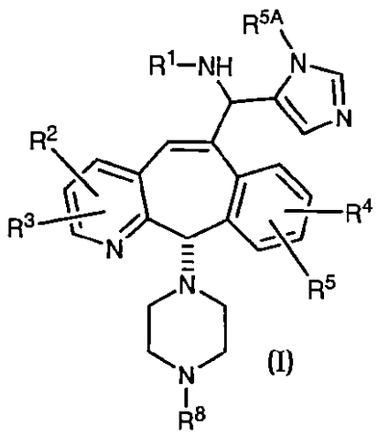
(74) Agent: **JEANETTE, Henry, C.**, Schering-Plough Corporation, Patent Department, K-6-1 1990, 2000 Galloping Hill Road, Kenilworth, NJ 07033-0530 (US).

(81) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of national protection available*): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (*unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available*): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,

[Continued on next page]

(54) Title: NOVEL FARNESYL PROTEIN TRANSFERASE INHIBITORS AS ANTITUMOR AGENTS



(I)

(57) Abstract: Disclosed are novel tricyclic compounds of the formula (I) and a pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof. The compounds are useful for inhibiting farnesyl protein transferase. Also disclosed are pharmaceutical compositions comprising the compounds of formula (I). Also disclosed are uses of the compounds of formula (I) for the manufacture of a medicament for the treatment of cancer.

WO 2005/014577 A1

FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*

— *as to the applicant's entitlement to claim the priority of the earlier application (Rule 4.17(iii)) for all designations*

Published:

— *with international search report*

— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

NOVEL FARNESYL PROTEIN TRANSFERASE INHIBITORS AS ANTITUMOR AGENTS

BACKGROUND

WO 95/10516, published April 20, 1995, WO 97/23478, published July 3, 1997, WO 02/18368 published March 7, 2002, U.S. 2002/0198216 published December 26, 2002, and U.S. 5,874,442 issued February 23, 1999 disclose tricyclic compounds useful for inhibiting farnesyl protein transferase.

WO 98/54966 published December 10, 1998 discloses methods of treating cancer by administering at least two therapeutic agents selected from a group consisting of a compound which is an antineoplastic agent and a compound which is an inhibitor of prenyl-protein transferase (e.g., a farnesyl protein transferase inhibitor).

U.S. 6,096,757 issued August 1, 2000 discloses methods of treating proliferative diseases (e.g., cancers) by administering an FPT inhibitor in conjunction with an antineoplastic agent and/or radiation.

Shih et al., "The farnesyl protein transferase inhibitor SCH66336 synergizes with taxanes in vitro and enhances their antitumor activity in vivo", Cancer Chemother Pharmacol (2000) 46: 387-393 discloses a study of the combination of SCH 66336 with paclitaxel, and SCH 66336 with docetaxel on certain cancer cell lines.

WO 01/45740 published June 28, 2001 discloses a method of treating cancer (breast cancer) comprising administering a selective estrogen receptor modulator (SERM) and at least one farnesyl transferase inhibitor (FTI). FTI-277 is the exemplified FTI.

The WEB site http://www.osip.com/press/pr/07-25-01 discloses a press release of OSI Pharmaceuticals. The press release announces the initiation of a Phase III clinical trial evaluating the use of the epidermal growth factor inhibitor Tarceva (TM) (OSI-774) in combination with Carboplatin (Paraplatin®) and Paclitaxel (Taxol®) for the treatment of Non Small Cell Lung Cancer.

The WEB site http://cancertrials.nci.nih.gov/types/lung/iressa12100.html in a disclosure posted 12/14/00 discloses the following list of open clinical trials for advanced (stage IIIB and IV) non-small cell lung cancer, from NCI's clinical trials database:

(1) phase III Randomized Study of ZD 1839 (IRESSA, an epidermal growth factor inhibitor) combined with gemcitabine and cisplatin in chemotherapy-naïve patients with Stage IIIB or IV non-small cell lung cancer; and

(2) phase III Randomized Study of ZD 1839 (IRESSA, an epidermal growth factor inhibitor) combined with paclitaxel and carboplatin in chemotherapy-naïve patients with Stage IIIB or IV non-small cell lung cancer.

WO 01/56552 published August 9, 2001 discloses the use of an FPT inhibitor for the preparation of a pharmaceutical composition for treating advanced breast cancer. The FPT inhibitor may be used in combination with one or more other treatments for advanced breast cancer especially endocrine therapy such as an antiestrogen agent such as an estrogen receptor antagonist (e.g., tamoxifen) or a selective estrogen receptor modulator or an aromatase inhibitor. Other anti-cancer agents which may be employed include, amongst others, platinum coordination compounds (such as cisplatin or carboplatin), taxanes (such as paclitaxel or docetaxel), anti-tumor nucleoside derivatives (such as gemcitabine), and HER2 antibodies (such as trastzumab).

WO 01/62234 published August 30, 2001 discloses a method of treatment and dosing regimen for treating mammalian tumors by the discontinuous administration of a farnesyl transferase inhibitor over an abbreviated one to five day dosing schedule. Disclosed is a regimen wherein the farnesyl protein transferase inhibitor is administered over a one to five day period followed by at least two weeks without treatment. It is disclosed that in previous studies farnesyl protein transferase inhibitors have been shown to inhibit the growth of mammalian tumors when administered as a twice daily dosing schedule. It is further disclosed that the administration of a farnesyl protein transferase inhibitor in a single dose daily for one to five days produced a marked suppression of tumor growth lasting one to at least 21 days. It is also disclosed that the FTI may be used in combination with one or more other anti-cancer agents such as, platinum coordination compounds (e.g., cisplatin or carboplatin), taxane compounds (e.g., paclitaxel or docetaxel), anti-tumor nucleoside derivatives (e.g., gemcitabine), HER2 antibodies (e.g., trastzumab), and

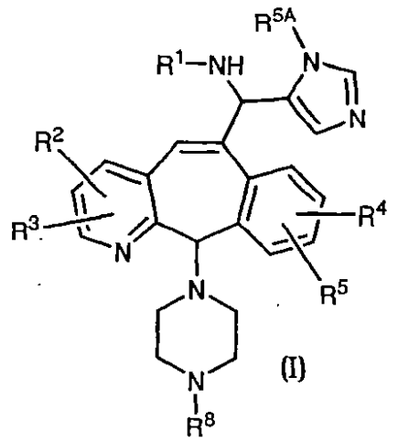
estrogen receptor antagonists or selective estrogen receptor modulators (e.g., tamoxifen).

WO 01/64199 published September 7, 2001 discloses a combination of particular FPT inhibitors with taxane compounds (e.g., paclitaxel or docetaxel) useful in the treatment of cancer.

In view of the current interest in inhibitors of farnesyl protein transferase, a welcome contribution to the art would be compounds useful for the inhibition of farnesyl protein transferase. Such a contribution is provided by this invention.

SUMMARY OF THE INVENTION

This invention provides compounds (FPT inhibitors) of formula I:



(I)

and the pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, wherein the substitutents are defined below.

This invention also provides compounds (FPT inhibitors) of formulas 100 to 174, as described below, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

This invention also provides compounds (FPT inhibitors) of formulas 100.1 to 102.2, 103.1 to 135.2, and 136.1 to 174.1, as described below, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

This invention also provides pharmaceutical compositions comprising an effective amount of at least one (usually one) compound of this invention and a pharmaceutically acceptable carrier.

This invention also provides a method of inhibiting farnesyl protein transferase in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient an effective amount of at least one (usually one) compound of this invention.

This invention also provides methods of treating (or inhibiting) tumors (i.e., cancers) in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient an effective amount of at least one (usually one) compound of this invention.

This invention also provides methods of treating (or inhibiting) tumors (i.e., cancers) in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient an effective amount of at least one (usually one) compound of this invention in combination with at least one (e.g., 1 or 2) chemotherapeutic agent (also know in the art as antineoplastic agent or anticancer agent).

This invention also provides methods of treating (or inhibiting) tumors (i.e., cancers) in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient an effective amount of at least one (usually one) compound of this invention in combination with at least one chemotherapeutic agent (also know in the art as antineoplastic agent or anticancer agent) and/or radiation.

This invention also provides methods of treating (or inhibiting) tumors (i.e., cancers) in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient an effective amount of at least one (usually one) compound of this invention in combination with at least one signal transduction inhibitor.

This invention provides methods of treating breast cancer (i.e., postmenopausal and premenopausal breast cancer, e.g., hormone-dependent breast cancer) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises the administration of at least one (e.g., one) compound of formula 1.0 with hormonal therapies (i.e., antihormonal agents).

The methods of this invention include the treatment of hormone-dependent metastatic and advanced breast cancer, adjuvant therapy for hormone-dependent primary and early breast cancer, the treatment of ductal carcinoma in situ, and the treatment of inflammatory breast cancer in situ.

Optionally, neoadjuvant therapy (i.e., the use of chemotherapeutic agents) is used in combination with the compounds of formula 1.0 and hormonal therapies in the methods of this invention.

The methods of this invention can also be used to prevent breast cancer in patients having a high risk of developing breast cancer.

In the methods of this invention the compounds of this invention can be administered concurrently or sequentially (i.e., consecutively) with the chemotherapeutic agents or the signal transduction inhibitor.

Optionally, radiation treatment can be administered in the methods of this invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

As described herein, unless otherwise indicated, the use of a drug or compound in a specified period (e.g., once a week, or once every three weeks, etc.,) is per treatment cycle.

As used herein, unless otherwise specified, "at least one", as used in reference to the number of compounds or chemotherapeutics or drugs used, represents one or more (e.g., 1-6), more preferably 1-4, with 1, 2 or 3 being most preferred.

As used herein, unless otherwise specified, the following terms have the following meanings:

antineoplastic agent-represents a chemotherapeutic agent effective against cancer;

compound-with reference to the antineoplastic agents, includes the agents that are antibodies;

concurrently-represents (1) simultaneously in time (e.g., at the same time); or (2) at different times during the course of a common treatment schedule;

consecutively-means one following the other;

different-as used in the phrase "different antineoplastic agents" means that the agents are not the same compound or structure; preferably, "different" as used in the phrase "different antineoplastic agents" means not from the same class of antineoplastic agents; for example, one antineoplastic agent is a taxane, and another antineoplastic agent is a platinum coordinator compound;

effective amount-represents a therapeutically effective amount; for example, the amount of the compound (or drug), or radiation, that results in: (a) the reduction, alleviation or disappearance of one or more symptoms caused by the cancer, (b) the reduction of tumor size, (c) the elimination of the tumor, and/or (d) long-term disease stabilization (growth arrest) of the tumor; for example, in the treatment of lung cancer (e.g., non small cell lung cancer) a therapeutically effective amount is that amount that alleviates or eliminates cough, shortness of breath and/or pain; also, for example, a therapeutically effective amount of the FPT inhibitor is that amount which results in the reduction of farnesylation; the reduction in farnesylation

may be determined by the analysis of pharmacodynamic markers such as Prelamin A and HDJ-2 (DNAJ-2) using techniques well known in the art;

patient-represents an animal, such as a mammal (e.g., a human being);

sequentially-represents (1) administration of one component of the method ((a) compound of the invention, or (b) chemotherapeutic agent, signal transduction inhibitor and/or radiation therapy) followed by administration of the other component or components; after adminsitration of one component, the next component can be administered substantially immediately after the first component, or the next component can be administered after an effective time period after the first component; the effective time period is the amount of time given for realization of maximum benefit from the administration of the first component;

alkenyl-represents straight and branched carbon chains having at least one carbon to carbon double bond and containing from 2-12 carbon atoms, preferably from 2 to 6 carbon atoms and most preferably from 3 to 6 carbon atoms;

alkyl-represents straight and branched carbon chains and contains from one to twenty carbon atoms, preferably one to six carbon atoms, more preferably one to four carbon atoms; even more preferably one to two carbon atoms;

alkynyl-represents straight and branched carbon chains having at least one carbon to carbon triple bond and containing from 2-12 carbon atoms, preferably from 2 to 6 carbon atoms and most preferably from 2 to 4 carbon atoms;

aryl-represents a carbocyclic group containing from 6 to 15 carbon atoms in the unsubstituted carbocyclic group and having at least one aromatic ring (e.g., aryl is a phenyl ring), with all available substitutable carbon atoms of the carbocyclic group being intended as possible points of attachment of said aryl group, said aryl group being unsubstituted or substituted, said substituted aryl group having one or more (e.g., 1 to 3) substituents independently selected from the group consisting of: halo, alkyl, hydroxy, alkoxy, phenoxy, CF_3, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-SO_2R^{18}$, $-SO_2N(R^{18})_2$, amino, alkylamino, dialkylamino, $-COOR^{23}$ and $-NO_2$ (preferably said substitutents are independently selected from the group consisting of: alkyl (e.g., C_1-C_6 alkyl), halogen (e.g., Cl and Br), $-CF_3$ and –OH), wherein each R^{18} is independently selected from the group consisting of: H, alkyl, aryl, arylalkyl, heteroaryl and cycloalkyl, and wherein R^{23} is selected from the group consisting of: alkyl and aryl;

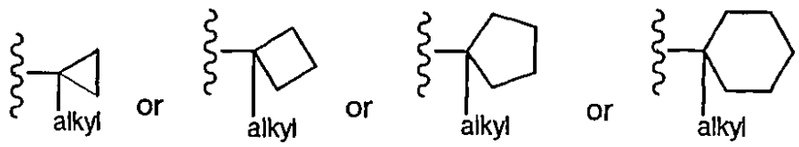
arylalkyl-represents an alkyl group, as defined above, substituted with an aryl group, as defined above;

arylheteroalkyl- represents a heteroalkyl group, as defined below, substituted with an aryl group, as defined above;

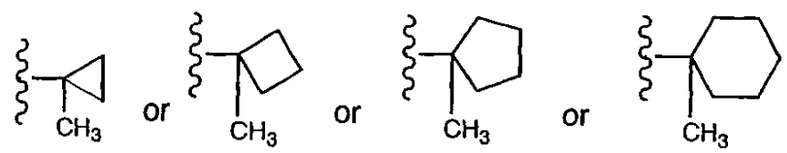
aryloxy-represents an aryl moiety, as defined above, covalently bonded to an adjacent structural element through an oxygen atom, for example, –O-phenyl (i.e., phenoxy);

cycloalkenyl-represents unsaturated carbocyclic rings of from 3 to 20 carbon atoms in the unsubstituted ring, preferably 3 to 7 carbon atoms, said cycloalkenyl ring comprising at least one (usually one) double bond, and said cycloalkenyl ring being unsubstituted or substituted, said substituted cycloalkenyl ring having one or more (e.g., 1, 2 or 3) substituents independently selected from the group consisting of: alkyl (e.g., methyl and ethyl), halogen, -CF_3 and –OH;

cycloalkyl-represents saturated carbocyclic rings of from 3 to 20 carbon atoms in the unsubstituted ring, preferably 3 to 7 carbon atoms, said cycloalkyl ring being unsubstituted or substituted, said substituted cycloalkyl ring having one or more (e.g., 1, 2 or 3) substituents independently selected from the group consisting of: alkyl (e.g., methyl and ethyl), halogen, -CF_3 and -OH; for example, 1-substituted cycloalkyl rings, such as, for example,



wherein said alkyl is generally a C_1-C_6 alkyl group, usually a C_1-C_2 alkyl group, and preferably a methyl group; thus, examples of cycloalkyl rings substituted at the 1-position with methyl include but are not limited to:



cycloalkylalkyl-represents an alkyl group, as defined above, substituted with a cycloalkyl group, as defined above;

halo (or halogen)-represents fluoro, chloro, bromo or iodo;

heteroalkenyl- represents straight and branched carbon chains having at least one carbon to carbon double bond and containing from two to twenty carbon

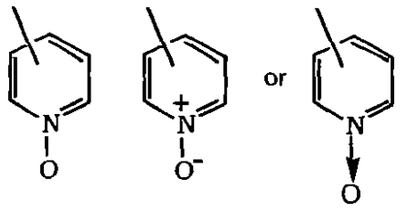
atoms, preferably two to six carbon atoms interrupted by 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of:–O-, -S- and –N-, provided that when there is more than one heteroatom, the heteroatoms are not adjacent to one another;

heteroalkyl- represents straight and branched carbon chains containing from one to twenty carbon atoms, preferably one to six carbon atoms interrupted by 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisting of:–O-, -S- and –N-, provided that when there is more than one heteroatom, the heteroatoms are not adjacent to one another;

heteroalkynyl- represents straight and branched carbon chains having at least one carbon to carbon triple bond and containing from two to twenty carbon atoms, preferably two to six carbon atoms interrupted by 1 to 3 heteroatoms selected from the group consisiting of: –O-, -S- and –N-provided that when there is more than one heteroatom, the heteroatoms are not adjacent to one another;

heteroaryl-represents unsubstituted or substituted cyclic groups, having at least one heteroatom selected from the group consisting of: O, S or N (provided that any O and S atoms are not adjacent to one another), said heteroaryl group comprises O and S atoms, said heteroatom interrupting a carbocyclic ring structure and having a sufficient number of delocalized pi electrons to provide aromatic character, with the unsubstituted heteroaryl group preferably containing from 2 to 14 carbon atoms, wherein said substituted heteroaryl group is substitued with one or more (e.g., 1, 2 or 3) of the same or different substituents selected from the group consisting of: (1) halo; (2) $-CF_3$; (3) $-OR^{30}$ wherein R^{30} is selected from the group consisting of: H, alkyl, aryl, and arylalkyl; (4) COR^{30} wherein R^{30} is as defined above; (5) $-SR^{30}$ wherein R^{30} is as defined above; (6) $-S(O)tR^{35}$ wherein R^{15} is selected from the group consisting of: aryl and alkyl; (7) $-N(R^{30})_2$ wherein R^{30} is as defined above; (8) $-NO_2$; (9) $-OC(O)R^{30}$ wherein R^{30} is as defined above; (10) CO_2R^{30} wherein R^{30} is as defined above; (11) $-OCO_2R^{35}$ wherein R^{35} is as defined above; (12) -CN; (13) $-NR^{30}COOR^{35}$ wherein R^{30} and R^{35} are as defined above; (14) $-SR^{35}C(O)OR^{35}$ wherein R^{35} is as defined above; (15) benzotriazol-1-yloxy; (16) tetrazol-5-ylthio; (17) substituted tetrazol-5-ylthio; (18) alkynyl; (19) alkenyl; (20) alkyl; (21) alkyl substituted with one or more (e.g., 1, 2 or 3) substitutents independently selected from the group consisting of: halogen, $-OR^{30}$ and $-CO_2R^{30}$ wherein R^{30} is as defined above; and (22) alkenyl substituted with one or more (e.g., 1, 2 or 3) substitutents independently selected from the group consisting of: halogen, $-OR^{30}$ and $-CO_2R^{30}$ wherein R^{30} is as defined

above; examples of heteroaryl groups include but are not limited to: e.g., 2- or 3-furyl, 2- or 3-thienyl, 2-, 4- or 5-thiazolyl, 2-, 4- or 5-imidazolyl, 2-, 4- or 5-pyrimidinyl, 2-pyrazinyl, 3- or 4-pyridazinyl, 3-, 5- or 6-[1,2,4-triazinyl], 3- or 5-[1,2,4-thiadizolyl], 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-benzofuranyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- or 7-indolyl, 3-, 4- or 5-pyrazolyl, 2-, 4- or 5-oxazolyl, triazolyl, 2-, 3- or 4-pyridyl, or 2-, 3- or 4-pyridyl N-oxide, wherein pyridyl N-oxide can be represented as:



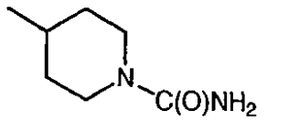
;

heteroarylalkenyl- represents an alkenyl group, as defined above, substituted with a heteroaryl group, as defined below;

heteroarylalkyl- represents an alkyl group, as defined above, substituted with a heteroaryl group, as defined above;

heterocycloalkylalkyl- represents an alkyl group, as defined above, substituted with a heterocycloalkyl group, as defined below;

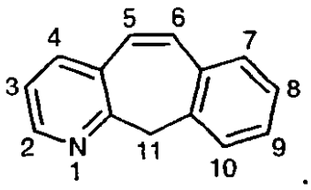
heterocycloalkyl- represents a saturated carbocylic ring containing from 3 to 15 carbon atoms, preferably from 4 to 6 carbon atoms, which carbocyclic ring is interrupted by 1 to 3 hetero groups selected from the group consisting of:-O-, -S- or $-NR^{24}$ wherein R^{24} is selected from the group consisting of: H, alkyl, aryl, and $-C(O)N(R^{18})_2$ wherein R^{18} is as above defined, examples of heterocycloalkyl groups include but are not limited to: 2- or 3-tetrahydrofuranyl, 2- or 3- tetrahydrothienyl, 2-, 3- or 4-piperidinyl, 2- or 3-pyrrolidinyl, 1-, 2-, 3- , or 4- piperizinyl, 2- or 4-dioxanyl, morpholinyl, and



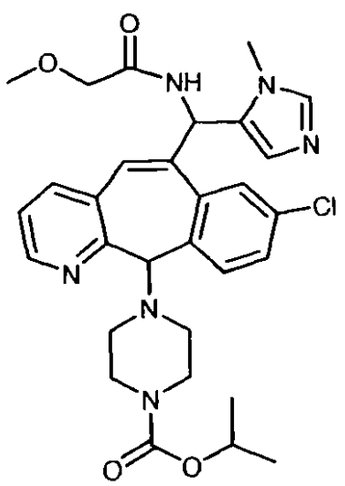
; and

heterocycloalkylalkyl- represents an alkyl group, as defined above, substituted with a heterocycloalkyl group, as above.

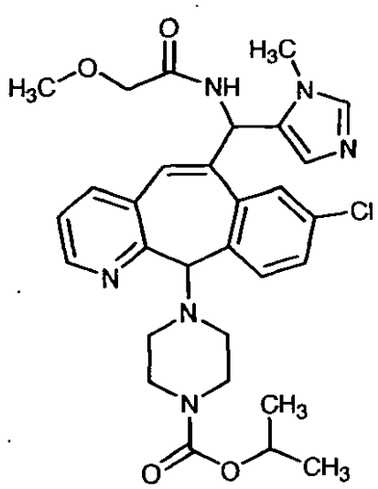
The positions in the tricyclic ring system are:

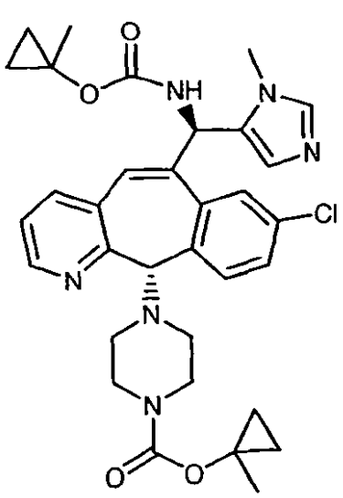


As well known in the art, a bond drawn from a particular atom wherein no moiety is depicted at the terminal end of the bond indicates a methyl group bound through that bond to the atom. For example:

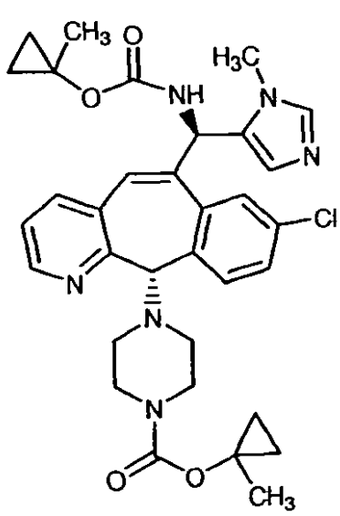


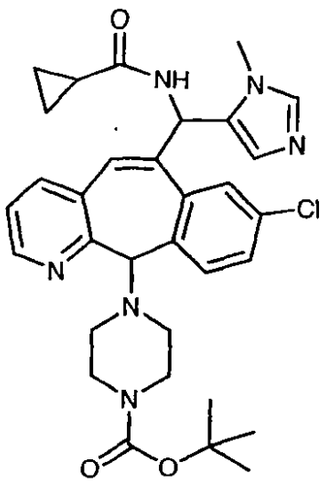
represents



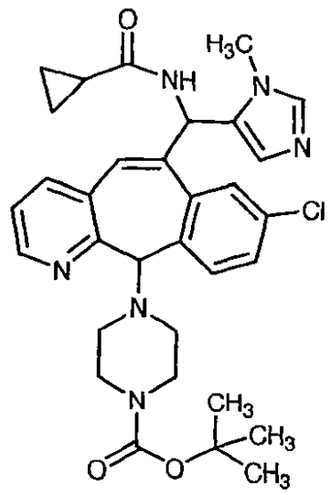


represents

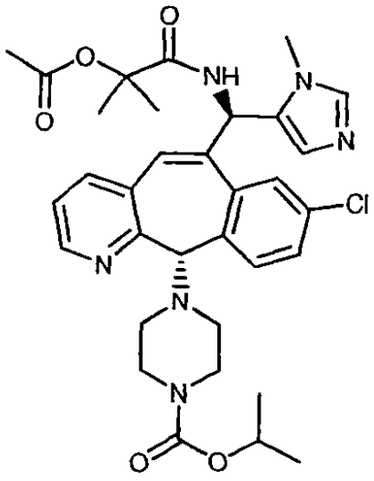




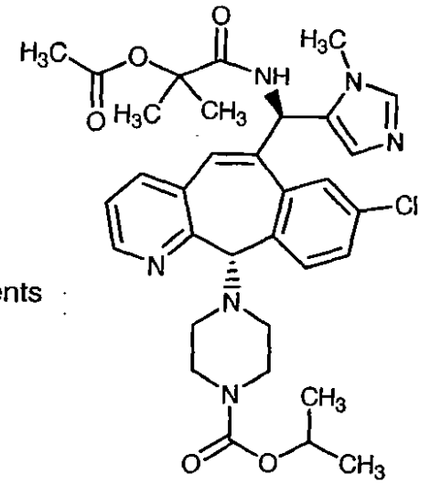
represents



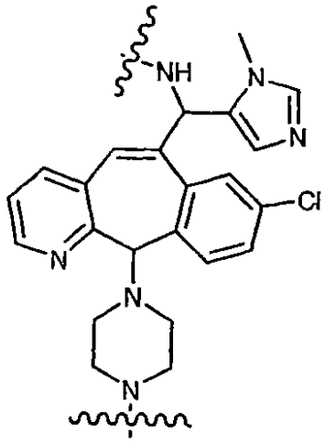
and



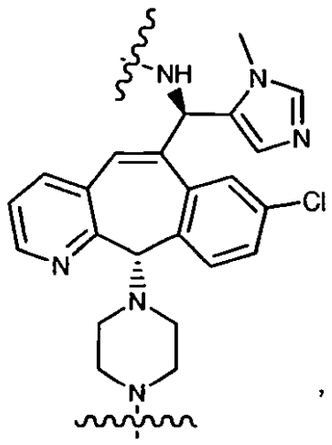
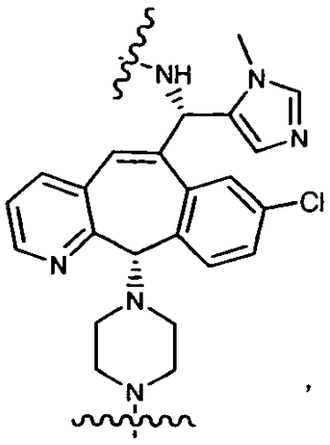
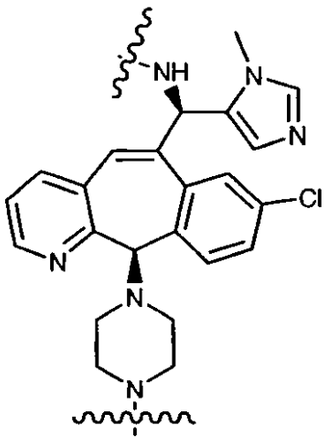
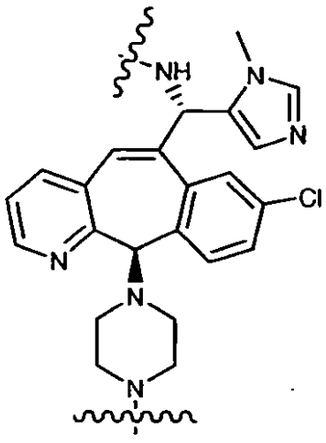
represents



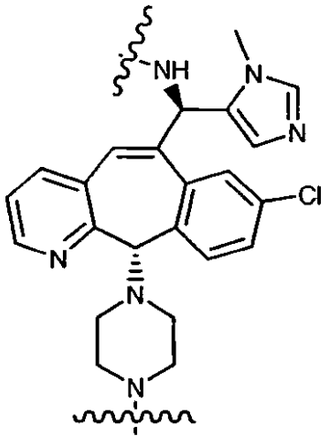
Those skilled in the art will appreciate that the formula:



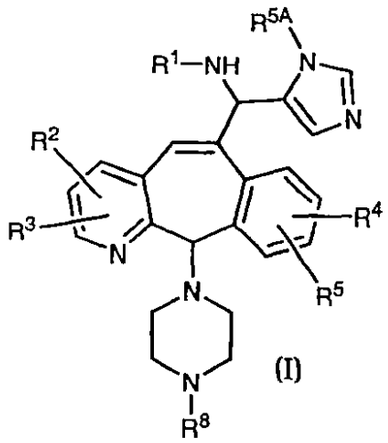
can represent one or more isomers selected from the group consisting of:




and


The preferred isomer is:



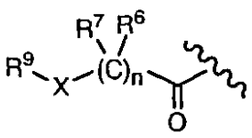
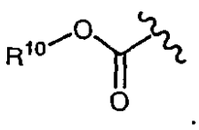
Thus, one embodiment of this invention is directed to compounds (FPT inhibitors) of formula I:



(I)

and the pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of:

 and  ;

n is 1 to 6;

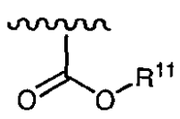
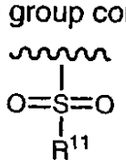
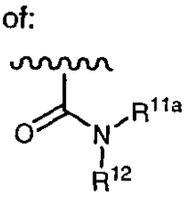
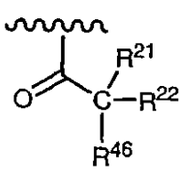
X is selected from the group consisting of O, S, and N;

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently selected from the group consisting of: H, Br, Cl, and F;

R^{5A} is selected from the group consisting of a H, C_1 to C_6 alkyl group, and a C_3 to C_6 cycloalkyl group;

R^6 and R^7, for each n, are independently selected from the group consisting of: (1) H, (2) C_1 to C_4 alkyl, and (3) a C_3 to C_7 cycloalkyl ring formed by taking R^6 and R^7 together with the carbon atom to which they are bonded to;

R^8 is selected from the group consisting of:

H,  ,  ,  and 

(2.0) (3.0) (4.0) (5.0);

R^9 is selected from the group consisting of: C_1 to C_6 alkyl group, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkenyl,

alkynyl, arylalkyl, arylheteroalkyl, cycloalkenyl, heteroalkenyl, heteroalkyl, and heteroalkynyl; or

R^9 is selected from the group consisting of: C_1 to C_6 alkyl group, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, arylheteroalkyl, cycloalkenyl, heteroalkenyl, heteroalkyl, and heteroalkynyl; wherein (1) said R^9 aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, arylheteroalkyl, cycloalkenyl, heteroalkenyl, heteroalkyl, and heteroalkynyl groups are substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of: -OH, halo (e.g., Br, F, or Cl), alkyl (e.g., C_1 to C_6 alkyl), cycloalkyl (e.g., C_3 to C_6, for example cyclopropyl), $-NH_2$, -NH(C_1 to C_6 alkyl) (e.g., $-NHCH_3$), -N(C_1 to C_6 alkyl)$_2$ wherein each alkyl group is independently selected (e.g. $-N(CH_3)_2$), alkoxy (e.g., methoxy), and $-CO_2R^{14}$ wherein R^{14} is selected from the group consisting of: H and alkyl (e.g., C_1 to C_6 alkyl, for example methyl and ethyl), provided that the carbon atom, by which said R^9 group is bonded to the X substituent, is not substituted with a –OH, $-NH_2$, -NH(C_1 to C_6 alkyl) or -N(C_1 to C_6 alkyl)$_2$ group; and (2) said R^9 C_1 to C_6 alkyl group is substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of: -OH, halo (e.g., Br, F, or Cl), cycloalkyl (e.g., C_3 to C_6, for example cyclopropyl), $-NH_2$, -NH(C_1 to C_6 alkyl) (e.g., $-NHCH_3$), -N(C_1 to C_6 alkyl)$_2$ wherein each alkyl group is independently selected (e.g. $-N(CH_3)_2$), alkoxy (e.g., methoxy), and $-CO_2R^{14}$ wherein R^{14} is selected from the group consisting of: H and alkyl (e.g., C_1 to C_6 alkyl, for example methyl and ethyl); provided that the carbon atom, by which said R^9 group is bonded to the X substituent, is not substituted with a –OH, $-NH_2$, -NH(C_1 to C_6 alkyl) or -N(C_1 to C_6 alkyl)$_2$ group;

R^{9a} is selected from the group consisting of: alky and arylalkyl;

R^{10} is selected from the group consisting of: aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, arylheteroalkyl, cycloalkenyl, heteroalkenyl, heteroalkyl, and heteroalkynyl; or

R^{10} is selected from the group consisting of: aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, arylheteroalkyl, cycloalkenyl, heteroalkenyl, heteroalkyl, and heteroalkynyl; wherein said R^{10} groups are substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of: -OH, halo (e.g., Br, F, or Cl), alkyl (e.g., C_1 to C_6 alkyl), cycloalkyl (e.g., C_3 to C_6, for example cyclopropyl), $-NH_2$, -NH(C_1 to C_6 alkyl) (e.g.,

-$NHCH_3$), -$N(C_1$ to C_6 alkyl$)_2$ wherein each alkyl group is independently selected (e.g. –$N(CH_3)_2$), alkoxy (e.g., methoxy), and -CO_2R^{14} wherein R^{14} is selected from the group consisting of: H and alkyl (e.g., C_1 to C_6 alkyl, for example methyl and ethyl);

R^{11} is selected from the group consisting of: (1) alkyl (2) substituted alkyl, (3) unsubstituted aryl, (4) substituted aryl, (5) unsubstituted cycloalkyl, (6) substituted cycloalkyl, (7) unsubstituted heteroaryl, (8) substituted heteroaryl, (9) heterocycloalkyl, and (10) substituted heterocycloalkyl; wherein said substituted alkyl, substituted cycloalkyl, and substituted heterocycloalkyl R^{11} groups are substituted with one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents independently selected from the group consisting of: (1) -OH, provided that when there is more than one –OH group then each –OH group is bound to a different carbon atom (i.e., only one –OH group can be bound to a carbon atom), (2) fluoro, and (3) alkyl; and wherein said substituted aryl and substituted heteroaryl R^{11} groups are substituted with one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents independently selected from the group consisting of: (1) -OH, provided that when there is more than one –OH group then each –OH group is bound to a different carbon atom (i.e., only one –OH group can be bound to a carbon atom), (2) halogen (e.g. Br, Cl or F), and (3) alkyl;

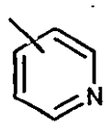
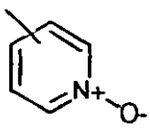
R^{11a} is selected from the group consisting of: (1) H, (2) OH, (3) alkyl, (4) substituted alkyl, (5) aryl, (6) substituted aryl, (7) unsubstituted cycloalkyl, (8) substituted cycloalkyl, (9) unsubstituted heteroaryl, (10) substituted heteroaryl, (11) heterocycloalkyl, (12) substituted heterocycloalkyl, and (13) -OR^{9a}; wherein said substituted alkyl, substituted cycloalkyl, and substituted heterocycloalkyl R^{11a} groups are substituted with one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents independently selected from the group consisting of: (1) -OH, provided that when there is more than one –OH group then each –OH group is bound to a different carbon atom (i.e., only one –OH group can be bound to a carbon atom), (2) –CN, (3) -CF_3, (4) fluoro, (5) alkyl, (6) cycloalkyl, (7) heterocycloalkyl, (8) arylalkyl, (9) heteroarylalkyl, (10) alkenyl and (11) heteroalkenyl; and wherein said substituted aryl and substituted heteroaryl R^{11a} groups have one or more (e.g. 1, 2 or 3) substituents independently selected from the group consisting of: (1) -OH, provided that when there is more than one –OH group then each –OH group is bound to a different carbon atom (i.e., only one –OH group can be bound to a carbon atom), (2) –CN, (3) -CF_3, (4) halogen (e.g Br, Cl or F), (5) alkyl, (6) cycloalkyl, (7) heterocycloalkyl, (8) arylalkyl, (9) heteroarylalkyl, (10) alkenyl, and (11) heteroalkenyl;

R^{12} is selected from the group consisting of: H, alkyl, piperidine Ring V, cycloalkyl, and –alkyl-(piperidine Ring V), wherein piperidine Ring V is

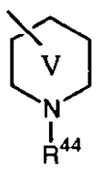


wherein R^{44} is defined below;

R^{21}, R^{22} and R^{46} are independently selected from the group consisting of: (1)-H, (2) alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, butyl or t-butyl), (3) unsubstituted aryl, (e.g. phenyl), (4) substituted aryl substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: alkyl, halogen, CF_3 and OH, (5) unsubstituted cycloalkyl, (e.g. cyclohexyl), (6) substituted cycloalkyl substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: alkyl, halogen, CF_3 and OH, (7) heteroaryl of the formula

 and  ,

(8) heterocycloalkyl of the formula:



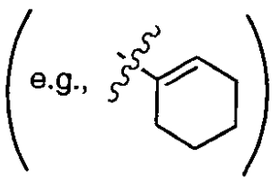
(i.e., piperidine Ring V) wherein R^{44} is selected from the group consisting of: (a) -H, (b) alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, butyl or t-butyl), (c) alkylcarbonyl (e.g., $CH_3C(O)$-), (d) alkyloxycarbonyl (e.g., -C(O)O-t-C_4H_9, -C(O)OC_2H_5 and –C(O)OCH_3), (e) haloalkyl (e.g., trifluoromethyl), and (f) –C(O)NH(R^{51}),

(9) -NH_2 provided that only one of R^{21}, R^{22}, and R^{46} group can be–NH_2 and provided that when one of R^{21}, R^{22}, and R^{46} is –NH_2 then the remaining groups are not –OH,

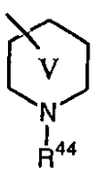
(10) -OH provided that only one of R^{21}, R^{22}, and R^{46} group can be –OH and provided that when one of R^{21}, R^{22}, and R^{46} is –OH then the remaining groups are not –NH_2,

and (11) alkyl substituted with one or more substituents (e.g., 1-3, or 1-2, and preferably 1) selected from the group consisting of: -OH and –NH_2 and provided that there is only one –OH or one –NH_2 group on a substituted carbon, or

R^{21} and R^{22} taken together with the carbon to which they are bound form a cyclic ring selected from the group consisting of: (1) unsubstituted cycloalkyl (e.g., cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, and cyclohexyl), (2) cycloalkyl substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: alkyl, halogen, CF_3 and OH, (3) unsubstituted cycloalkenyl

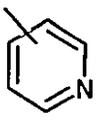


(4) cycloalkenyl substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: alkyl, halogen, CF_3 and OH, (5) heterocycloalkyl, e.g., a piperidyl ring of the formula:

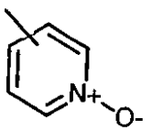


wherein R^{44} is selected from the group consisting of: (a) -H, (b) alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, butyl or t-butyl), (c) alkylcarbonyl (e.g., $CH_3C(O)$-), (d) alkyloxy carbonyl (e.g., $-C(O)O\text{-}t\text{-}C_4H_9$, $-C(O)OC_2H_5$, and $-C(O)OCH_3$), (e) haloalkyl (e.g., trifluoromethyl), and (f) $-C(O)NH(R^{51})$,

(6) unsubstituted aryl (e.g., phenyl), (7) aryl substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: alkyl (e.g., methyl), halogen (e.g., Cl, Br and F), -CN, $-CF_3$, OH and alkoxy (e.g., methoxy), and (8) heteroaryl selected from the group consisting of:



and



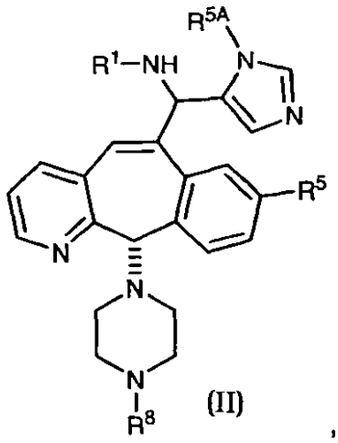
; and

R^{51} is selected from the group consisting of: H and alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, butyl and t-butyl).

For the compounds of formula I, R^2, R^3, R^4, and R^5 are preferably independently selected to form an unsubstituted (i.e., R^2 to R^5 are H), or a monohalo, dihalo, or trihalo substituted ring system, wherein halo is selected from the group

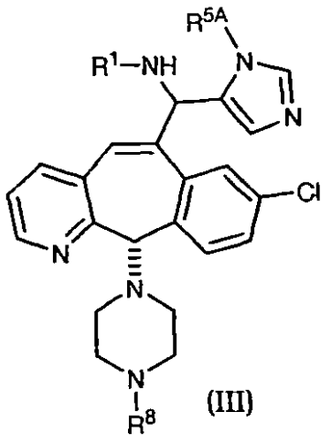
consisting of: Br, Cl and F. Examples of such halo substitutions are: 8-halo (e.g., 8-Cl), 3,8-dihalo (e.g., 3-Br-8-Cl), 3,7,8-trihalo (e.g., 3-Br-7-Br-8-Cl) and 3,8,10-trihalo (e.g., 3-Br-8-Cl-10-Br). A mono halo substituted ring system is preferred, with 8-halo being more preferred, and 8-Cl being most preferred.

Thus, the compound of formula I is preferably a compound of formula II:



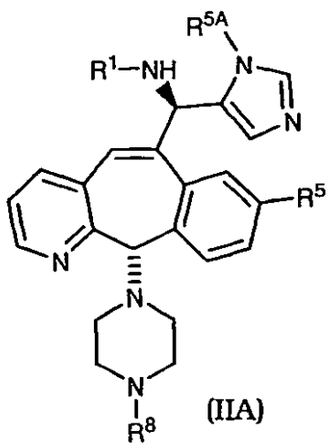
(II)

and most preferably a compound of formula III:



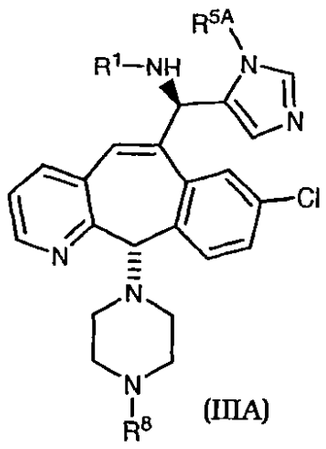
(III)

The compound of formula I is more preferably a compound of formula IIA



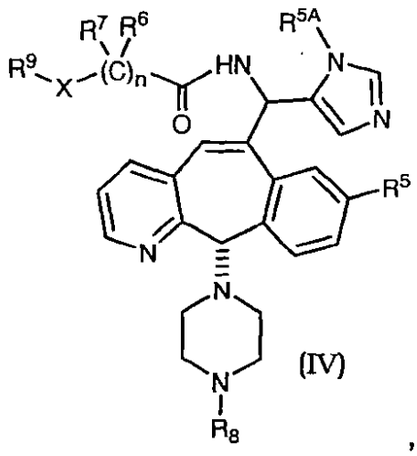
(IIA)

and even more preferably a compound of formula IIIA



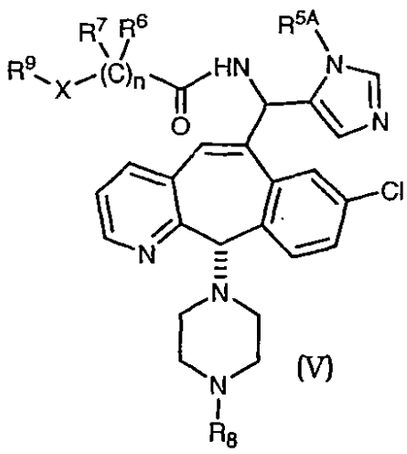
(IIIA)

Compounds of formula I include compounds of formula IV:



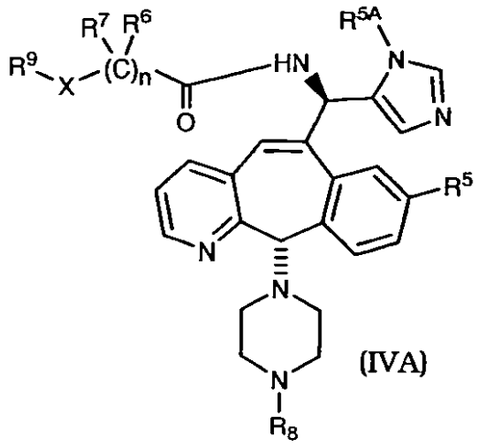
(IV)

and preferably a compound of formula V:



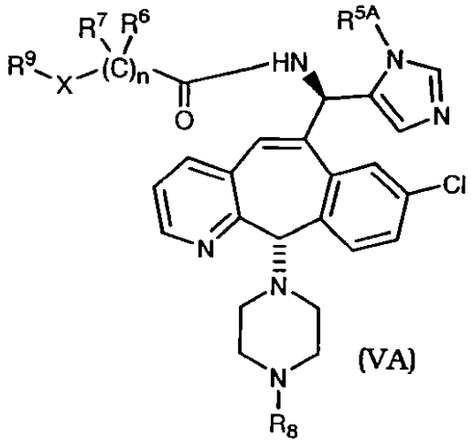
(V)

Compounds of formula I include compounds of formula IVA



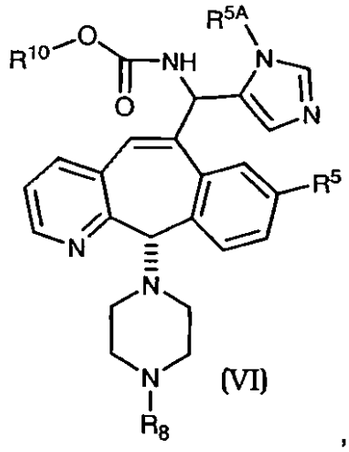
(IVA)

and preferably compounds of formula VA:



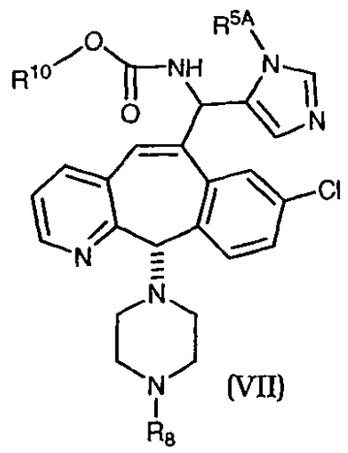
(VA)

Compounds of formula I also include compounds of formula VI:



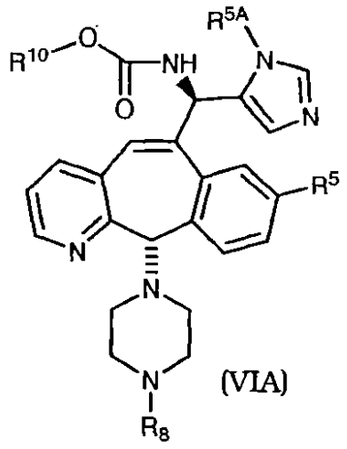
(VI)

and preferably compounds of formula VII:



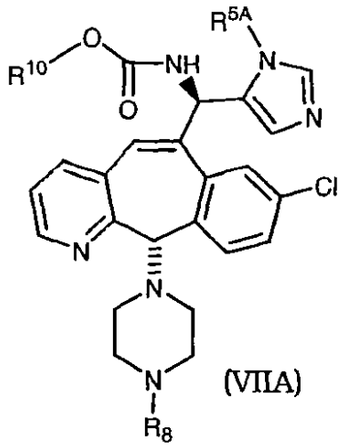
(VII)

Compounds of formula I also include compounds of formula VIA:



(VIA)

and preferably compounds of formula VIIA:



(VIIA)

For compounds of formula I, examples of R^{5A} include, but are not limited to: H, methyl, ethyl, isopropyl and cyclopropyl.

For compounds of formula I, R^{5A} is preferably C_1 to C_6 alkyl, with methyl being most preferred.

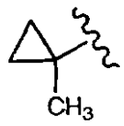
For compounds of formula I, X is preferably O.

For compounds of formula I, n is preferably 1.

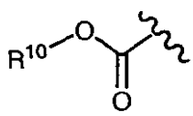
For compounds of formula I, R^6 and R^7 are preferably independently selected from the group consisting of H, methyl and the cyclopropyl ring formed when R^6 and R^7 are taken together with the carbon atom to which they are bonded to. More preferably R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of H and methyl. Most preferably R^6 and R^7 are H.

For compounds of formula I, R^9 is preferably C_1 to C_6 alkyl, and more preferably methyl.

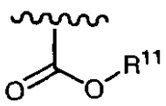
For compounds of formula I, R^{10} is preferably selected from the group consisting of: cycloalkyl and cycloalkyl substituted with a C_1 to C_6 alkyl group, more preferably selected from the group consisting of cycloalkyl and cycloalkyl substituted with methyl, most preferably selected from the group consisting of: cyclopropyl and cyclopropyl substituted with a methyl group, and even more preferably R^{10} is:



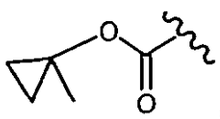
For compounds of formula I, when R^1 is



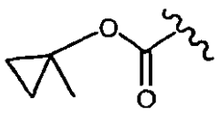
then R^8 is preferably



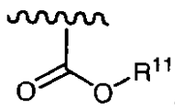
wherein the R^{11} substituent is the same as the R^{10} substituent. For example, when R^1 is:



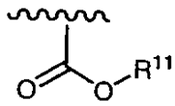
then R^8 is preferably



For compounds of formula I, R^8 is preferably



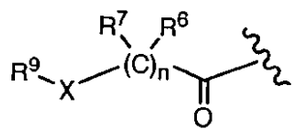
For compounds of formula I, R^8 is more preferably



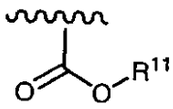
wherein R^{11} is selected from the group consisting of: alkyl, unsubstituted cycloalkyl and substituted cycloalkyl. Most preferably, R^{11} is selected from the group consisting of: alky and substituted cycloalkyl. Even more preferably, R^{11} is selected from the group consisting of: isopropyl, and cyclopropyl substituted with methyl, i.e., the group



For compounds of formula I, wherein R^1 is

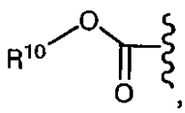


X is O, n is 1, R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of H, methyl and the cyclopropyl ring formed when R^6 and R^7 are taken together with the carbon atom to which they are bonded to (wherein preferably R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of H and methyl, and more preferably R^6 and R^7 are H), and R^9 is C_1 to C_6 alkyl (preferably methyl), R^8 is preferably

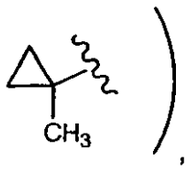


wherein R^{11} is preferably alkyl (more preferably isopropyl).

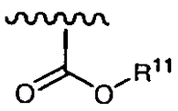
For compounds of formula I, wherein R^1 is



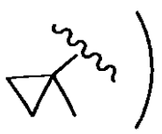
R^{10} is selected from the group consisting of: cycloalkyl and cycloalkyl substituted with a C_1 to C_6 alkyl group (preferably R^{10} selected from the group consisting of cycloalkyl and cycloalkyl substituted with methyl, and more preferably selected from the group consisting of: cyclopropyl and cyclopropyl substituted with a methyl group, and most preferably R^{10} is:



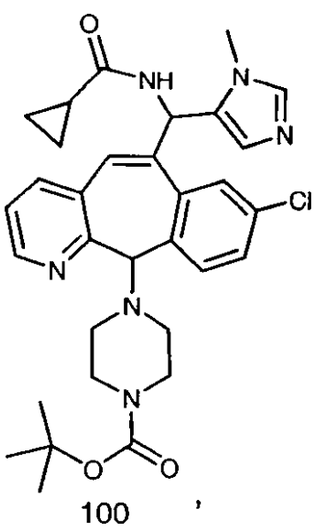
R^8 is preferably



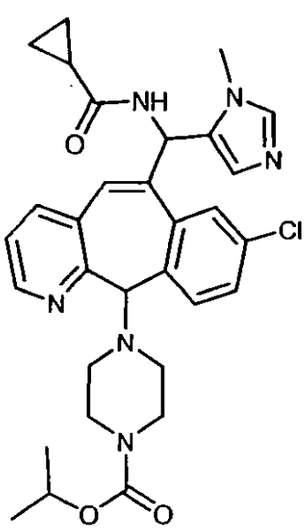
wherein R^{11} is selected from the group consisting of: unsubstituted cycloalkyl and substituted cycloalkyl (preferably, R^{11} is substituted cycloalkyl, and more preferably, R^{11} is cyclopropyl substituted with methyl, i.e., the group



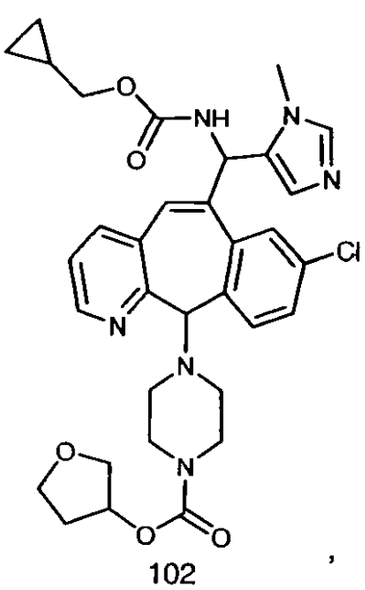
The compounds of formulas 100 to 174 are:



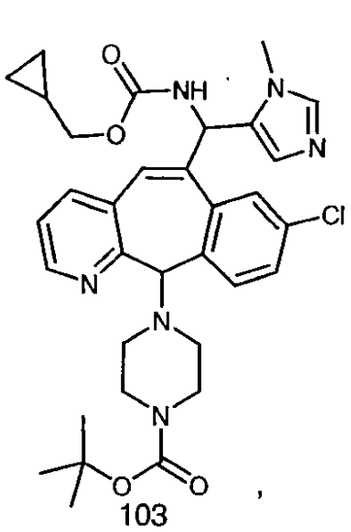
100



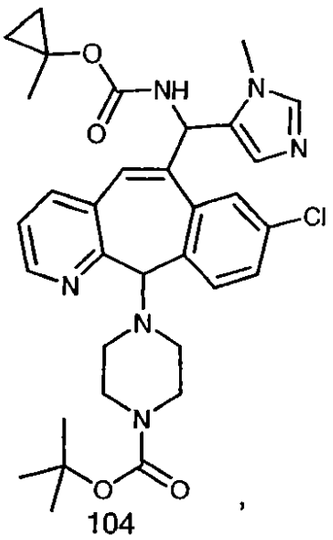
101



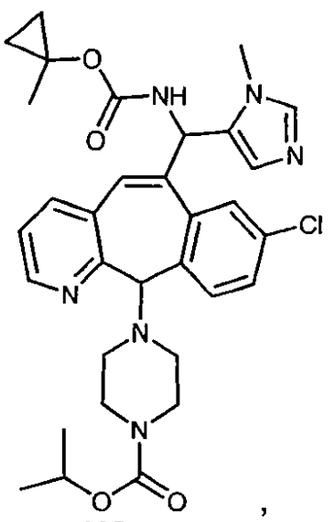
102



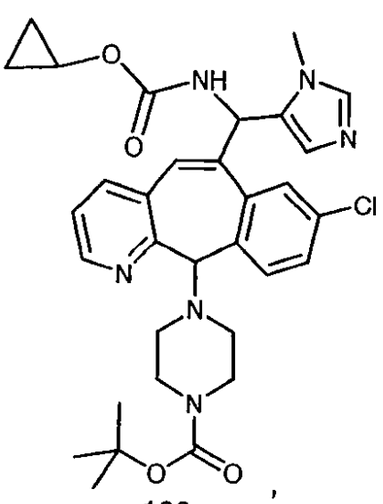
103



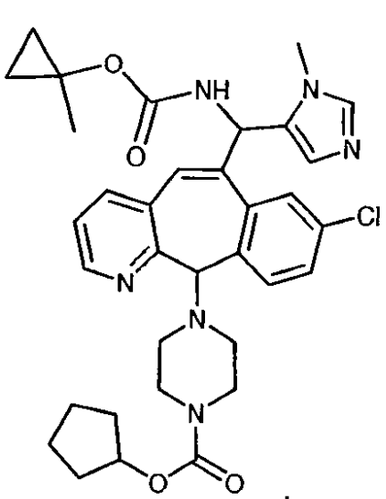
104



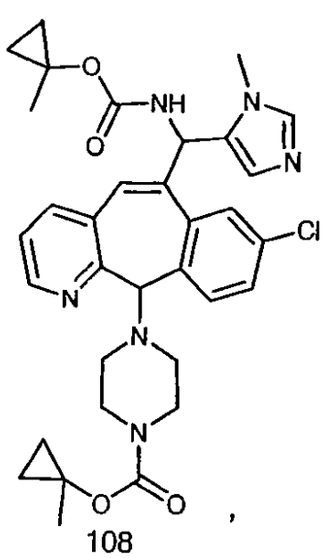
105



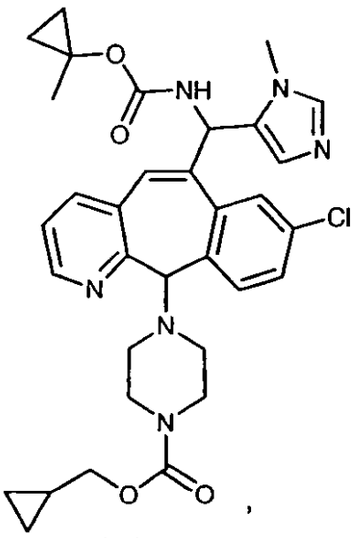
106



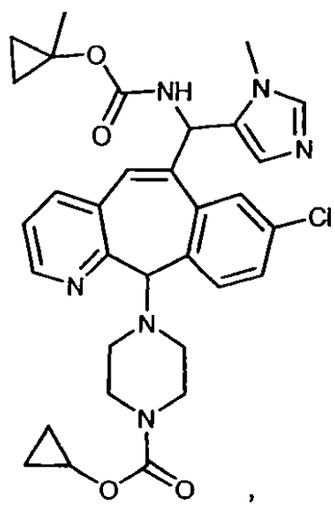
107



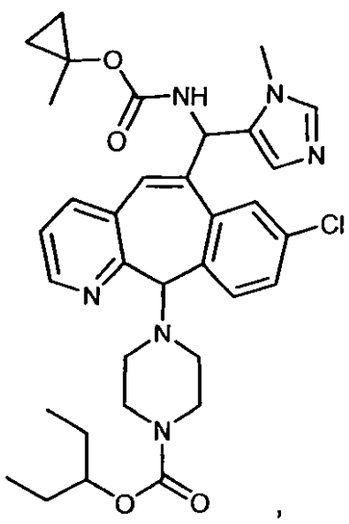
108



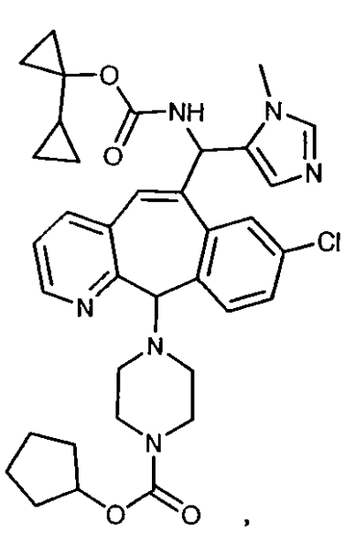
109



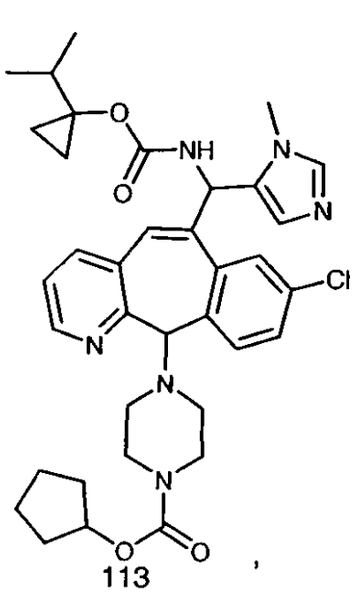
110



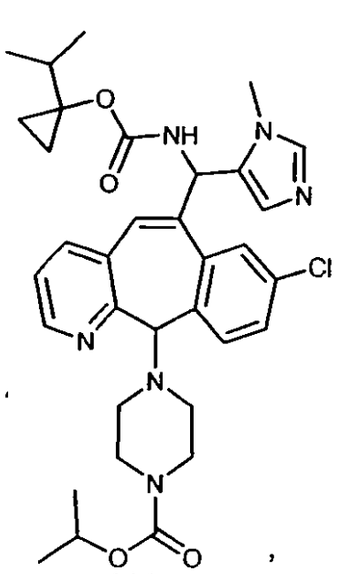
111



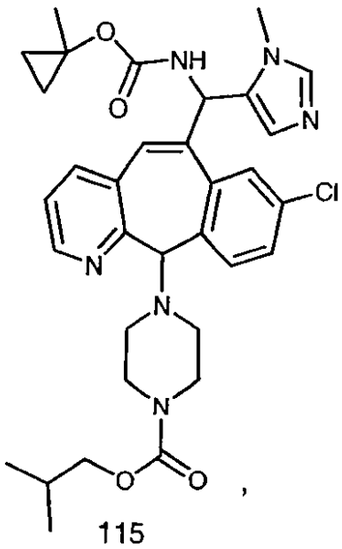
112



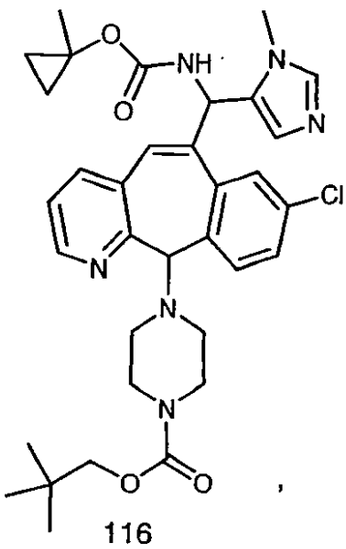
113



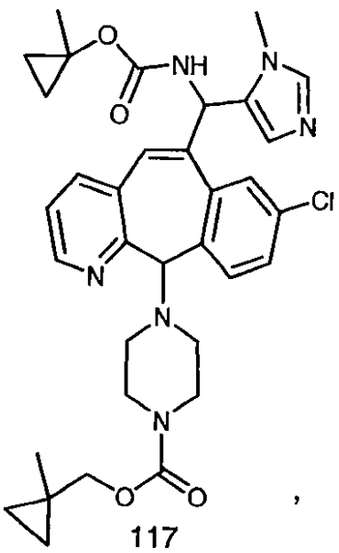
114



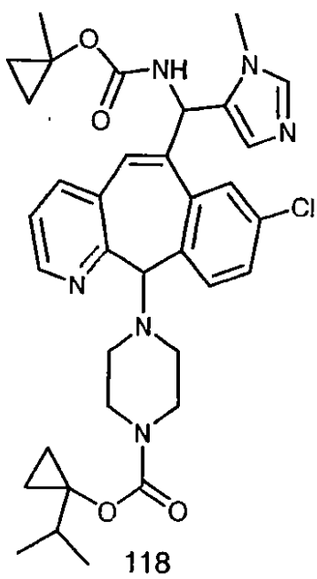
115 ,



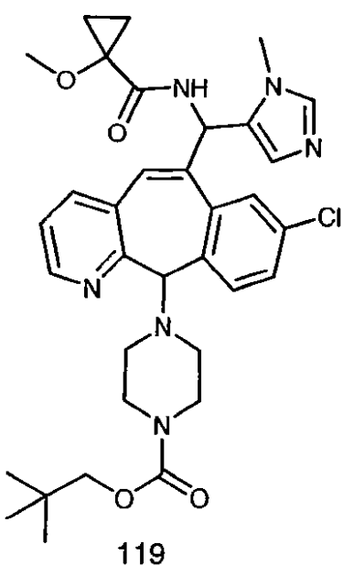
116 ,



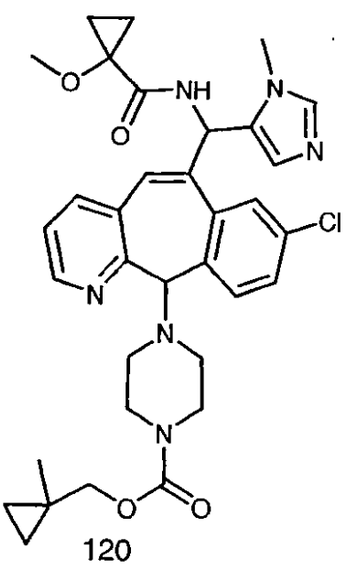
117 ,



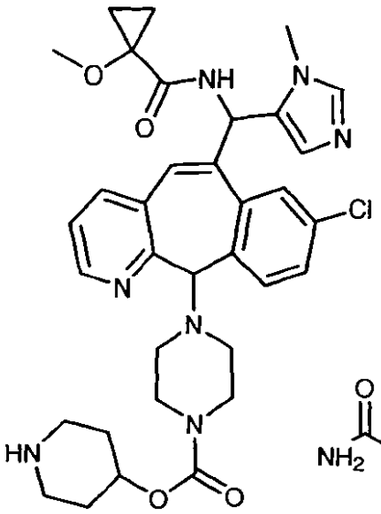
118



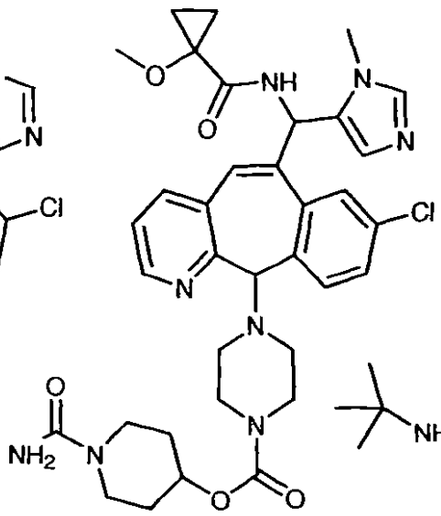
119



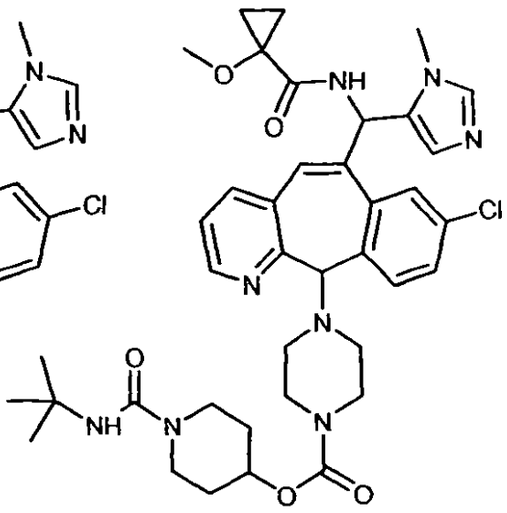
120



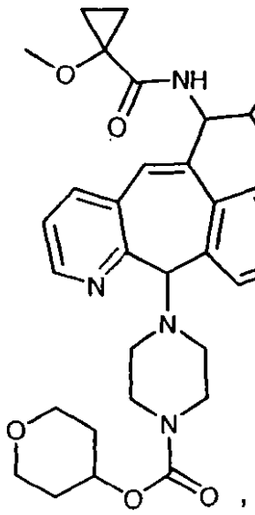
121



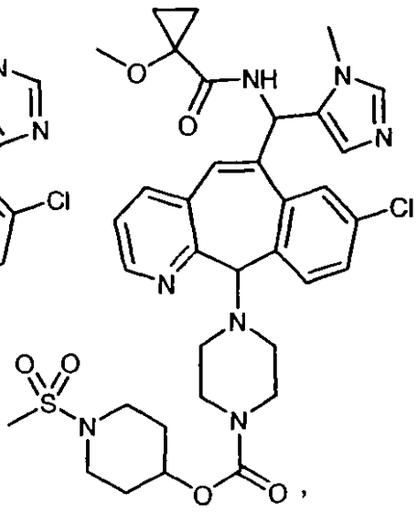
122



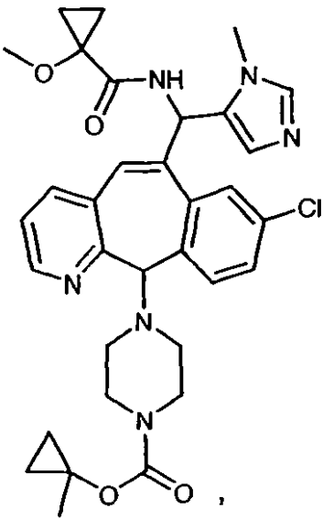
123



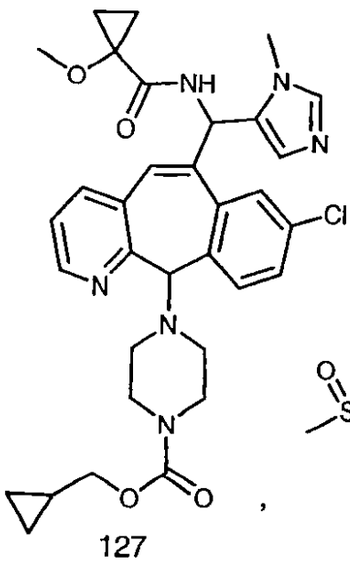
124 ,



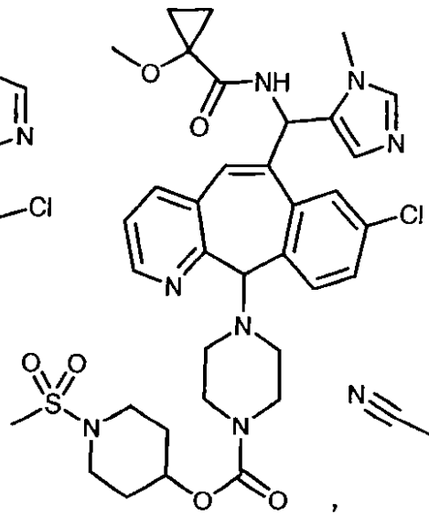
125 ,



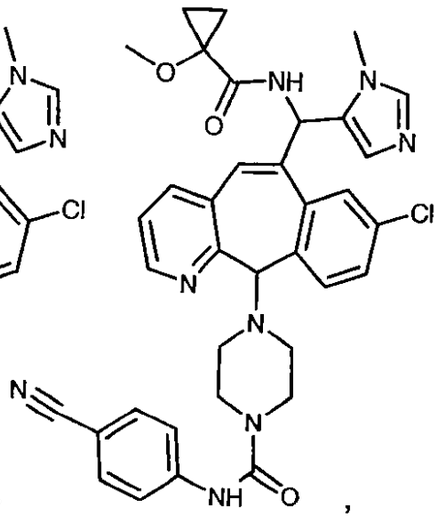
126 ,



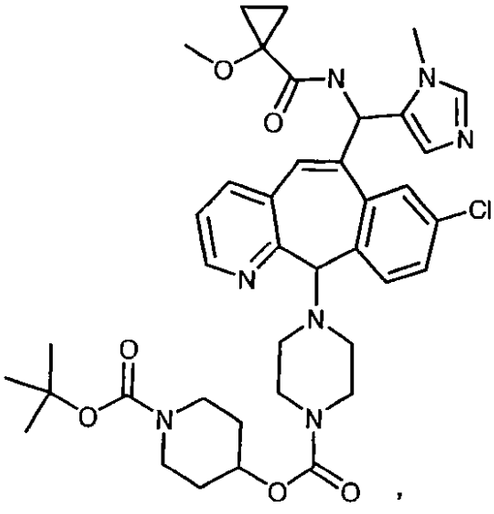
127



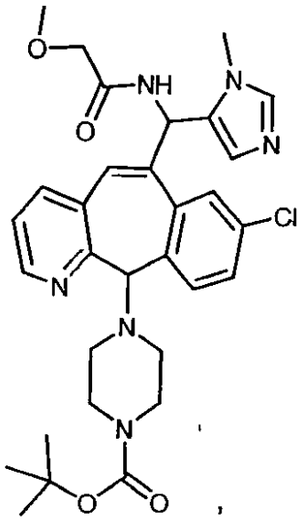
128



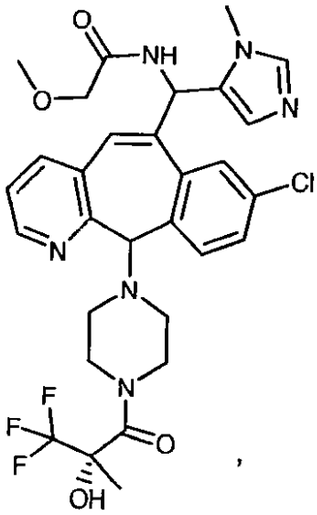
129



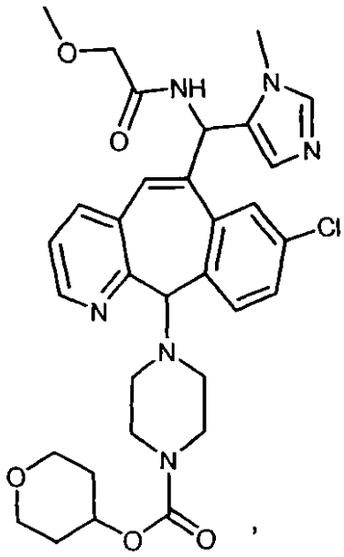
130



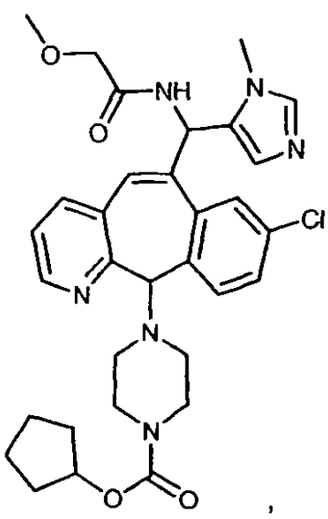
131



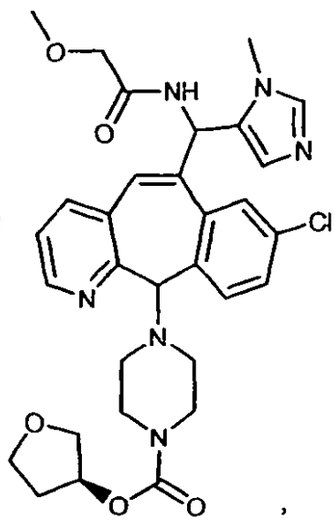
132



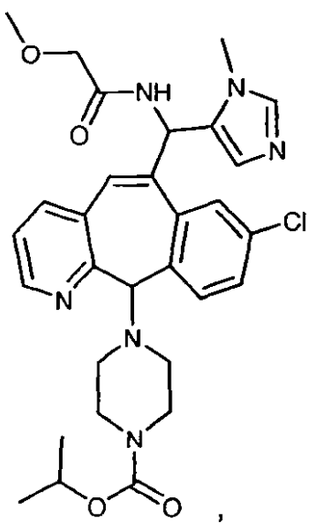
133 ,



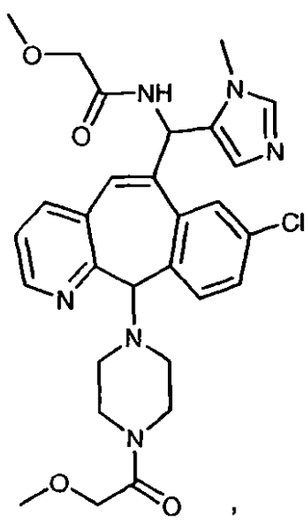
134 ,



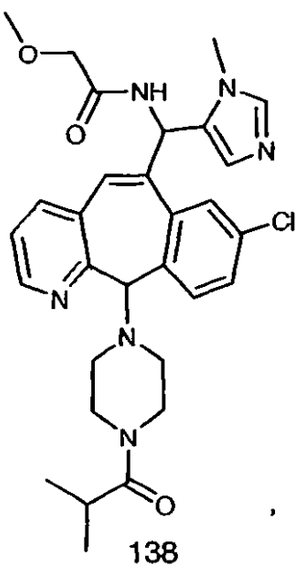
135 ,



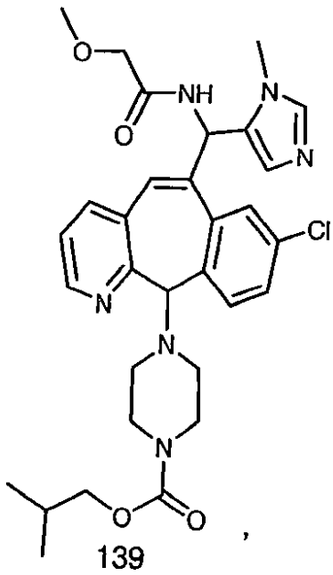
136 ,



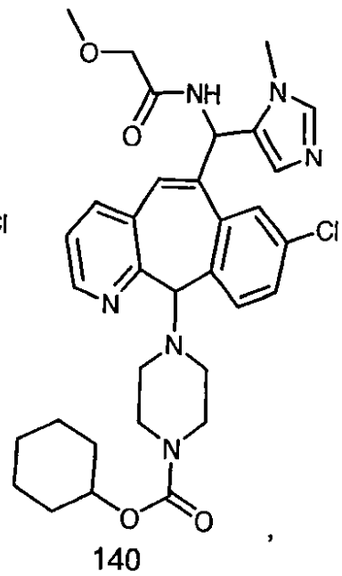
137 ,



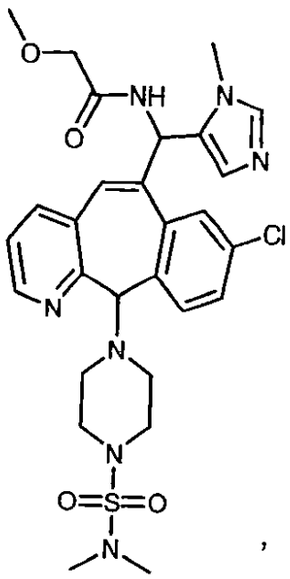
138 ,



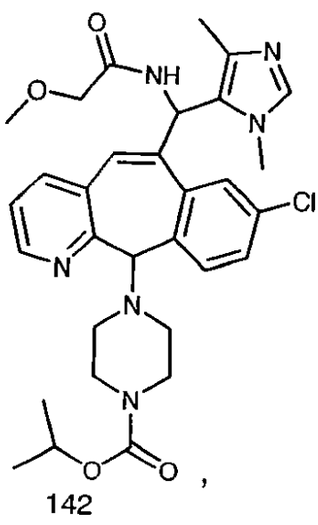
139



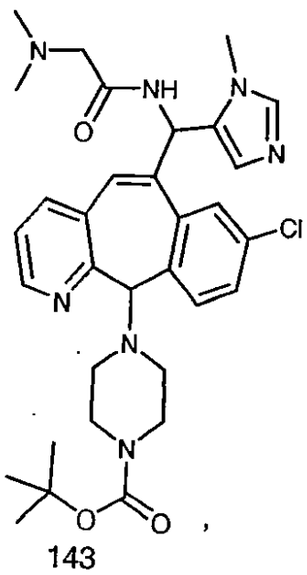
140



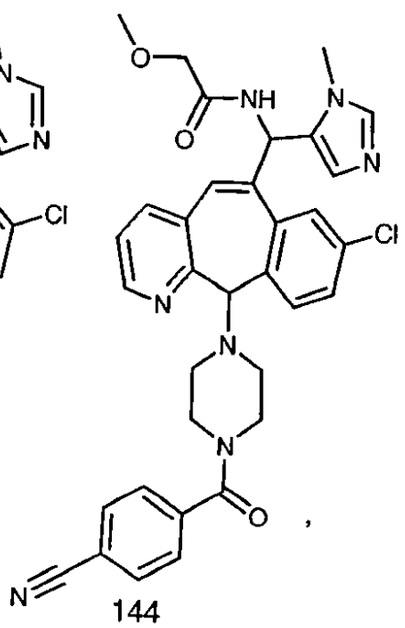
141



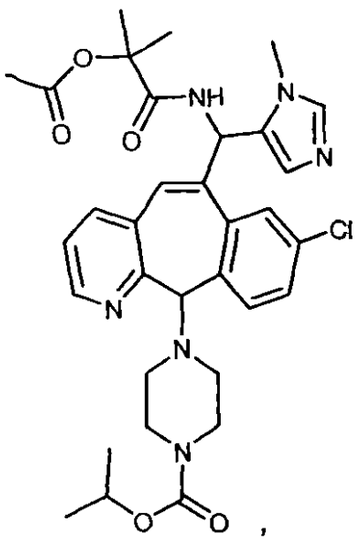
142



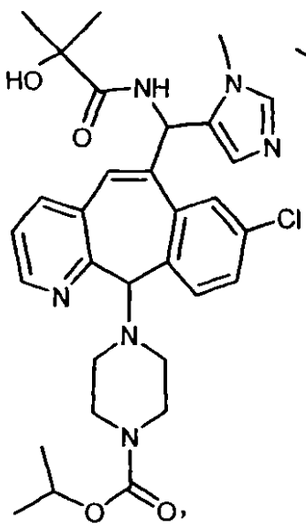
143



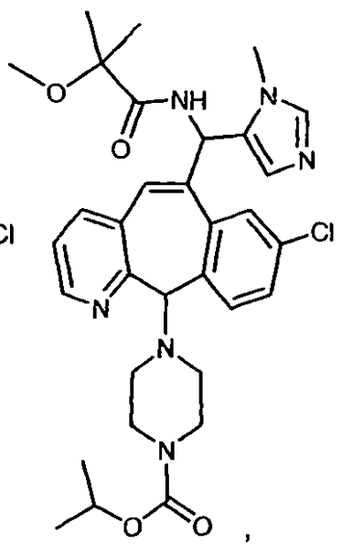
144



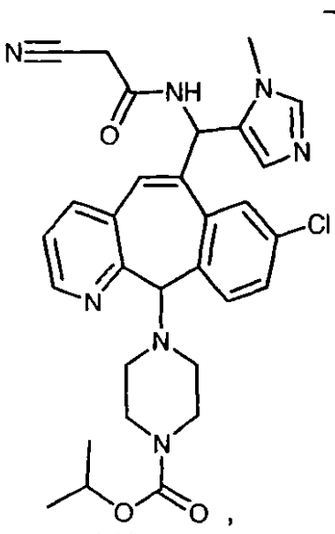
145



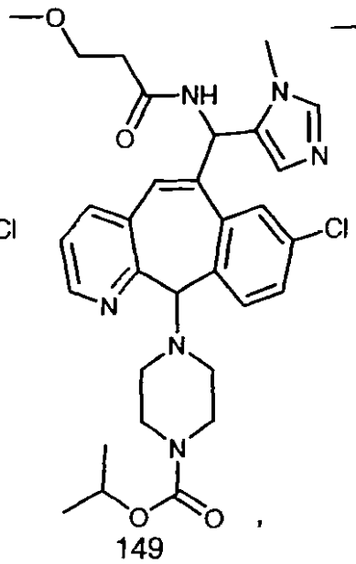
146



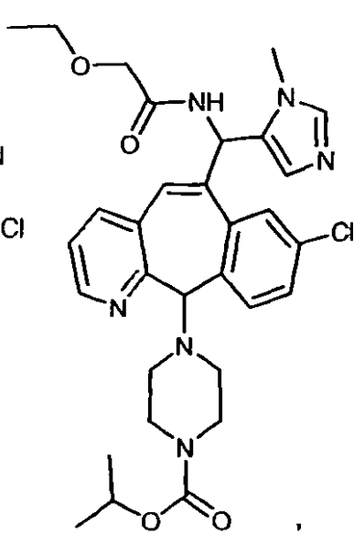
147



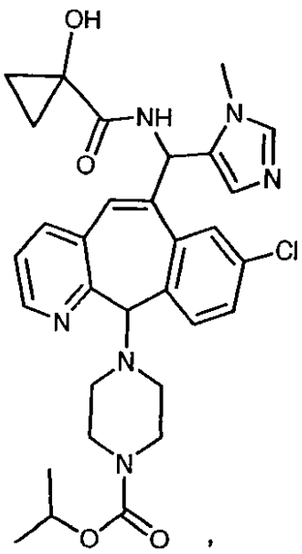
148



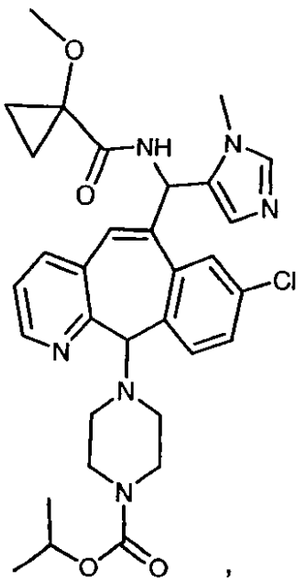
149



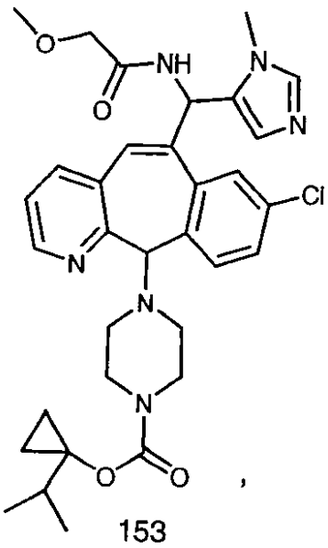
150



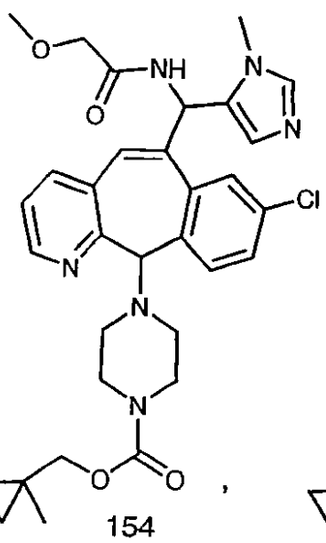
151



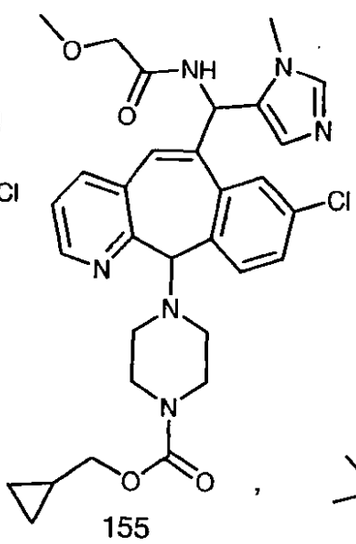
152



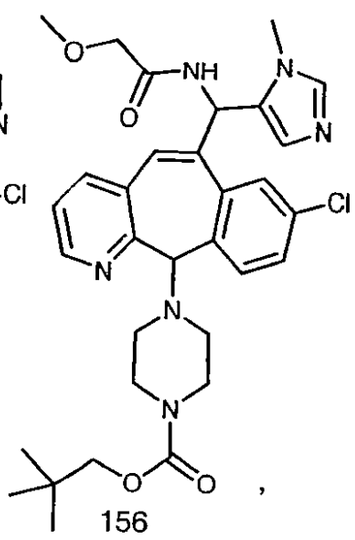
153



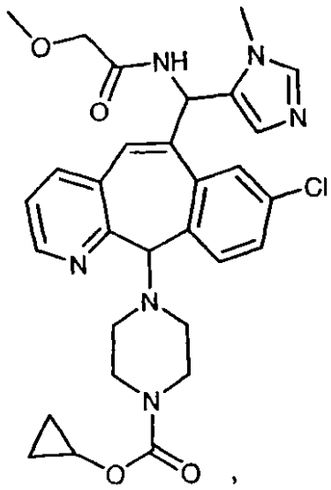
154



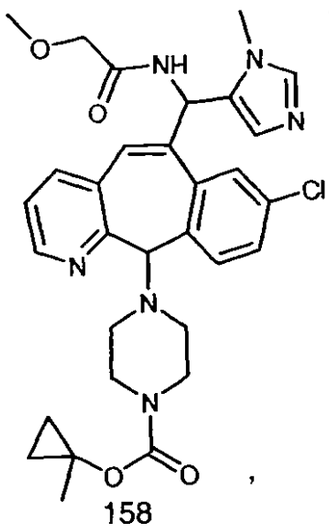
155



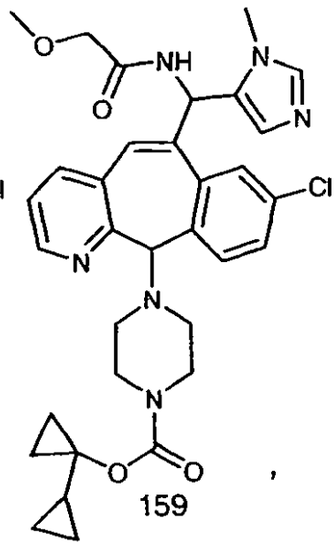
156



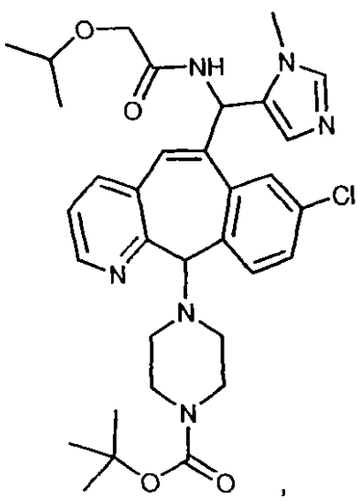
157



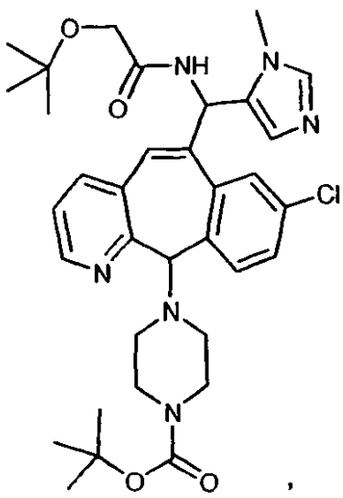
158



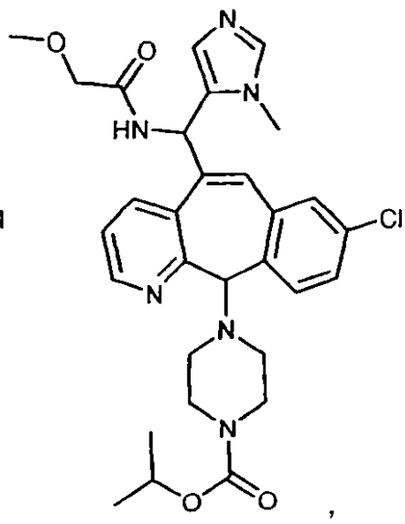
159



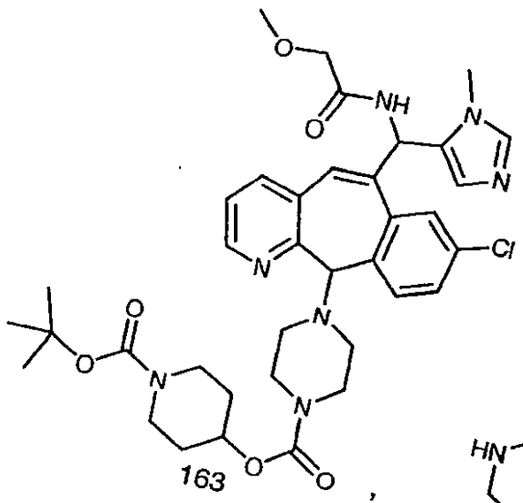
160



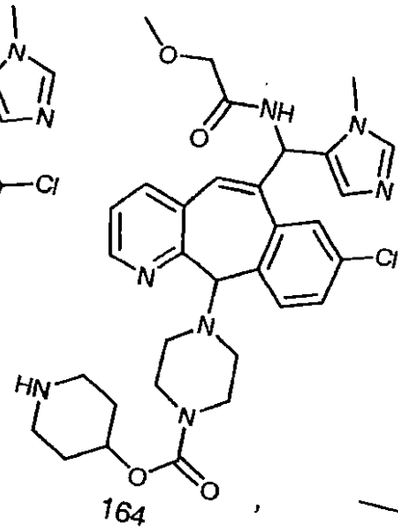
161



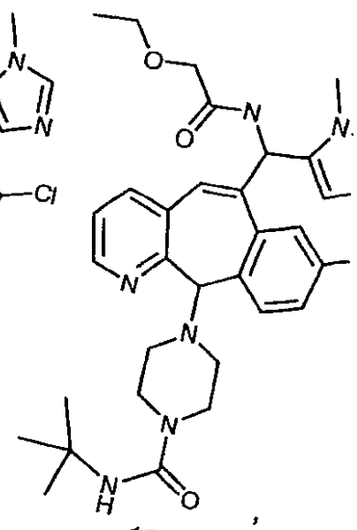
162



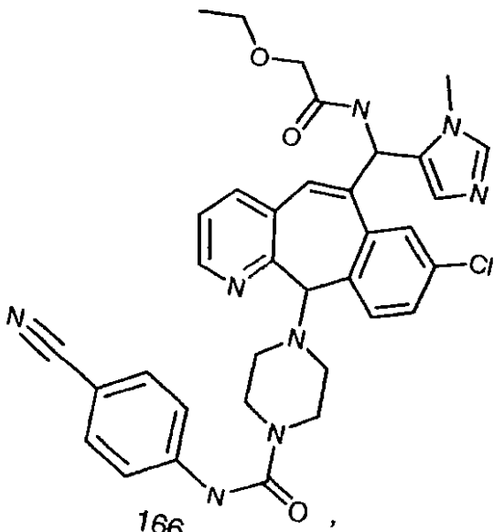
163



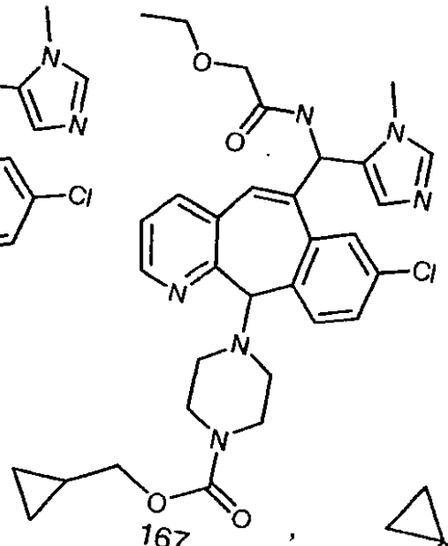
164



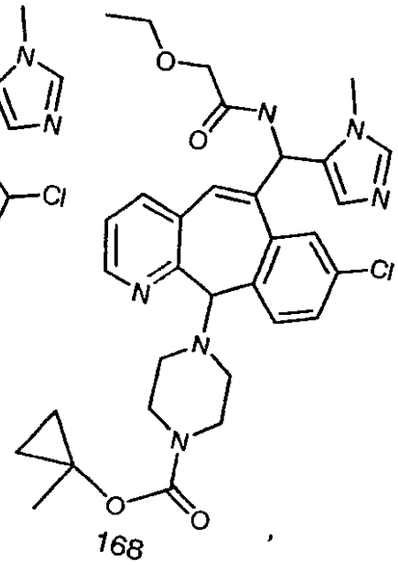
165



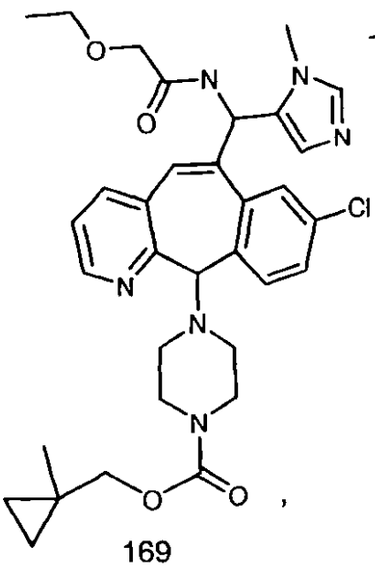
166



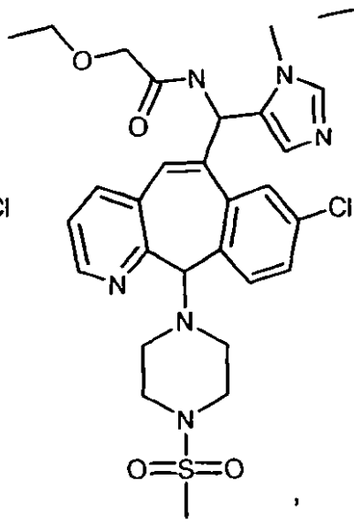
167



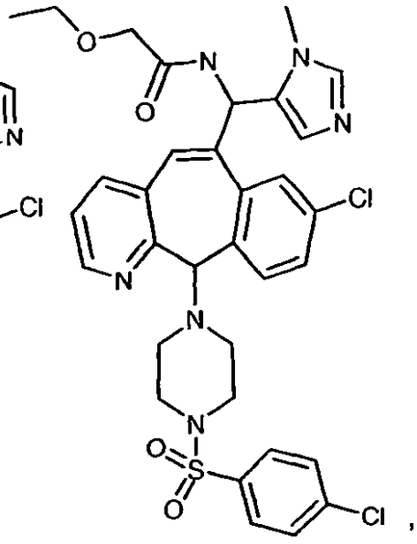
168



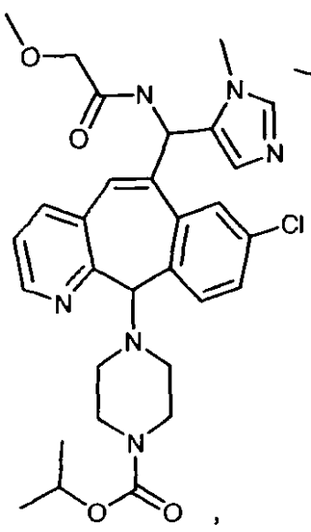
169 ,



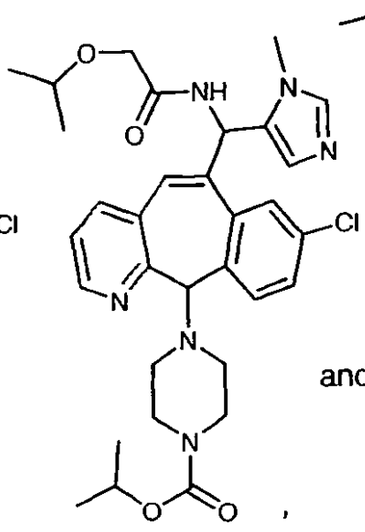
170 ,



171 ,

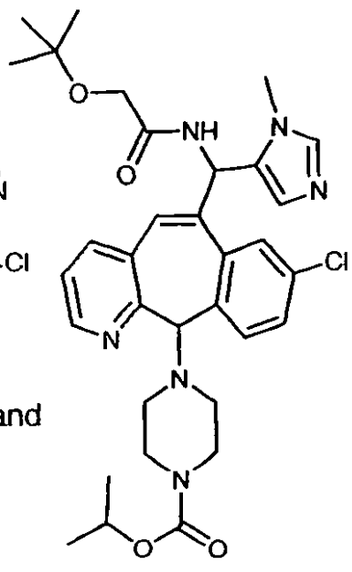


172 ,



173 ,

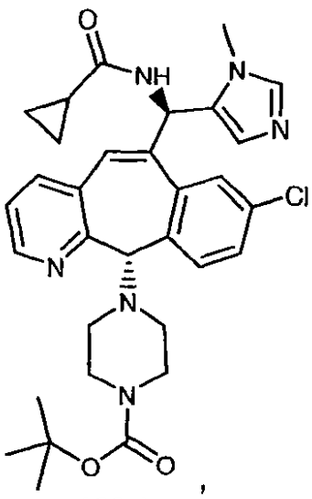
and



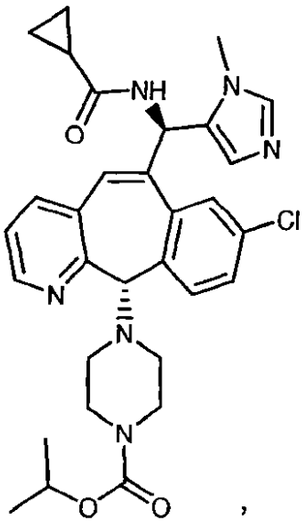
174 .

5

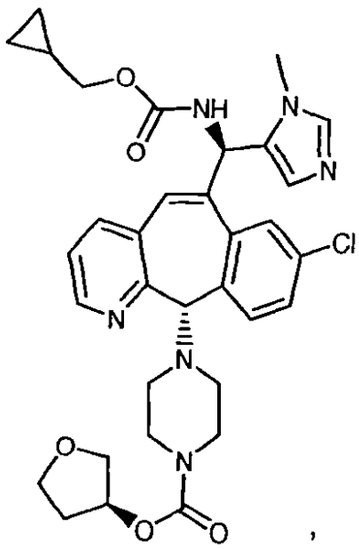
Representative compounds of compounds 100 to 174 include, but are not limited to:



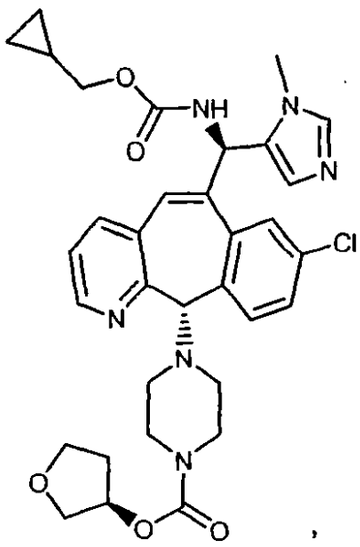
100.1 ,



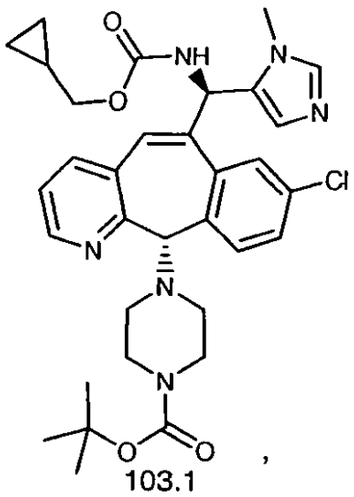
101.1 ,



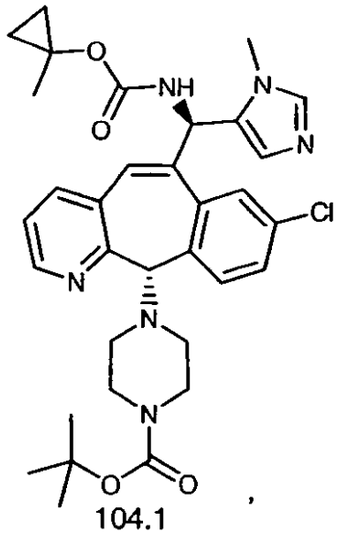
102.1 ,



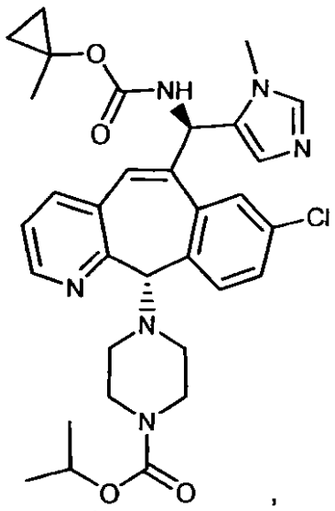
102.2 ,



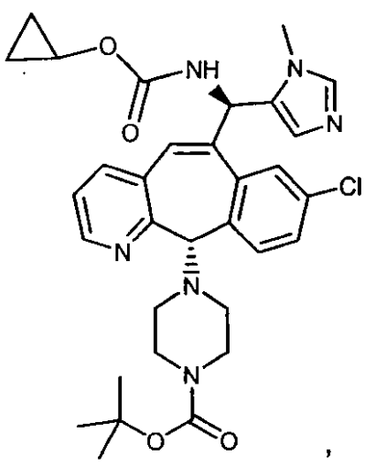
103.1 ,



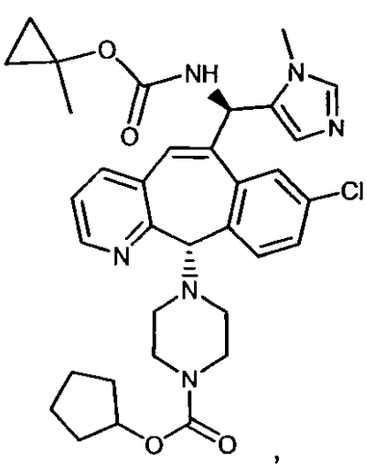
104.1 ,



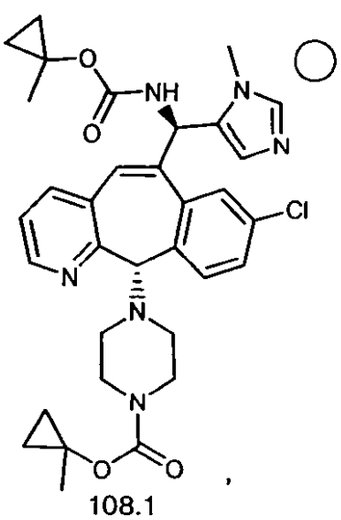
105.1 ,



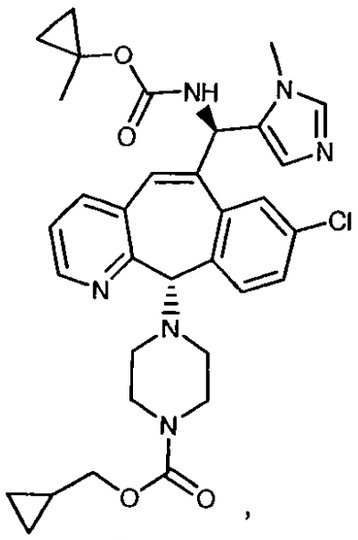
106.1 ,



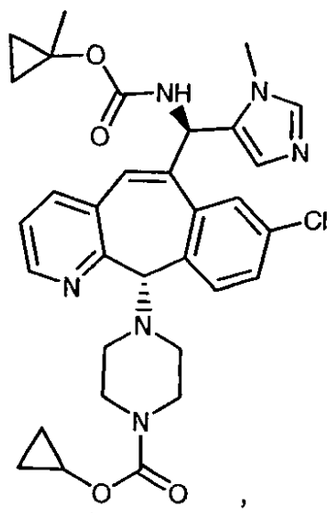
107.1 ,



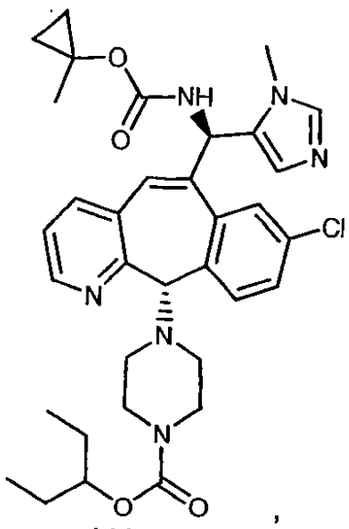
108.1 ,



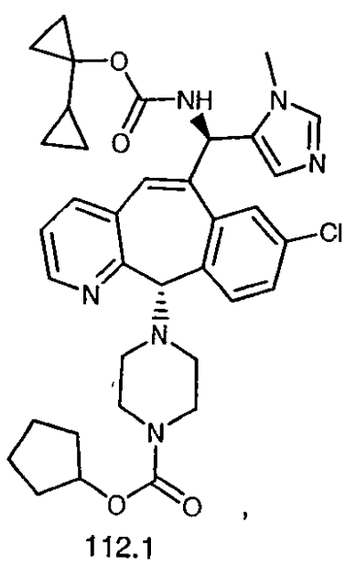
109.1



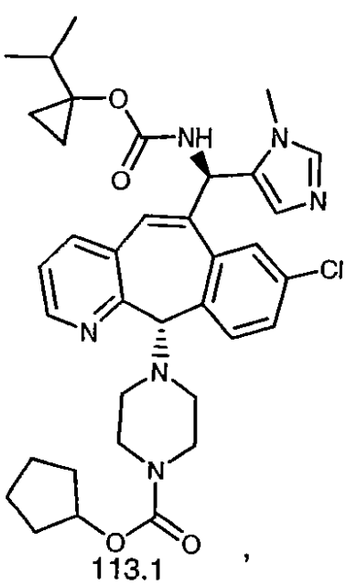
110.1



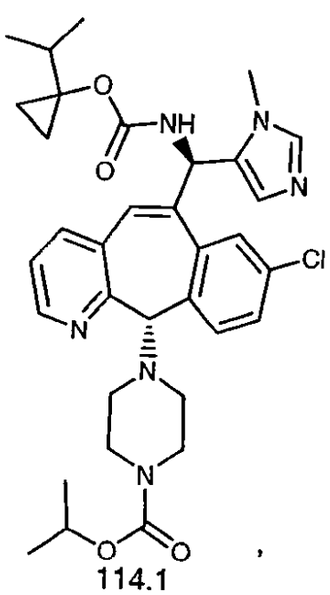
111.1



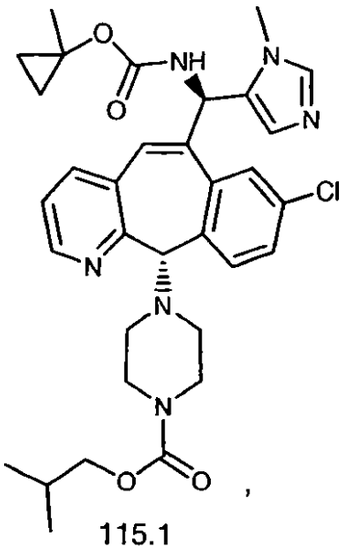
112.1



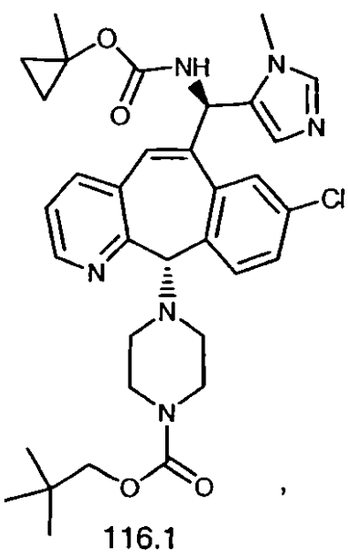
113.1



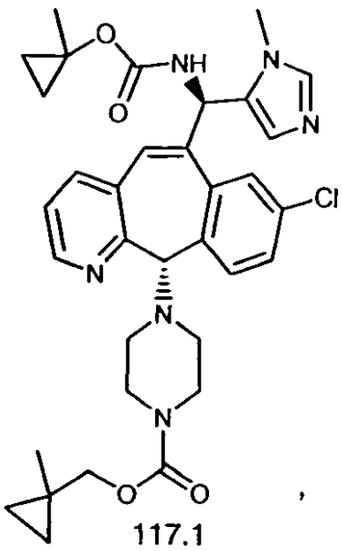
114.1



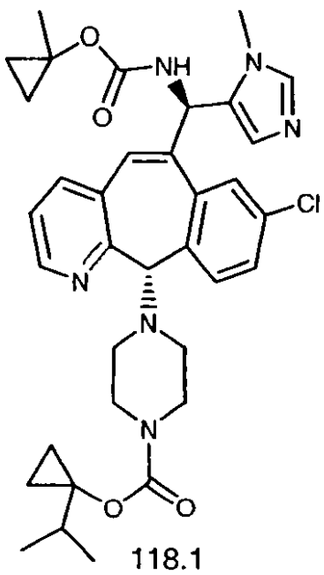
115.1 ,



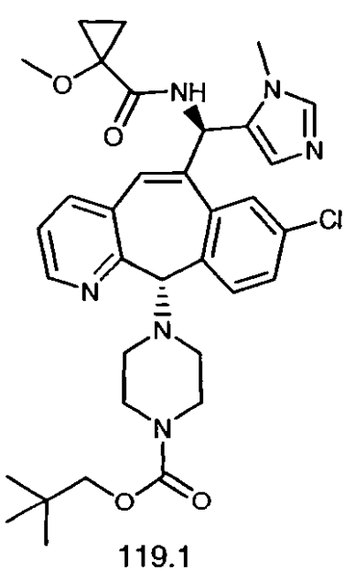
116.1 ,



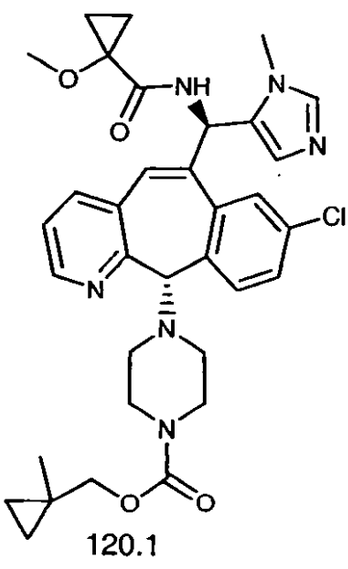
117.1 ,



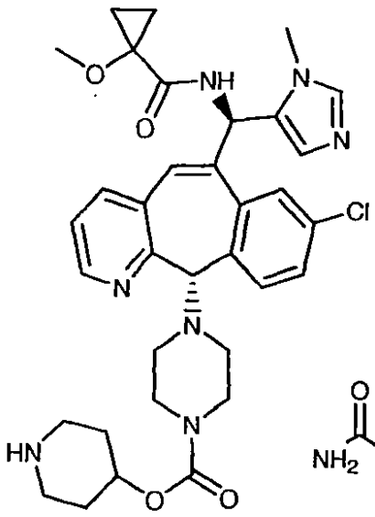
118.1



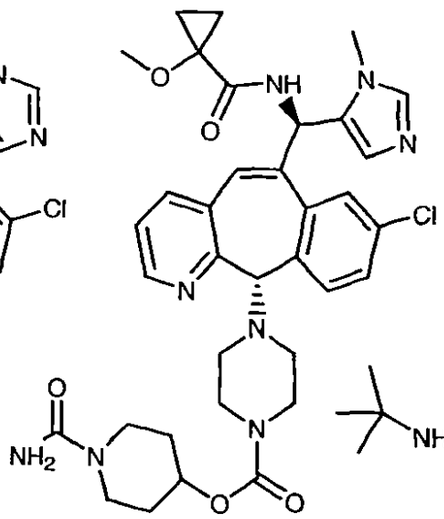
119.1



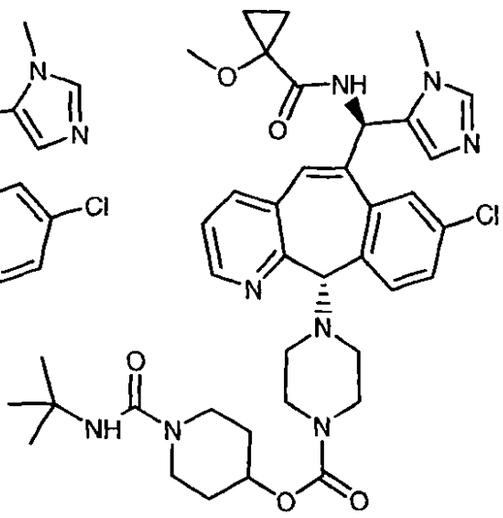
120.1



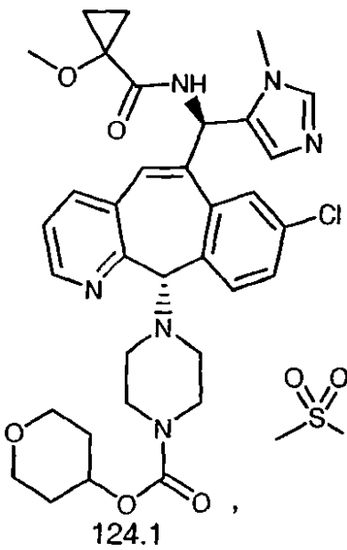
121.1



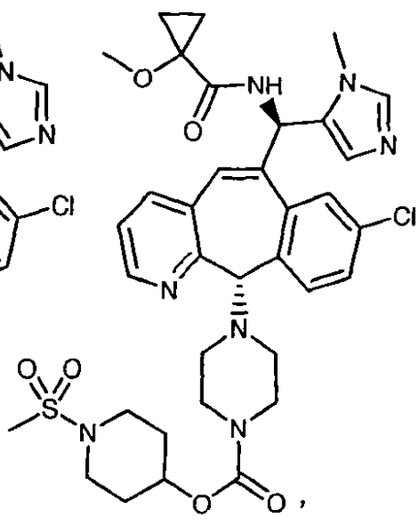
122.1



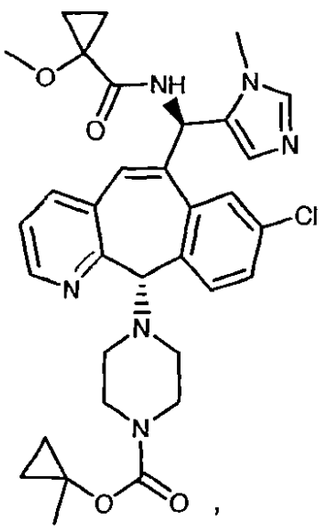
123.1



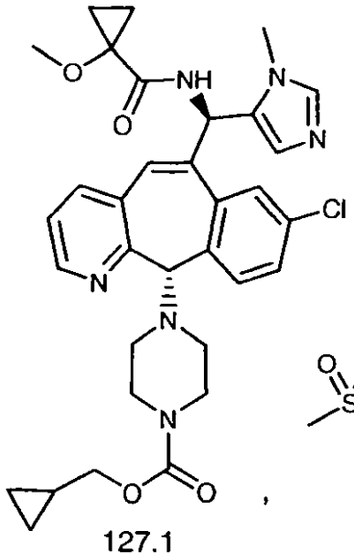
124.1 ,



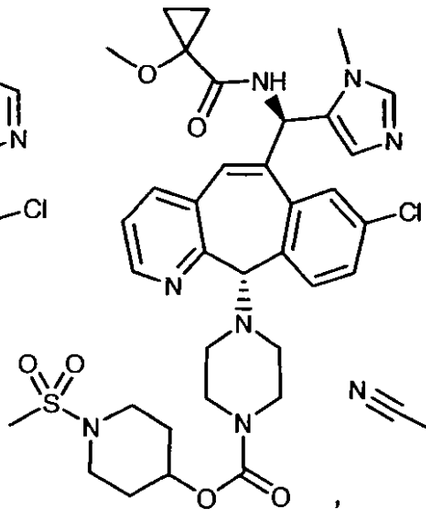
125.1 ,



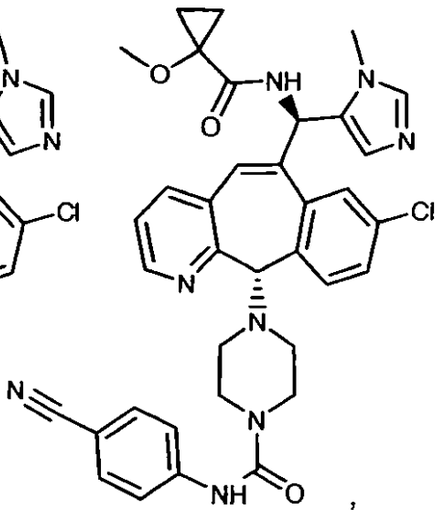
126.1 ,



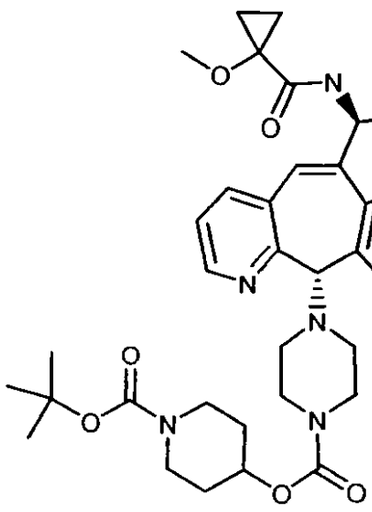
127.1 ,



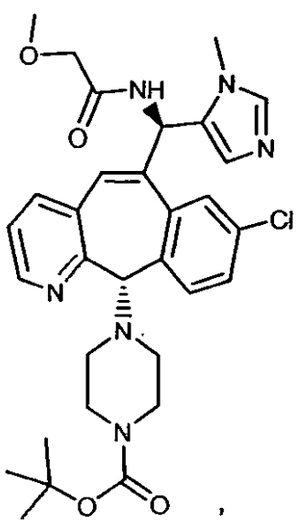
128.1 ,



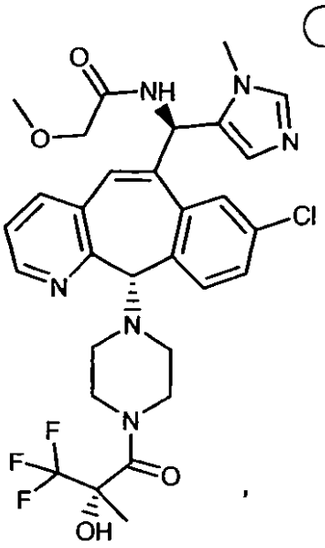
129.1 ,



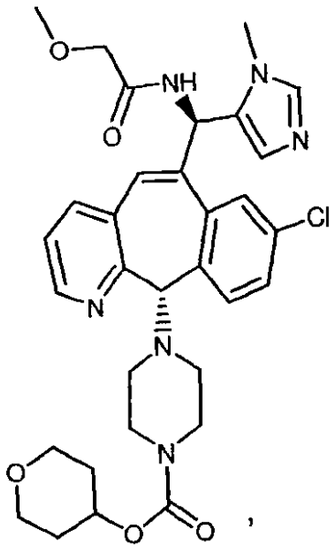
130.1 ,



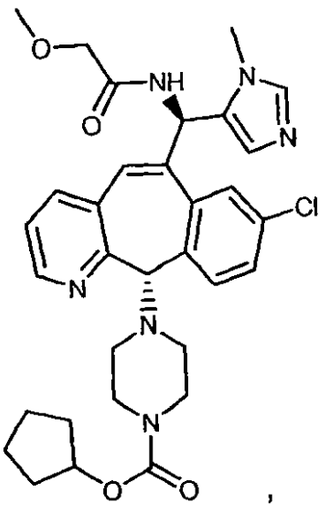
131.1 ,



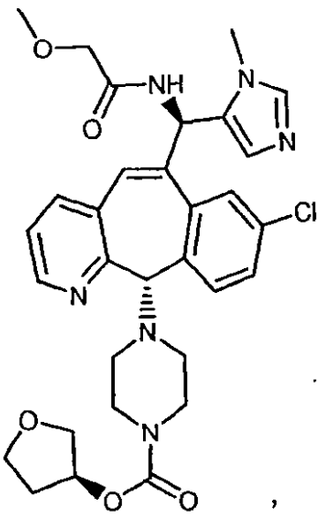
132.1



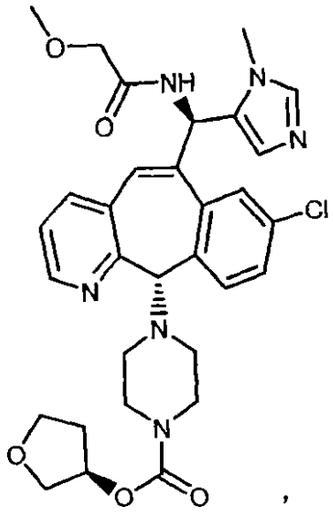
133.1



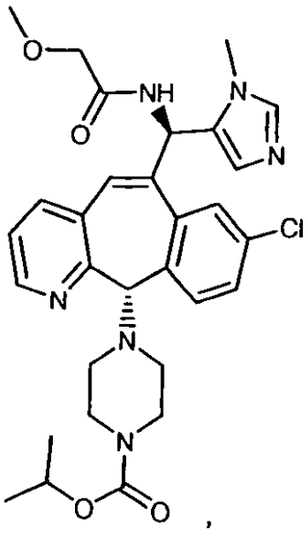
134.1



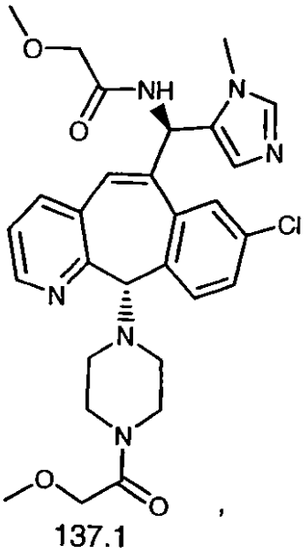
135.1



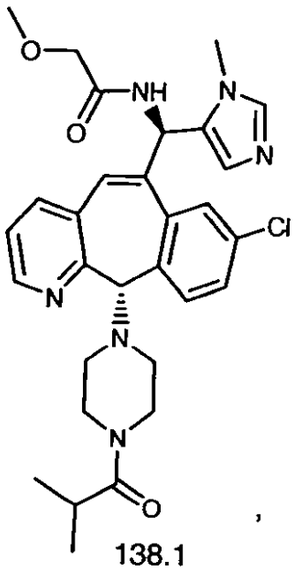
135.2



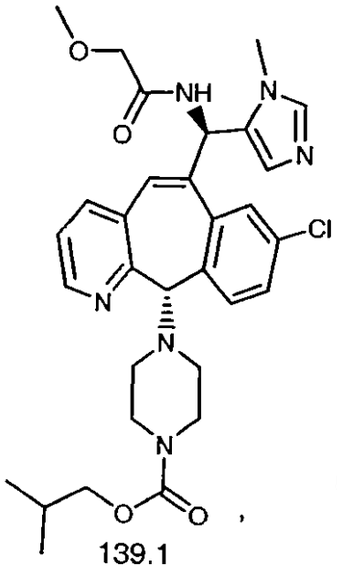
136.1 ,



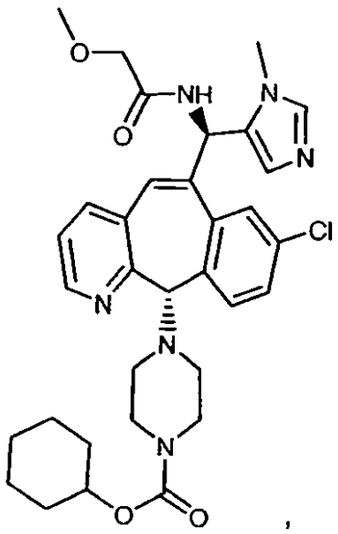
137.1 ,



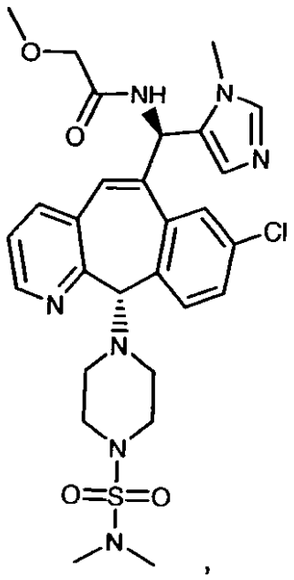
138.1 ,



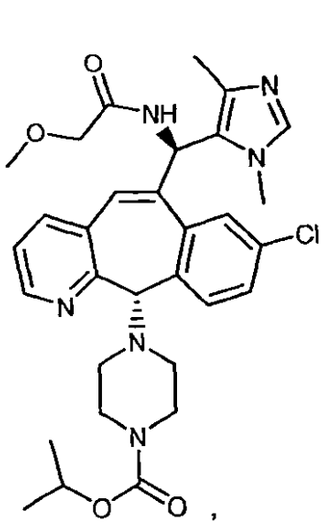
139.1 ,



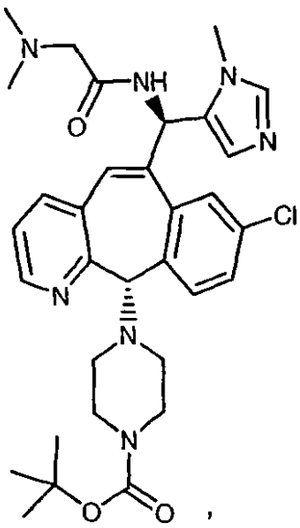
140.1 ,



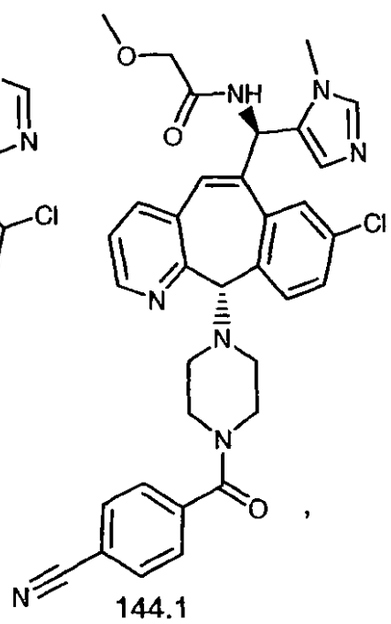
141.1 ,



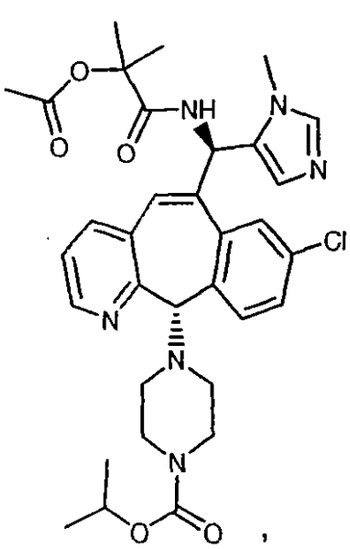
142.1 ,



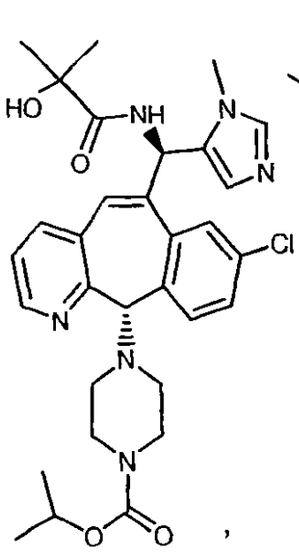
143.1 ,



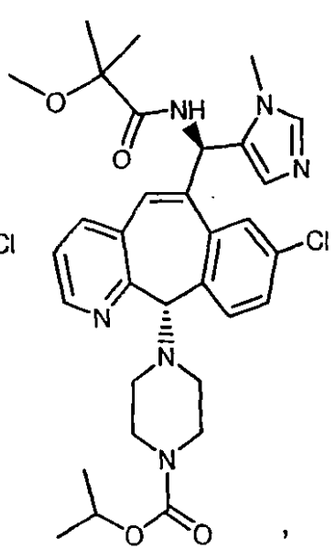
144.1 ,



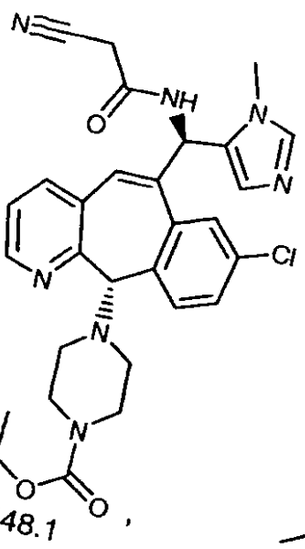
145.1 ,



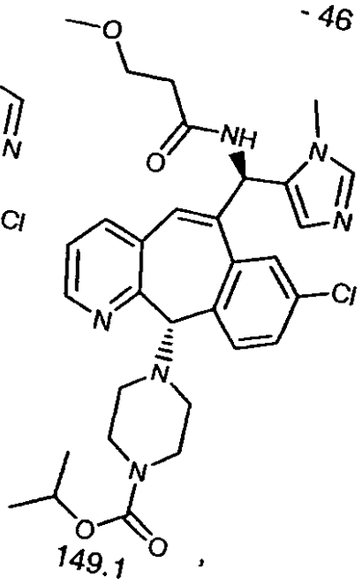
146.1 ,



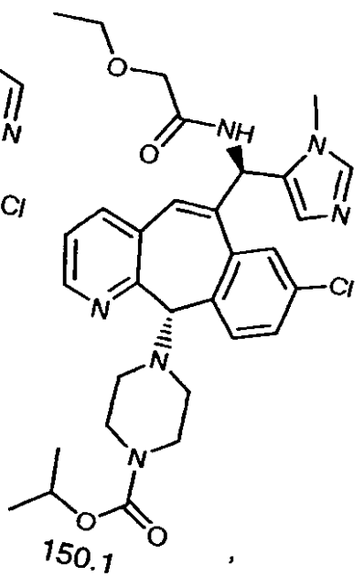
147.1 ,



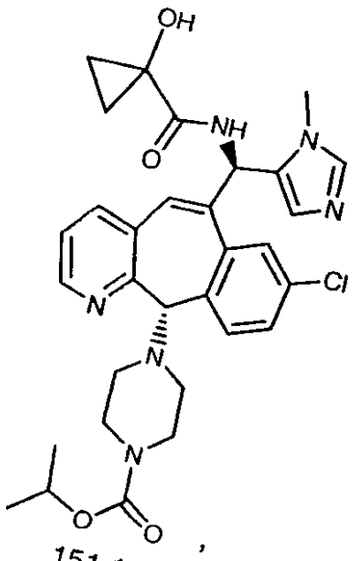
148.1 ,



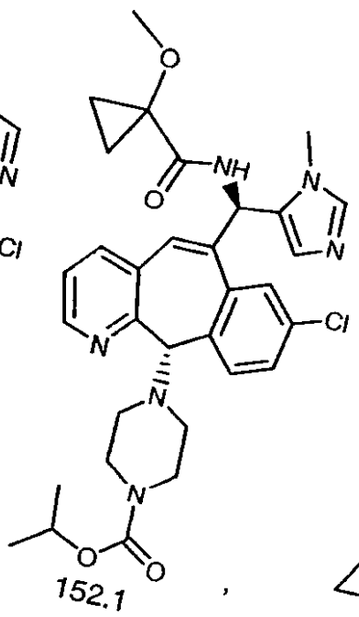
149.1 ,



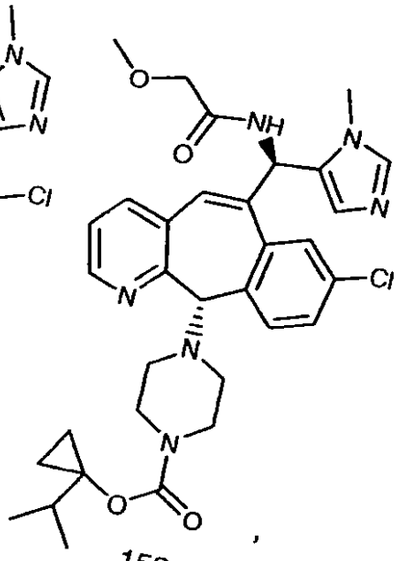
150.1 ,



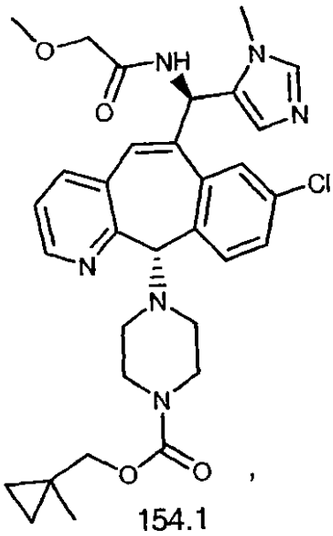
151.1 ,



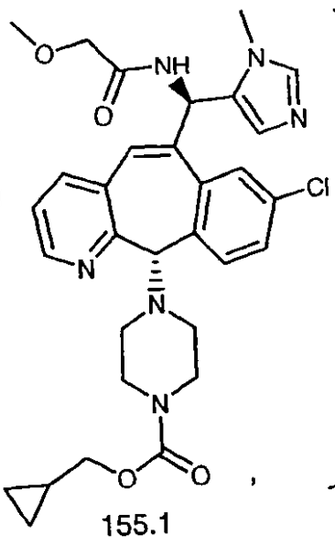
152.1 ,



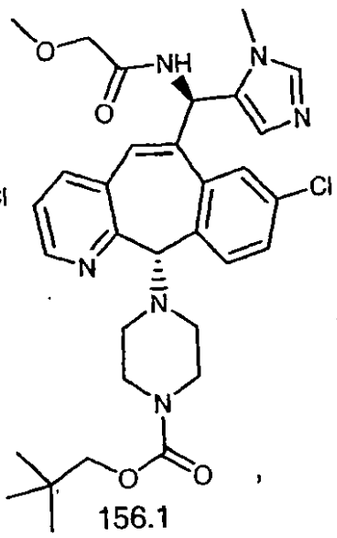
153.1 ,



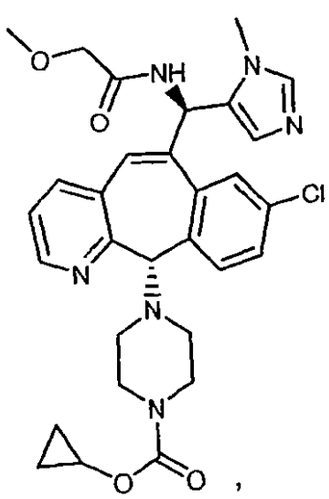
154.1



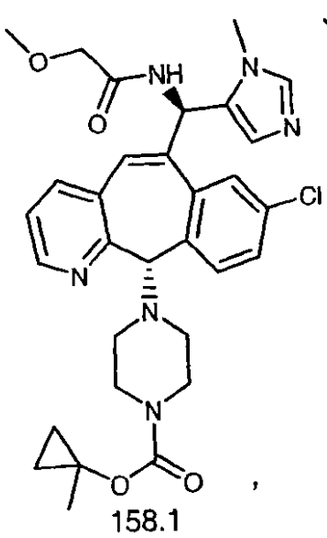
155.1



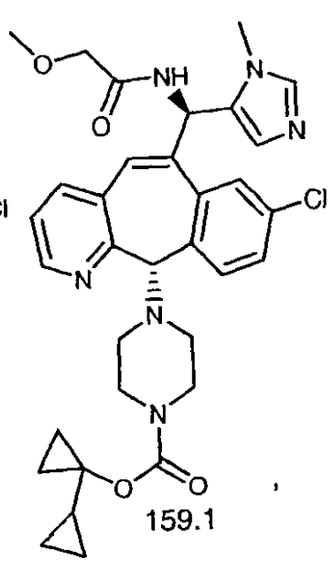
156.1



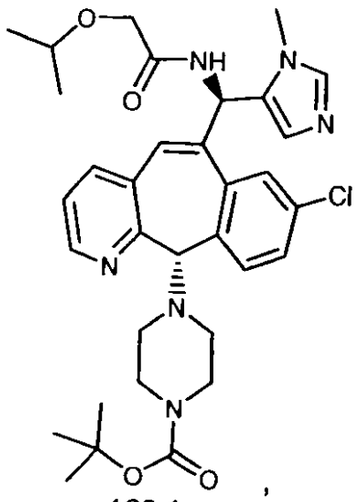
157.1



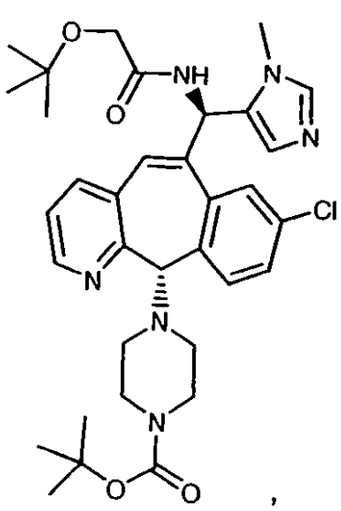
158.1



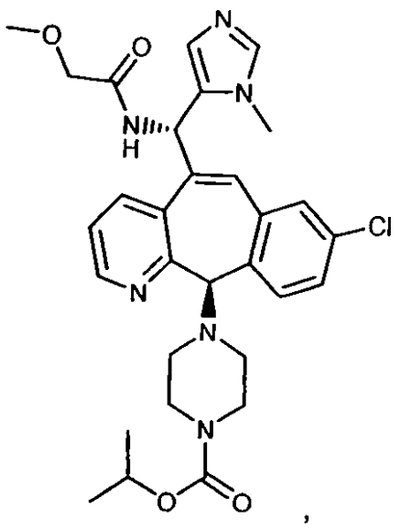
159.1



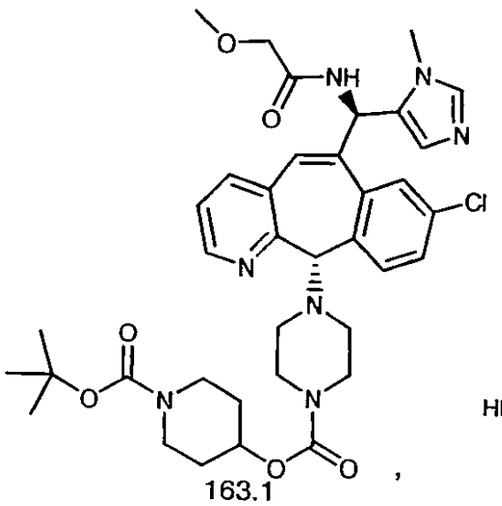
160.1 ,



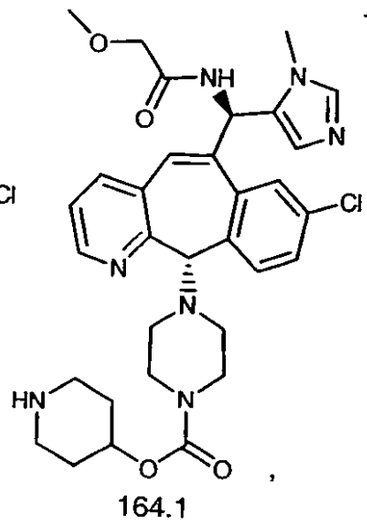
161.1 ,



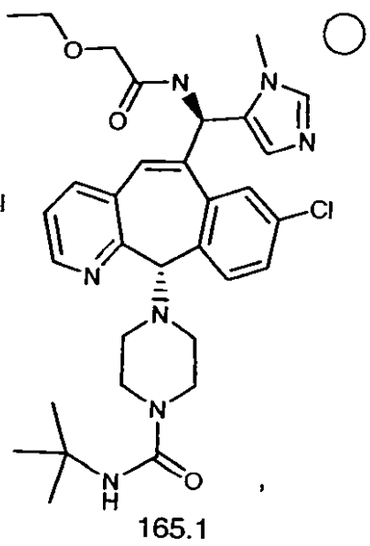
162.1 ,



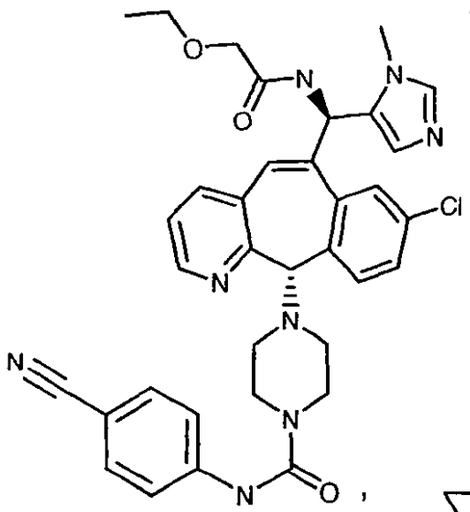
163.1 ,



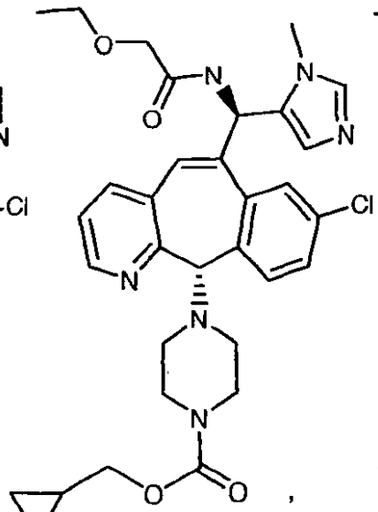
164.1 ,



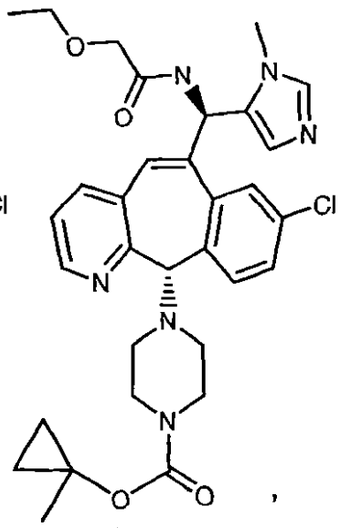
165.1 ,



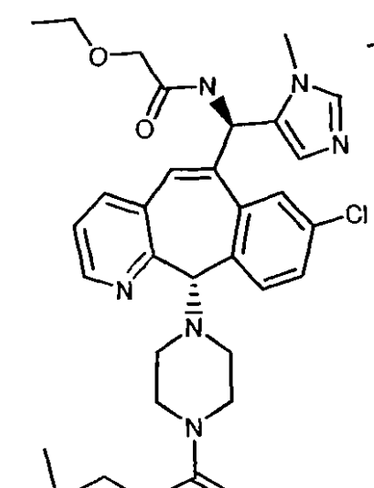
166.1



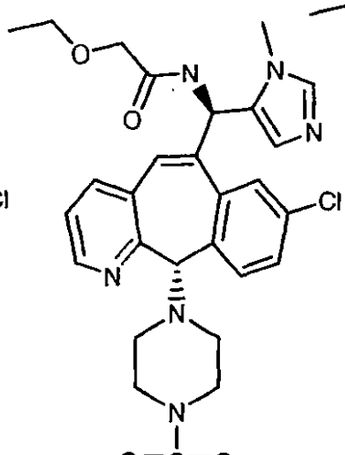
167.1



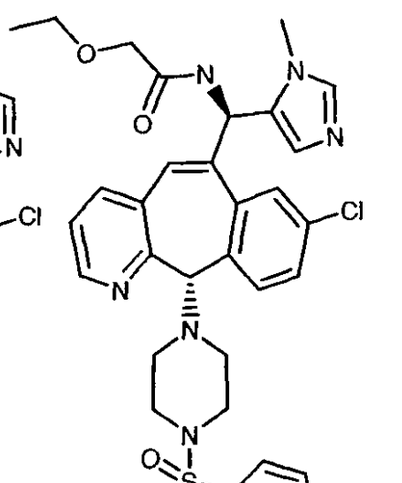
168.1



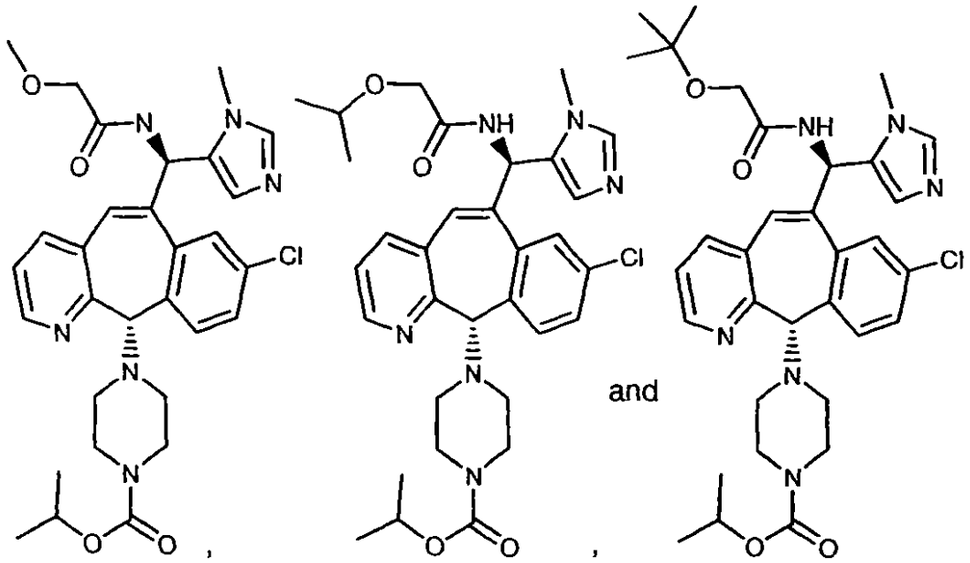
169.1



170.1

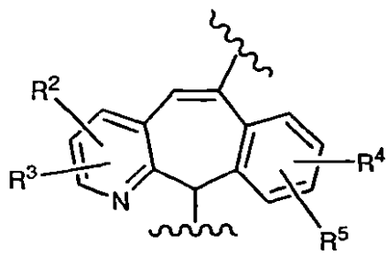


171.1



172.1 , 173.1 , and 174.1

Lines drawn into the ring systems, such as, for example:



means that the indicated line (bond) may be attached to any of the substitutable ring carbon atoms.

It should also be noted that any carbon or heteroatom with unsatisfied valences in the text, schemes, examples, structural formulae, and any Tables herein is assumed to have the hydrogen atom or atoms to satisfy the valences.

Certain compounds of the invention may exist in different isomeric (e.g., enantiomers, diastereoisomers, atropisomers) forms. The invention contemplates all such isomers both in pure form and in admixture, including racemic mixtures. Enol forms are also included.

All stereoisomers (for example, geometric isomers, optical isomers and the like) of the present compounds (including those of the salts, solvates and prodrugs of the compounds as well as the salts and solvates of the prodrugs), such as those which may exist due to asymmetric carbons on various substituents, including enantiomeric forms (which may exist even in the absence of asymmetric carbons),

rotameric forms, atropisomers, and diastereomeric forms, are contemplated within the scope of this invention. Individual stereoisomers of the compounds of the invention may, for example, be substantially free of other isomers, or may be admixed, for example, as racemates or with all other, or other selected, stereoisomers. The chiral centers of the present invention can have the S or R configuration as defined by the *IUPAC* 1974 Recommendations. The use of the terms "salt", "solvate" "prodrug" and the like, is intended to equally apply to the salt, solvate and prodrug of enantiomers, stereoisomers, rotamers, tautomers, racemates or prodrugs of the inventive compounds.

This invention also includes prodrugs of the compounds of this invention. The term "prodrug," as used herein, represents compounds that are rapidly transformed *in vivo* to the parent compound of the above formula, for example, by hydrolysis in blood. A thorough discussion is provided in T. Higuchi and V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems, Vol. 14 of the A.C.S. Symposium Series, and in Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987, both of which are incorporated herein by reference.

This invention also includes the compounds of this invention in isolated and purified form.

Polymorphic forms of the compounds of formula I, and of the salts, solvates and prodrugs of the compounds of formula I, are intended to be included in the present invention.

Certain tricyclic compounds will be acidic in nature, e.g. those compounds which possess a carboxyl or phenolic hydroxyl group. These compounds may form pharmaceutically acceptable salts. Examples of such salts may include sodium, potassium, calcium, aluminum, gold and silver salts. Also contemplated are salts formed with pharmaceutically acceptable amines such as ammonia, alkyl amines, hydroxyalkylamines, N-methylglucamine and the like.

Certain basic tricyclic compounds also form pharmaceutically acceptable salts, e.g., acid addition salts. For example, the pyrido-nitrogen atoms may form salts with strong acid, while compounds having basic substituents such as amino groups also form salts with weaker acids. Examples of suitable acids for salt formation are hydrochloric, sulfuric, phosphoric, acetic, citric, oxalic, malonic, salicylic, malic, fumaric, succinic, ascorbic, maleic, methanesulfonic and other mineral and carboxylic

acids well known to those in the art. The salts are prepared by contacting the free base form with a sufficient amount of the desired acid to produce a salt in the conventional manner. The free base forms may be regenerated by treating the salt with a suitable dilute aqueous base solution such as dilute aqueous NaOH, potassium carbonate, ammonia and sodium bicarbonate. The free base forms differ from their respective salt forms somewhat in certain physical properties, such as solubility in polar solvents, but the acid and base salts are otherwise equivalent to their respective free base forms for purposes of the invention.

The compounds of formula I form salts that are also within the scope of this invention. Reference to a compound of formula I herein is understood to include reference to salts thereof, unless otherwise indicated. The term "salt(s)", as employed herein, denotes acidic salts formed with inorganic and/or organic acids, as well as basic salts formed with inorganic and/or organic bases. In addition, when a compound of formula I contains both a basic moiety, such as, but not limited to a pyridine or imidazole, and an acidic moiety, such as, but not limited to a carboxylic acid, zwitterions ("inner salts") may be formed and are included within the term "salt(s)" as used herein. Pharmaceutically acceptable (i.e., non-toxic, physiologically acceptable salts) are preferred. Salts of the compounds of the formula I may be formed, for example, by reacting a compound of formula I with an amount of acid or base, such as an equivalent amount, in a medium such as one in which the salt precipitates or in an aqueous medium followed by lyophilization. Acids (and bases) which are generally considered suitable for the formation of pharmaceutically useful salts from basic (or acidic) pharmaceutical compounds are discussed, for example, by S. Berge *et al, Journal of Pharmaceutical Sciences* (1977) 66(1) 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics* (1986) 33 201-217; Anderson *et al, The Practice of Medicinal Chemistry* (1996), Academic Press, New York; in *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. on their website); and P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (Eds.), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*, (2002) Int'l. Union of Pure and Applied Chemistry, pp. 330-331. These disclosures are incorporated herein by reference thereto.

Exemplary acid addition salts include acetates, adipates, alginates, ascorbates, aspartates, benzoates, benzenesulfonates, bisulfates, borates, butyrates, citrates, camphorates, camphorsulfonates, cyclopentanepropionates, digluconates, dodecylsulfates, ethanesulfonates, fumarates, glucoheptanoates, glycerophosphates,

hemisulfates, heptanoates, hexanoates, hydrochlorides, hydrobromides, hydroiodides, 2-hydroxyethanesulfonates, lactates, maleates, methanesulfonates, methyl sulfates, 2-naphthalenesulfonates, nicotinates, nitrates, oxalates, pamoates, pectinates, persulfates, 3-phenylpropionates, phosphates, picrates, pivalates, propionates, salicylates, succinates, sulfates, sulfonates (such as those mentioned herein), tartarates, thiocyanates, toluenesulfonates (also known as tosylates,) undecanoates, and the like.

Exemplary basic salts include ammonium salts, alkali metal salts such as sodium, lithium, and potassium salts, alkaline earth metal salts such as calcium and magnesium salts, aluminum salts, zinc salts, salts with organic bases (for example, organic amines) such as benzathines, diethylamine, dicyclohexylamines, hydrabamines (formed with N,N-bis(dehydroabietyl)ethylenediamine), N-methyl-D-glucamines, N-methyl-D-glucamides, t-butyl amines, piperazine, phenylcyclohexyl-amine, choline, tromethamine, and salts with amino acids such as arginine, lysine and the like. Basic nitrogen-containing groups may be quarternized with agents such as lower alkyl halides (e.g. methyl, ethyl, propyl, and butyl chlorides, bromides and iodides), dialkyl sulfates (e.g. dimethyl, diethyl, dibutyl, and diamyl sulfates), long chain halides (e.g. decyl, lauryl, myristyl and stearyl chlorides, bromides and iodides), aralkyl halides (e.g. benzyl and phenethyl bromides), and others.

All such acid and base salts are intended to be pharmaceutically acceptable salts within the scope of the invention and all acid and base salts are considered equivalent to the free forms of the corresponding compounds for purposes of the invention.

Compounds of formula 1.0, and salts, solvates and prodrugs thereof, may exist in their tautomeric form (for example, as an amide or imino ether). All such tautomeric forms are contemplated herein as part of the present invention.

The compounds of this invention can exist in unsolvated as well as solvated forms, including hydrated forms, e.g., hemi-hydrate. In general, the solvated forms, with pharmaceutically acceptable solvents such as water, ethanol and the like are equivalent to the unsolvated forms for purposes of the invention.

The compounds of this invention: (i) potently inhibit farnesyl protein transferase, but not geranylgeranyl protein transferase I, in vitro; (ii) block the phenotypic change induced by a form of transforming Ras which is a farnesyl acceptor but not by a form of transforming Ras engineered to be a geranylgeranyl

acceptor; (iii) block intracellular processing of Ras which is a farnesyl acceptor but not of Ras engineered to be a geranylgeranyl acceptor; and (iv) block abnormal cell growth in culture induced by transforming Ras.

The compounds of this invention inhibit farnesyl protein transferase and the farnesylation of the oncogene protein Ras. Thus, this invention further provides a method of inhibiting farnesyl protein transferase, (e.g., ras farnesyl protein transferase) in mammals, especially humans, by the administration of an effective amount (e.g., a therapeutically effective amount) of one or more (e.g., one) compounds of this invention. The administration of the compounds of this invention to patients, to inhibit farnesyl protein transferase, is useful in the treatment of the cancers described below.

This invention provides a method for inhibiting or treating the abnormal growth of cells, including transformed cells, by administering an effective amount (e.g., a therapeutically effective amount) of one or more (e.g., one) compounds of this invention. Abnormal growth of cells refers to cell growth independent of normal regulatory mechanisms (e.g., loss of contact inhibition). This includes the abnormal growth of: (1) tumor cells (tumors) expressing an activated Ras oncogene; (2) tumor cells in which the Ras protein is activated as a result of oncogenic mutation in another gene; and (3) benign and malignant cells of other proliferative diseases in which aberrant Ras activation occurs.

This invention also provides a method for inhibiting or treating tumor (i.e., cancer) growth by administering an effective amount (e.g., a therapeutically effective amount) of one or more (e.g., one) compounds of this invention to a mammal (e.g., a human) in need of such treatment. In particular, this invention provides a method for inhibiting or treating the growth of tumors expressing an activated Ras oncogene by the administration of an effective amount (e.g., a therapeutically effective amount) of the above described compounds.

The present invention also provides a method of treating proliferative diseases, especially cancers (i.e, tumors), comprising administering an effective amount (e.g., a therapeutically effective amount) of one or more (e.g., one) compounds of the invention, described herein, to a mammal (e.g., a human) in need of such treatment in combination with an effective amount of at least one anti-cancer agent (i.e., a chemotherapeutic agent) and/or radiation.

Examples of anti-cancer agents (i.e., chemotherapeutic agents) include anti-cancer agents selected from the group consisting of: (1) taxanes, (2) platinum coordinator compounds, (3) epidermal growth factor (EGF) inhibitors that are antibodies, (4) EGF inhibitors that are small molecules, (5) vascular endolithial growth factor (VEGF) inhibitors that are antibodies, (6) VEGF kinase inhibitors that are small molecules, (7) estrogen receptor antagonists or selective estrogen receptor modulators (SERMs), (8) anti-tumor nucleoside derivatives, (9) epothilones, (10) topoisomerase inhibitors, (11) vinca alkaloids, (12) antibodies that are inhibitors of αVβ3 integrins, (13) small molecules that are inhibitors of αVβ3 integrins, (14) folate antagonists, (15) ribonucleotide reductase inhibitors, (16) anthracyclines, (17) biologics; (18) thalidomide (or related imid), and (19) Gleevec.

The present invention also provides a method of treating proliferative diseases, especially cancers (i.e., tumors), comprising administering an effective amount (e.g., a therapeutically effective amount) of one or more (e.g., one) compounds of the invention to a mammal (e.g., a human) in need of such treatment in combination with an effective amount of at least one signal transduction inhibitor.

Examples of proliferative diseases (tumors, i.e., cancers) which may be inhibited or treated include, but are not limited to: (A) lung cancer (e.g., lung adenocarcinoma and non small cell lung cancer), (B) pancreatic cancers (e.g., pancreatic carcinoma such as, for example, exocrine pancreatic carcinoma), (C) colon cancers (e.g., colorectal carcinomas, such as, for example, colon adenocarcinoma and colon adenoma), (D) myeloid leukemias (for example, acute myelogenous leukemia (AML), CML, and CMML), (E) thyroid follicular cancer, (F) myelodysplastic syndrome (MDS), (G) bladder carcinoma, (H) epidermal carcinoma, (I) melanoma, (J) breast cancer, (K) prostate cancer, (L) head and neck cancers (e.g., squamous cell cancer of the head and neck), (M) ovarian cancer, (N) brain cancers (e.g., gliomas), (O) cancers of mesenchymal origin (e.g., fibrosarcomas and rhabdomyosarcomas), (P) sarcomas, (Q) tetracarcinomas, (R) nuroblastomas, (S) kidney carcinomas, (T) hepatomas, (U) non-Hodgkin's lymphoma, (V) multiple myeloma, and (W) anaplastic thyroid carcinoma.

For example, embodiments of this invention include methods of treating cancer in a patient in need of such treatment wherein said cancer is selected from the group consisting of: pancreatic cancers, lung cancers, myeloid leukemias, thyroid follicular tumors, myelodysplastic syndrome, head and neck cancers, melanomas, breast

cancers, prostate cancers, ovarian cancers, bladder cancers, gliomas, epidermal cancers, colon cancers, non-Hodgkin's lymphomas, and multiple myelomas comprising administering to said patient an effective amount of a compound of this invention

Also for example, embodiments of this invention include methods of treating cancer in a patient in need of such treatment wherein said cancers are selected from the group consisting of: lung cancer (e.g., non-small cell lung cancer), head and neck cancer (e.g., squamous cell cancer of the head and neck), bladder cancer, breast cancer, prostate cancer, and myeloid leukemias (e.g., CML and AML), non-Hodgkin's lymphoma and multiple myeloma.

This invention also provides a method of treating cancer in a patient in need of such treatment comprising administering a therapeutically effective amount of one or more (e.g., one) compounds of this invention and therapeutically effective amounts of at least two different antineoplastic agents selected from: (1) taxanes, (2) platinum coordinator compounds, (3) epidermal growth factor (EGF) inhibitors that are antibodies, (4) EGF inhibitors that are small molecules, (5) vascular endolithial growth factor (VEGF) inhibitors that are antibodies, (6) VEGF kinase inhibitors that are small molecules, (7) estrogen receptor antagonists or selective estrogen receptor modulators (SERMs), (8) anti-tumor nucleoside derivatives, (9) epothilones, (10) topoisomerase inhibitors, (11) vinca alkaloids, (12) antibodies that are inhibitors of $\alpha V\beta 3$ integrins, (13) small molecules that are inhibitors of $\alpha V\beta 3$ integrins, (14) folate antagonists, (15) ribonucleotide reductase inhibitors, (16) anthracyclines, (17) biologics; (18) thalidomide (or related imid), and (19) Gleevec.

This invention also provides a method of treating cancer in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of one or more (e.g., one) compounds of this invention and an antineoplastic agent selected from: (1) EGF inhibitors that are antibodies, (2) EGF inhibitors that are small molecules, (3) VEGF inhibitors that are antibodies, and (4) VEGF inhibitors that are small molecules. Radiation therapy can also be used in conjunction with the above combination therapy, i.e., the above method using a combination of compounds of the invention and antineoplastic agent can also comprise the administration of a therapeutically effect amount of radiation.

This invention also provides a method of treating leukemias (e.g., acute myeloid leukemia (AML), and chronic myeloid leukemia (CML)) in a patient in need of

such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of one or more (e.g., one) compounds of this invention and: (1) Gleevec and interferon to treat CML; (2) Gleevec and pegylated interferon to treat CML; (3) an anti-tumor nucleoside derivative (e.g., Ara-C) to treat AML; or (4) an anti-tumor nucleoside derivative (e.g., Ara-C) in combination with an anthracycline to treat AML.

This invention also provides a method of treating non-Hodgkin's lymphoma in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of one or more (e.g., one) compounds of this invention and: (1) a biologic (e.g., Rituxan); (2) a biologic (e.g., Rituxan) and an anti-tumor nucleoside derivative (e.g., Fludarabine); or (3) Genasense (antisense to BCL-2).

This invention also provides a method of treating multiple myeloma in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of one or more (e.g., one) compounds of this invention and: (1) a proteosome inhibitor (e.g., PS-341 from Millenium); or (2) Thalidomide (or related imid).

This invention also provides a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) at least two different antineoplastic agents selected from the group consisting of: (1) taxanes, (2) platinum coordinator compounds, (3) EGF inhibitors that are antibodies, (4) EGF inhibitors that are small molecules, (5) VEGF inhibitors that are antibodies, (6) VEGF kinase inhibitors that are small molecules, (7) estrogen receptor antagonists or selective estrogen receptor modulators, (8) anti-tumor nucleoside derivatives, (9) epothilones, (10) topoisomerase inhibitors, (11) vinca alkaloids, (12) antibodies that are inhibitors of $\alpha V\beta 3$ integrins, (13) small molecule inhibitors of $\alpha V\beta 3$ integrins, (14) folate antagonists, (15) ribonucleotide reductase inhibitors, (16) anthracyclines, (17) biologics, (18) Thalidomide (or related Imid), and (19) Gleevec.

This invention also provides a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) at least two different antineoplastic agents selected from the group consisting of: (1) taxanes, (2) platinum coordinator compounds, (3) EGF inhibitors that are antibodies, (4) EGF inhibitors that are small molecules, (5) VEGF inhibitors that are antibodies, (6) VEGF kinase inhibitors that are small molecules, (7) estrogen receptor antagonists or selective estrogen receptor modulators, (8) anti-tumor nucleoside

derivatives, (9) epothilones, (10) topoisomerase inhibitors, (11) vinca alkaloids, (12) antibodies that are inhibitors of αVβ3 integrins, (13) small molecule inhibitors of αVβ3 integrins, (14) folate antagonists, (15) ribonucleotide reductase inhibitors, (16) anthracyclines, (17) biologics, and (18) Thalidomide (or related Imid).

This invention also provides a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) at least two different antineoplastic agents selected from the group consisting of: (1) taxanes, (2) platinum coordinator compounds, (3) EGF inhibitors that are antibodies, (4) EGF inhibitors that are small molecules, (5) VEGF inhibitors that are antibodies, (6) VEGF kinase inhibitors that are small molecules, (7) estrogen receptor antagonists or selective estrogen receptor modulators, (8) anti-tumor nucleoside derivatives, (9) epothilones, (10) topoisomerase inhibitors, (11) vinca alkaloids, (12) antibodies that are inhibitors of αVβ3 integrins, (13) small molecule inhibitors of αVβ3 integrins, (14) folate antagonists, (15) ribonucleotide reductase inhibitors, (16) anthracyclines, and (17) biologics.

This invention also provides a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) at least two different antineoplastic agents selected from the group consisting of: (1) taxanes, (2) platinum coordinator compounds, (3) EGF inhibitors that are antibodies, (4) EGF inhibitors that are small molecules, (5) VEGF inhibitors that are antibodies, (6) VEGF kinase inhibitors that are small molecules, (7) estrogen receptor antagonists or selective estrogen receptor modulators, (8) anti-tumor nucleoside derivatives, (9) epothilones, (10) topoisomerase inhibitors, (11) vinca alkaloids, (12) antibodies that are inhibitors of αVβ3 integrins, and (13) small molecule inhibitors of αVβ3 integrins.

This invention also provides a method of treating non small cell lung cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) at least two different antineoplastic agents selected from the group consisting of: (1) taxanes, (2) platinum coordinator compounds, (3) EGF inhibitors that are antibodies, (4) EGF inhibitors that are small molecules, (5) VEGF inhibitors

that are antibodies, (6) VEGF kinase inhibitors that are small molecules, (7) estrogen receptor antagonists or selective estrogen receptor modulators, (8) anti-tumor nucleoside derivatives, (9) epothilones, (10) topoisomerase inhibitors, (11) vinca alkaloids, (12) antibodies that are inhibitors of αVβ3 integrins, and (13) small molecule inhibitors of αVβ3 integrins.

This invention also provides a method of treating non small cell lung cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) at least two different antineoplastic agents selected from the group consisting of: (1) taxanes, (2) platinum coordinator compounds, (3) anti-tumor nucleoside derivatives, (4) topoisomerase inhibitors, and (5) vinca alkaloids.

This invention also provides a method of treating non small cell lung cancer in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, (b) carboplatin, and (c) paclitaxel.

This invention also provides a method of treating non small cell lung cancer in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, (b) cisplatin, and (c) gemcitabine.

This invention also provides a method of treating non small cell lung cancer in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, (b) carboplatin, and (c) gemcitabine.

This invention also provides a method of treating non small cell lung cancer in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, (b) Carboplatin, and (c) Docetaxel.

This invention also provides a method of treating cancer in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) an antineoplastic agent selected from the group consisting of: (1) EGF inhibitors that are antibodies, (2) EGF inhibitors that are small molecules, (3) VEGF inhibitors that are antibodies, (4) VEGF kinase inhibitors that are small molecules.

This invention also provides a method of treating squamous cell cancer of the head and neck, in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) one or more antineoplastic agents selected from the group consisting of: (1) taxanes, and (2) platinum coordinator compounds.

This invention also provides a method of treating squamous cell cancer of the head and neck, in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) at least two different antineoplastic agents selected from the group consisting of: (1) taxanes, (2) platinum coordinator compounds, and (3) anti-tumor nucleoside derivatives (e.g., 5-Fluorouracil).

This invention also provides a method of treating CML in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, (b) Gleevec, and (c) interferon (e.g., Intron-A).

This invention also provides a method of treating CML in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, (b) Gleevec; and (c) pegylated interferon (e.g., Peg-Intron, and Pegasys).

This invention also provides a method of treating CML in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention and (b) Gleevec.

This invention also provides a method of treating CMML in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of an FPT inhibitor of this invention i.e., a compound of this invention.

This invention also provides a method of treating AML in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, (b) an anti-tumor nucleoside derivative (e.g., Cytarabine (i.e., Ara-C)).

This invention also provides a method of treating AML in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, (b) an anti-tumor nucleoside derivative (e.g., Cytarabine (i.e., Ara-C)), and (c) an anthracycline.

This invention also provides a method of treating non-Hodgkin's lymphoma in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) Rituximab (Rituxan).

This invention also provides a method of treating non-Hodgkin's lymphoma in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, (b) Rituximab (Rituxan), and (c) an anti-tumor nucleoside derivative (e.g., Fludarabine (i.e., F-ara-A).

This invention also provides a method of treating non-Hodgkin's lymphoma in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, (b) Genasense (antisense to BCL-2).

This invention also provides a method of treating multiple myeloma in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) a proteosome inhibitor (e.g., PS-341 (Millenium)).

This invention also provides a method of treating multiple myeloma in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) Thalidomide or related imid.

This invention also provides a method of treating multiple myeloma in a patient in need of such treatment comprising administering therapeutically effective amounts of: (a) an FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention, and (b) Thalidomide.

This invention is also directed to the methods of treating cancer described herein, particularly those described above, wherein in addition to the administration of the FPT inhibitor and antineoplastic agents radiation therapy is also administered prior to, during, or after the treatment cycle.

It is believed that this invention also provides a method for inhibiting or treating proliferative diseases, both benign and malignant, wherein Ras proteins are aberrantly activated as a result of oncogenic mutation in other genes--i.e., the Ras gene itself is not activated by mutation to an oncogenic form--with said inhibition or treatment being accomplished by the administration of an effective amount (e.g. a

therapeutically effective amount) of one or more (e.g., one) compounds of the invention to a mammal (e.g., a human) in need of such treatment. For example, the benign proliferative disorder neurofibromatosis, or tumors in which Ras is activated due to mutation or overexpression of tyrosine kinase oncogenes (e.g., neu, src, abl, lck, and fyn), may be inhibited or treated by the tricyclic compounds described herein.

The compounds of this invention useful in the methods of this invention inhibit or treat the abnormal growth of cells. Without wishing to be bound by theory, it is believed that these compounds may function through the inhibition of G-protein function, such as Ras p21, by blocking G-protein isoprenylation, thus making them useful in the treatment of proliferative diseases such as tumor growth and cancer. Without wishing to be bound by theory, it is believed that these compounds inhibit ras farnesyl protein transferase, and thus show antiproliferative activity against ras transformed cells.

The method of treating proliferative diseases (cancers, i.e., tumors), according to this invention, includes a method for treating (inhibiting) the abnormal growth of cells, including transformed cells, in a patient in need of such treatment, by administering, concurrently or sequentially, an effective amount of a compound of this invention and an effective amount of a chemotherapeutic agent and/or radiation.

In embodiments, the methods of the present invention include methods for treating or inhibiting tumor growth in a patient in need of such treatment by administering, concurrently or sequentially, (1) an effective amount of a compound of this invention and (2) an effective amount of at least one antineoplastic agent, microtubule affecting agent and/or radiation therapy. For example, one embodiment of these methods is directed to a method of treating cancers selected from the group consisting of: lung cancer, prostate cancer and myeloid leukemias.

The methods of treating proliferative diseases, according to this invention, also include a method for treating (inhibiting) proliferative diseases, both benign and malignant, wherein ras proteins are aberrantly activated as a result of oncogenic mutation in other genes – i.e., the ras gene itself is not activated by mutation to an oncogenic form. This method comprises administering, concurrently or sequentially, an effective amount of a compound of this invention and an effective amount of an antineoplastic agent and/or radiation therapy to a patient in need of such treatment. Examples of such proliferative diseases which may be treated include: the benign proliferative disorder neurofibromatosis, or tumors in which ras is activated due to

mutation or overexpression of tyrosine kinase oncogenes (e.g., neu, src, abl, lck, lyn, fyn).

For radiation therapy, γ-radiation is preferred.

The methods of treating proliferative diseases (cancers, i.e., tumors), according to this invention, also include a method for treating (inhibiting) the abnormal growth of cells, including transformed cells, in a patient in need of such treatment, by administering, concurrently or sequentially, an effective amount of a compound of this invention and an effective amount of at least one signal transduction inhibitor.

Typical signal transduction inhibitors include but are not limited to: (i) Bcr/abl kinase inhibitors such as, for example, STI 571 (Gleevec), (ii) Epidermal growth factor (EGF) receptor inhibitor such as, for example, Kinase inhibitors (Iressa, OSI-774) and antibodies (Imclone: C225 [Goldstein et al. (1995), Clin Cancer Res. 1:1311-1318], and Abgenix: ABX-EGF) and (iii) HER-2/neu receptor inhibitors such as, for example, Herceptin® (trastuzumab).

Embodiments of the methods of treatment of this invention are directed to the use of a combination of drugs (compounds) for the treatment of cancer, i.e., this invention is directed to a combination therapy for the treatment of cancer. Those skilled in the art will appreciate that the drugs are generally administered individually as a pharmaceutical composition. The use of a pharmaceutical composition comprising more than one drug is within the scope of this invention.

The antineoplastic agents are usually administered in the dosage forms that are readily available to the skilled clinician, and are generally administered in their normally prescribed amounts (as for example, the amounts described in the Physician's Desk Reference, 56th Edition, 2002 (published by Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742, and in the Physician's Desk Reference, 57th Edition, 2003 (published by Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742, the disclosures of which are incorporated herein by reference thereto)), or the amounts described in the manufacture's literature for the use of the agent).

For example, the FPT inhibitor of this invention, i.e., a compound of this invention; can be administered orally (e.g., as a capsule), and the antineoplastic agents can be administered intravenously, usually as an IV solution. The use of a pharmaceutical composition comprising more than one drug is within the scope of this invention.

The FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) and the antineoplastic agents are administered in therapeutically effective dosages to obtain clinically acceptable results, e.g., reduction or elimination of symptoms or of the tumor. Thus, the FPT inhibitor and antineoplastic agents can be administered concurrently or consecutively in a treatment protocol. The administration of the antineoplastic agents can be made according to treatment protocols already known in the art.

The FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) and antineoplastic agents are administered in a treatment protocol that usually lasts one to seven weeks, and is repeated typically from 6 to 12 times. Generally the treatment protocol lasts one to four weeks. Treatment protocols of one to three weeks may also be used. A treatment protocol of one to two weeks may also be used. During this treatment protocol or cycle the FPT inhibitor is administered daily while the antineoplastic agents are administered one or more times a week. Generally, the FPT inhibitor can be administered daily (i.e., once per day), and in one embodiment twice per day, and the antineoplastic agent is administered once a week or once every three weeks. For example, the taxanes (e.g., Paclitaxel (e.g., Taxol®) or Docetaxel (e.g.,Taxotere®)) can be administered once a week or once every three weeks.

However, those skilled in the art will appreciate that treatment protocols can be varied according to the needs of the patient. Thus, the combination of compounds (drugs) used in the methods of this invention can be administered in variations of the protocols described above. For example, the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) can be administered discontinuously rather than continuously during the treatment cycle. Thus, for example, during the treatment cycle the FPT inhibitor can be administered daily for a week and then discontinued for a week, with this administration repeating during the treatment cycle. Or the FPT inhibitor can be administered daily for two weeks and discontinued for a week, with this administration repeating during the treatment cycle. Thus, the FPT inhibitor can be administered daily for one or more weeks during the cycle and discontinued for one or more weeks during the cycle, with this pattern of administration repeating during the treatment cycle. This discontinuous treatment can also be based upon numbers of days rather than a full week. For example, daily dosing for 1 to 6 days, no dosing for 1 to 6 days with this pattern repeating during the treatment protocol. The number of days (or weeks) wherein the FPT inhibitor is not dosed does not have to equal the number of days (or weeks) wherein the FPT inhibitor is dosed. Usually, if a discontinuous

dosing protocol is used, the number of days or weeks that the FPT inhibitor is dosed is at least equal or greater than the number of days or weeks that the FPT inhibitor is not dosed.

The antineoplastic agent could be given by bolus or continuous infusion. The antineoplastic agent could be given daily to once every week, or once every two weeks, or once every three weeks, or once every four weeks during the treatment cycle. If administered daily during a treatment cycle, this daily dosing can be discontinuous over the number of weeks of the treatment cycle. For example, dosed for a week (or a number of days), no dosing for a week (or a number of days, with the pattern repeating during the treatment cycle.

The FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) can be administered orally, preferably as a solid dosage form, and in one embodiment as a capsule, and while the total therapeutically effective daily dose can be administered in one to four, or one to two divided doses per day, generally, the therapeutically effective dose is given once or twice a day, and in one embodiment twice a day. The FPT inhibitor can be administered in an amount of about 50 to about 400 mg once per day, and can be administered in an amount of about 50 to about 300 mg once per day. The FPT inhibitor is generally administered in an amount of about 50 to about 350 mg twice a day, usually 50 mg to about 200 mg twice a day, and in one embodiment about 75 mg to about 125 mg administered twice a day, and in another embodiment about 100 mg administered twice a day.

If the patient is responding, or is stable, after completion of the therapy cycle, the therapy cycle can be repeated according to the judgment of the skilled clinician. Upon completion of the therapy cycles, the patient can be continued on the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) at the same dose that was administered in the treatment protocol, or, if the dose was less than 200mg twice a day, the dose can be raised to 200 mg twice a day. This maintenance dose can be continued until the patient progresses or can no longer tolerate the dose (in which case the dose can be reduced and the patient can be continued on the reduced dose).

The antineoplastic agents used with the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) are administered in their normally prescribed dosages during the treatment cycle (i.e., the antineoplastic agents are administered according to the standard of practice for the administration of these drugs). For example: (a) about 30 to about 300 mg/m^2 for the taxanes; (b) about 30 to about 100 mg/m^2 for Cisplatin; (c) AUC of

about 2 to about 8 for Carboplatin; (d) about 2 to about 4 mg/m^2 for EGF inhibitors that are antibodies; (e) about 50 to about 500 mg/m^2 for EGF inhibitors that are small molecules; (f) about 1 to about 10 mg/m^2 for VEGF kinase inhibitors that are antibodies; (g) about 50 to about 2400 mg/m^2 for VEGF inhibitors that are small molecules; (h) about 1 to about 20 mg for SERMs; (i) about 500 to about 1250 mg/m^2 for the anti-tumor nucleosides 5-Fluorouracil, Gemcitabine and Capecitabine; (j) for the anti-tumor nucleoside Cytarabine (Ara-C) 100-200mg/m^2/day for 7 to 10 days every 3 to 4 weeks, and high doses for refractory leukemia and lymphoma, i.e., 1 to 3 gm/m^2 for one hour every 12 hours for 4-8 doses every 3 to four weeks; (k) for the anti-tumor nucleoside Fludarabine (F-ara-A) 10-25mg/m^2/day every 3 to 4 weeks; (l) for the anti-tumor nucleoside Decitabine 30 to 75 mg/m^2 for three days every 6 weeks for a maximum of 8 cycles; (m) for the anti-tumor nucleoside Chlorodeoxyadenosine (CdA, 2-CdA) 0.05-0.1 mg/kg/day as continuous infusion for up to 7 days every 3 to 4 weeks; (n) about 1 to about 100 mg/m^2 for epothilones; (o) about 1 to about 350 mg/m^2 for topoisomerase inhibitors; (p) about 1 to about 50 mg/m^2 for vinca alkaloids; (q) for the folate antagonist Methotrexate (MTX) 20-60 mg/m^2 by oral, IV or IM every 3 to 4 weeks, the intermediate dose regimen is 80-250 mg/m^2 IV over 60 minutes every 3 to 4 weeks, and the high dose regimen is 250-1000mg/m^2 IV given with leucovorin every 3 to 4 weeks; (r) for the folate antagonist Premetrexed (Alimta) 300-600 mg/m^2 (10 minutes IV infusion day 1) every 3 weeks; (s) for the ribonucleotide reductase inhibitor Hydroxyurea (HU) 20-50 mg/kg/day (as needed to bring blood cell counts down); (t) the platinum coordinator compound Oxaliplatin (Eloxatin) 50-100 mg/m^2 every 3 to 4 weeks (preferably used for solid tumors such as non-small cell lung cancer, colorectal cancer and ovarian cancer); (u) for the anthracycline daunorubicin 10-50 mg/m^2/day IV for 3-5 days every 3 to 4 weeks; (v) for the anthracycline Doxorubicin (Adriamycin) 50-100 mg/m^2 IV continuous infusion over 1-4 days every 3 to 4 weeks, or 10-40 mg/m^2 IV weekly; (w) for the anthracycline Idarubicin 10-30 mg/m^2 daily for 1-3 days as a slow IV infusion over 10-20 minutes every 3 to 4 weeks; (x) for the biologic interferon (Intron-A, Roferon) 5 to 20 million IU three times per week; (y) for the biologic pegylated interferon (Peg-intron, Pegasys) 3 to 4 micrograms/kg/day chronic sub cutaneous (until relapse or loss of activity); and (z) for the biologic Rituximab (Rituxan) (antibody used for non-Hodgkin's lymphoma) 200-400mg/m^2 IV weekly over 4-8 weeks for 6 months.

Gleevec can be used orally in an amount of about 200 to about 800 mg/day.

Thalidomide (and related imids) can be used orally in amounts of about 200 to about 800 mg/day, and can be contiuously dosed or used until releapse or toxicity. See for example Mitsiades et al., "Apoptotic signaling induced by immunomodulatory thalidomide analoqs in human multiple myeloma cells;therapeutic implications", Blood, 99(12):4525-30, June 15, 2002, the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto.

For example, Paclitaxel (e.g., Taxol® can be administered once per week in an amount of about 50 to about 100 mg/m^2 and in another example about 60 to about 80 mg/m^2. In another example Paclitaxel (e.g., Taxol® can be administered once every three weeks in an amount of about 150 to about 250 mg/m^2 and in another example about 175 to about 225 mg/m^2.

In another example, Docetaxel (e.g., Taxotere®) can be administered once per week in an amount of about 10 to about 45 mg/m^2. In another example Docetaxel (e.g., Taxotere®) can be administered once every three weeks in an amount of about 50 to about 100 mg/m^2.

In another example Cisplatin can be administered once per week in an amount of about 20 to about 40 mg/m^2. In another example Cisplatin can be administered once every three weeks in an amount of about 60 to about 100 mg/m^2.

In another example Carboplatin can be administered once per week in an amount to provide an AUC of about 2 to about 3. In another example Carboplatin can be administered once every three weeks in an amount to provide an AUC of about 5 to about 8.

Thus, in one example (e.g., treating non small cell lung cancer): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 50 mg to about 200 mg twice a day, and in another example about 75 mg to about 125 mg administered twice a day, and in yet another example about 100 mg administered twice a day, (2) Paclitaxel (e.g., Taxol®) is administered once per week in an amount of about 50 to about 100 mg/m^2, and in another example about 60 to about 80 mg/m^2, and (3) Carboplatin is administered once per week in an amount to provide an AUC of about 2 to about 3.

In another example (e.g., treating non small cell lung cancer): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 50 mg to about 200 mg twice a day, and in another example about 75 mg to about 125

mg administered twice a day, and yet in another example about 100 mg administered twice a day, (2) Paclitaxel (e.g., Taxol®) is administered once per week in an amount of about 50 to about 100 mg/m^2, and in another example about 60 to about 80 mg/m^2, and (3) Cisplatin is administered once per week in an amount of about 20 to about 40 mg/m^2.

In another example (e.g., treating non small cell lung cancer): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 50 mg to about 200 mg twice a day, and in another example about 75 mg to about 125 mg administered twice a day, and in yet another example about 100 mg administered twice a day, (2) Docetaxel (e.g., Taxotere®) is administered once per week in an amount of about 10 to about 45 mg/m^2, and (3) Carboplatin is administered once per week in an amount to provide an AUC of about 2 to about 3.

In another example (e.g., treating non small cell lung cancer): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 50 mg to about 200 mg twice a day, and in another example about 75 mg to about 125 mg administered twice a day, and in yet another example about 100 mg administered twice a day, (2) Docetaxel (e.g., Taxotere®) is administered once per week in an amount of about 10 to about 45 mg/m^2, and (3) Cisplatin is administered once per week in an amount of about 20 to about 40 mg/m^2.

Thus, in one example (e.g., treating non small cell lung cancer): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 50 mg to about 200 mg twice a day, and in another example about 75 mg to about 125 mg administered twice a day, and in yet another example about 100 mg administered twice a day, (2) Paclitaxel (e.g., Taxol®) is administered once every three weeks in an amount of about 150 to about 250 mg/m^2, and in another example about 175 to about 225 mg/m^2, and in yet another example 175 mg/m^2, and (3) Carboplatin is administered once every three weeks in an amount to provide an AUC of about 5 to about 8, and in another example 6.

In another example of treating non small cell lung cancer: (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of 100 mg administered twice a day, (2) Paclitaxel (e.g., Taxol®) is administered once every three weeks in an amount of 175 mg/m^2, and (3) Carboplatin is administered once every three weeks in an amount to provide an AUC of 6.

In another example (e.g., treating non small cell lung cancer): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 50 mg to about 200 mg twice a day, and in another example about 75 mg to about 125 mg administered twice a day, and in yet another example about 100 mg administered twice a day, (2) Paclitaxel (e.g., Taxol®) is administered once every three weeks in an amount of about 150 to about 250 mg/m^2, and in another example about 175 to about 225 mg/m^2, and (3) Cisplatin is administered once every three weeks in an amount of about 60 to about 100 mg/m^2.

In another example (e.g., treating non small cell lung cancer): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 50 mg to about 200 mg twice a day, and in another example about 75 mg to about 125 mg administered twice a day, and in yet another example about 100 mg administered twice a day, (2) Docetaxel (e.g., Taxotere®) is administered once every three weeks in an amount of about 50 to about 100 mg/m^2, and (3) Carboplatin is administered once every three weeks in an amount to provide an AUC of about 5 to about 8.

In another example (e.g., treating non small cell lung cancer): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 50 mg to about 200 mg twice a day, in another example about 75 mg to about 125 mg administered twice a day, and in yet another example about 100 mg administered twice a day, (2) Docetaxel (e.g., Taxotere®) is administered once every three weeks in an amount of about 50 to about 100 mg/m^2, and (3) Cisplatin is administered once every three weeks in an amount of about 60 to about 100 mg/m^2.

In another example for treating non small cell lung cancer using the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), Docetaxel and Carboplatin: (1) the FPT inhibitor is administered in an amount of about 50 mg to about 200 mg twice a day, and in another example about 75 mg to about 125 mg administered twice a day, and in yet another example about 100 mg administered twice a day, (2) Docetaxel (e.g., Taxotere®) is administered once every three weeks in an amount of about 75 mg/m^2, and (3) Carboplatin is administered once every three weeks in an amount to provide an AUC of about 6.

In another example of the the above examples the Docetaxel (e.g., Taxotere®) and Cisplatin, the Docetaxel (e.g., Taxotere®) and Carboplatin, the Paclitaxel (e.g.,

Taxol®) and Carboplatin, or the Paclitaxel (e.g., Taxol®) and Cisplatin are administered on the same day.

In another example (e.g., CML): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 100 mg to about 200 mg administered twice a day, (2) Gleevec is administered in an amount of about 400 to about 800 mg/day orally, and (3) interferon (Intron-A) is administered in an amount of about 5 to about 20 million IU three times per week.

In another example (e.g., CML): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 100 mg to about 200 mg administered twice a day, (2) Gleevec is administered in an amount of about 400 to about 800 mg/day orally, and (3) pegylated interferon (Peg-Intron or Pegasys) is administered in an amount of about 3 to about 6 micrograms/kg/day.

In another example (e.g., non-Hodgkin's lymphoma): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 50 mg to about 200 mg twice a day, and in another example about 75 mg to about 125 mg administered twice a day, and in yet another example about 100 mg administered twice a day, and (2) Genasense (antisense to BCL-2) is administered as a continuous IV infusion at a dose of about 2 to about 5 mg/kg/day (e.g., 3 mg/kg/day) for 5 to 7 days every 3 to 4 weeks.

In another example (e.g., multiple myeloma): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 50 mg to about 200 mg twice a day, and in another example about 75 mg to about 125 mg administered twice a day, and in yet another example about 100 mg administered twice a day, and (2) the proteosome inhibitor (e.g., PS-341 – Millenium) is administered in an amount of about 1.5mg/m^2 twice weekly for two consecutive weeks with a one week rest period.

In another example (e.g., multiple myeloma): (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) is administered in an amount of about 50 mg to about 200 mg twice a day, and in another example about 75 mg to about 125 mg administered twice a day, and in yet another example about 100 mg administered twice a day, and (2) the Thalidomide (or related imid) is administered orally in an amount of about 200 to about 800 mg/day, with dosing being continuous until relapse or toxicity.

In another example of the above examples the Taxotere and cisplatin, the Taxotere and carboplatin, the Taxol and carboplatin, or the Taxol and cisplatin are administered on the same day.

Antineoplastic agents that can be used in combination with the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) are: (1) taxanes such as paclitaxel (TAXOL®) and/or docetaxel (Taxotere®), (2) platinum coordinator compounds, such as, for example, carboplatin, cisplatin and oxaliplatin, (3) EGF inhibitors that are antibodies, such as: HER2 antibodies (such as, for example trastuzumab (Herceptin®), Genentech, Inc.), Cetuximab (Erbitux, IMC-C225, ImClone Systems), EMD 72000 (Merck KGaA), anti-EFGR monoclonal antibody ABX (Abgenix), TheraCIM-h-R3 (Center of Molecular Immunology), monoclonal antibody 425 (Merck KGaA), monoclonal antibody ICR-62 (ICR, Sutton, England); Herzyme (Elan Pharmaceutical Technologies and Ribozyme Pharmaceuticals), PKI 166 (Novartis), EKB 569 (Wyeth-Ayerst), GW 572016 (GlaxoSmithKline), CI 1033 (Pfizer Global Research and Development), trastuzmab-maytansinoid conjugate (Genentech, Inc.), mitumomab (Imclone Systems and Merck KGaA) and Melvax II (Imclone Systems and Merck KgaA), (4) EGF inhibitors that are small molecules, such as, Tarceva (TM) (OSI-774, OSI Pharmaceuticals, Inc.), and Iressa (ZD 1839, Astra Zeneca), (5) VEGF inhibitors that are antibodies such as: bevacizumab (Genentech, Inc.), and IMC-1C11 (ImClone Systems), DC 101 (a KDR VEGF Receptor 2 from ImClone Systems), (6) VEGF kinase inhibitors that are small molecules such as SU 5416 (from Sugen, Inc), SU 6688 (from Sugen, Inc.), Bay 43-9006 (a dual VEGF and bRAF inhibitor from Bayer Pharmaceuticals and Onyx Pharmaceuticals), (7) estrogen receptor antagonists or selective estrogen receptor modulators (SERMs), such as tamoxifen, idoxifene, raloxifene, trans-2,3-dihydroraloxifene, levormeloxifene, droloxifene, MDL 103,323, and acolbifene (Schering Corp.), (8) anti-tumor nucleoside derivatives such as 5-fluorouracil, gemcitabine or capecitabine, (9) epothilones such as BMS-247550 (Bristol-Myers Squibb), and EPO906 (Novartis Pharmaceuticals), (10) topoisomerase inhibitors such as topotecan (Glaxo SmithKline), and Camptosar (Pharmacia), (11) vinca alkaloids, such as, navelbine (Anvar and Fabre, France), vincristine and vinblastine, and (12) antibodies that are inhibitors of $\alpha V\beta 3$ integrins, such as, LM-609 (see, Clinical Cancer Research, Vol. 6, page 3056-3061, August 2000, the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto).

In one embodiment the antineoplastic agents are selected from the group consisting of: paclitaxel, docetaxel, carboplatin, cisplatin, gemcitabine, tamoxifen, Herceptin, Cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, navelbine, IMC-1C11, SU5416 and SU6688. In another embodiment the antineoplastic agents are selected from the group consisting of: paclitaxel, docetaxel, carboplatin, cisplatin, navelbine, gemcitabine, and Herceptin.

In general when more than one antineoplastic agent is used in the methods of this invention, the antineoplastic agents are administered on the same day either concurrently or consecutively in their standard dosage form. For example, the antineoplastic agents are usually administered intravenously, preferably by an IV drip using IV solutions well known in the art (e.g., isotonic saline (0.9% NaCl) or dextrose solution (e.g., 5% dextrose)).

When two or more antineoplastic agents are used, the antineoplastic agents are generally administered on the same day; however, those skilled in the art will appreciate that the antineoplastic agents can be administered on different days and in different weeks. The skilled clinician can administer the antineoplastic agents according to their recommended dosage schedule from the manufacturer of the agent and can adjust the schedule according to the needs of the patient, e.g., based on the patient's response to the treatment. For example, when gemcitabine is used in combination with a platinum coordinator compound, such as, for example, cisplatin, to treat lung cancer, both the gemcitabine and the cisplatin are given on the same day on day one of the treatment cycle, and then gemcitabine is given alone on day 8 and given alone again on day 15

Thus, one embodiment of this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), a taxane, and a platinum coordination compound.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), a taxane, and a platinum coordination compound, wherein said FPT inhibitor is administered every day, said taxane is administered once per week per cycle, and said platinum coordinator compound is administered once per week per cycle. In another embodiment the treatment is for one to four weeks per cycle.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), a taxane, and a platinum coordination compound, wherein said FPT inhibitor is administered every day, said taxane is administered once every three weeks per cycle, and said platinum coordinator compound is administered once every three weeks per cycle. In another embodiment the treatment is for one to three weeks per cycle.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), paclitaxel, and carboplatin. In another embodiment, said FPT inhibitor is administered every day, said paclitaxel is administered once per week per cycle, and said carboplatin is administered once per week per cycle. In another embodiment the treatment is for one to four weeks per cycle.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), paclitaxel, and carboplatin. In another embodiment, said FPT inhibitor is administered every day, said paclitaxel is administered once every three weeks per cycle, and said carboplatin is administered once every three weeks per cycle. In another embodiment the treatment is for one to three weeks per cycle.

Another embodiment of this invention is directed to a method for treating non small cell lung cancer in a patient in need of such treatment comprising administering daily a therapeutically effective amount of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), administering a therapeutically effective amount of carboplatin once a week per cycle, and administering a therapeutically effective amount of paclitaxel once a week per cycle, wherein the treatment is given for one to four weeks per cycle. In another embodiment said FPT inhibitor is administered twice per day. In another embodiment said carboplatin and said paclitaxel are administered on the same day, and in another embodiment said carboplatin and said paclitaxel are administered consecutively, and in another embodiment said carboplatin is administered after said paclitaxel.

Another embodiment of this invention is directed to a method for treating non small cell lung cancer in a patient in need of such treatment comprising administering

daily a therapeutically effective amount of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), administering a therapeutically effective amount of carboplatin once every three weeks per cycle, and administering a therapeutically effective amount of paclitaxel once every three weeks per cycle, wherein the treatment is given for one to three weeks. In another embodiment said FPT inhibitor is administered twice per day. In another embodiment said carboplatin and said paclitaxel are administered on the same day, and in another embodiment said carboplatin and said paclitaxel are administered consecutively, and in another embodiment said carboplatin is administered after said paclitaxel.

Another embodiment of this invention is directed to a method for treating non small cell lung cancer in a patient in need of such treatment comprising administering about 50 to about 200 mg of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) twice a day, administering carboplatin once per week per cycle in an amount to provide an AUC of about 2 to about 8 (and in another embodiment about 2 to about 3), and administering once per week per cycle about 60 to about 300 mg/m^2 (and in another embodiment about 50 to 100mg/m^2, and in yet another embodiment about 60 to about 80 mg/m^2) of paclitaxel, wherein the treatment is given for one to four weeks per cycle. In another embodiment said FPT inhibitor is administered in amount of about 75 to about 125 mg twice a day, and in another embodiment about 100 mg twice a day. In another embodiment said carboplatin and said paclitaxel are administered on the same day, and in another embodiment said carboplatin and said paclitaxel are administered consecutively, and in another embodiment said carboplatin is administered after said paclitaxel.

In another embodiment, this invention is directed to a method for treating non small cell lung cancer in a patient in need of such treatment comprising administering about 50 to about 200 mg of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) twice a day, administering carboplatin once every three weeks per cycle in an amount to provide an AUC of about 2 to about 8 (in another embodiment about 5 to about 8, and in another embodiment 6), and administering once every three weeks per cycle about 150 to about 250 mg/m^2 (and in another embodiment about 175 to about 225 mg/m^2, and in another embodiment 175 mg/m^2) of paclitaxel, wherein the treatment is given for one to three weeks. In another embodiment said FPT inhibitor is administered in an amount of about 75 to about 125 mg twice a day, and in another embodiment about 100 mg twice a day. In another embodiment said carboplatin and

said paclitaxel are administered on the same day, and in another embodiment said carboplatin and said paclitaxel are administered consecutively, and in another embodiment said carboplatin is administered after said paclitaxel.

Other embodiments of this invention are directed to methods of treating cancer as described in the above embodiments except that in place of paclitaxel and carboplatin the taxanes and platinum coordinator compounds used together in the methods are: (1) docetaxel (Taxotere®) and cisplatin; (2) paclitaxel and cisplatin; and (3) docetaxel and carboplatin. In another embodiment of the methods of this invention cisplatin is used in amounts of about 30 to about 100 mg/m^2. In the another embodiment of the methods of this invention docetaxel is used in amounts of about 30 to about 100 mg/m^2.

In another embodiment this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), a taxane, and an EGF inhibitor that is an antibody. In another embodiment the taxane used is paclitaxel, and the EGF inhibitor is a HER2 antibody (in one embodiment Herceptin) or Cetuximab, and in another embodiment Herceptin is used. The length of treatment, and the amounts and administration of the FPT inhibitor and the taxane are as described in the embodiments above. The EGF inhibitor that is an antibody is administered once a week per cycle, and in another embodiment is administered on the same day as the taxane, and in another embodiment is administered consecutively with the taxane. For example, Herceptin is administered in a loading dose of about 3 to about 5 mg/m^2 (in another embodiment about 4 mg/m^2), and then is administered in a maintenance dose of about 2 mg/m^2 once per week per cycle for the remainder of the treatment cycle (usually the cycle is 1 to 4 weeks). In one embodiment the cancer treated is breast cancer.

In another embodiment this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of: (1) the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), (2) a taxane, and (3) an antineoplastic agent selected from the group consisting of: (a) an EGF inhibitor that is a small molecule, (b) a VEGF inhibitor that is an antibody, and (c) a VEGF kinase inhibitor that is a small molecule. In another embodiment, the taxane paclitaxel or docetaxel is used. In another embodiment the antineoplastic agent is selected from the group consisting of: tarceva, Iressa, bevacizumab,

SU5416, SU6688 and BAY 43-9006. The length of treatment, and the amounts and administration of the FPT inhibitor and the taxane are as described in the embodiments above. The VEGF kinase inhibitor that is an antibody is usually given once per week per cycle. The EGF and VEGF inhibitors that are small molecules are usually given daily per cycle. In another embodiment, the VEGF inhibitor that is an antibody is given on the same day as the taxane, and in another embodiment is administered concurrently with the taxane. In another embodiment, when the EGF inhibitor that is a small molecule or the VEGF inhibitor that is a small molecule is administered on the same day as the taxane, the administration is concurrently with the taxane. The EGF or VEGF kinase inhibitor is generally administered in an amount of about 10 to about 500 mg/m^2.

In another embodiment this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), an anti-tumor nucleoside derivative, and a platinum coordination compound.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), an anti-tumor nucleoside derivative, and a platinum coordination compound, wherein said FPT inhibitor is administered every day, said anti-tumor nucleoside derivative is administered once per week per cycle, and said platinum coordinator compound is administered once per week per cycle. Although the treatment can be for one to four weeks per cycle, in one embodiment the treatment is for one to seven weeks per cycle.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), an anti-tumor nucleoside derivative, and a platinum coordination compound, wherein said FPT inhibitor is administered every day, said an anti-tumor nucleoside derivative is administered once per week per cycle, and said platinum coordinator compound is administered once every three weeks per cycle. Although the treatment can be for one to four weeks per cycle, in one embodiment the treatment is for one to seven weeks per cycle.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), gemcitabine, and cisplatin. In another embodiment, said FPT inhibitor is administered every day, said gemcitabine is administered once per week per cycle, and said cisplatin is administered once per week per cycle. In one embodiment the treatment is for one to seven weeks per cycle.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), gemcitabine, and cisplatin. In another embodiment, said FPT inhibitor is administered every day, said gemcitabine is administered once per week per cycle, and said cisplatin is administered once every three weeks per cycle. In another embodiment the treatment is for one to seven weeks.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), gemcitabine, and carboplatin. In another embodiment said FPT inhibitor is administered every day, said gemcitabine is administered once per week per cycle, and said carboplatin is administered once per week per cycle. In another embodiment the treatment is for one to seven weeks per cycle.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), gemcitabine, and carboplatin. In another embodiment said FPT inhibitor is administered every day, said gemcitabine is administered once per week per cycle, and said carboplatin is administered once every three weeks per cycle. In another embodiment the treatment is for one to seven weeks per cycle.

In the above embodiments using gemcitabine, the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) and the platinum coordinator compound are administered as described above for the embodiments using taxanes. Gemcitabine is administered in an amount of about 500 to about 1250 mg/m^2. In one embodiment the gemcitabine is administered on the same day as the platinum coordinator compound, and in another embodiment consecutively with the platinum coordinator

compound, and in another embodiment the gemcitabine is administered after the platinum coordinator compound.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating cancer in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) and an antineoplastic agent selected from: (1) EGF inhibitors that are antibodies, (2) EGF inhibitors that are small molecules, (3) VEGF inhibitors that are antibodies, and (4) VEGF kinase inhibitors that are small molecules all as described above. The treatment is for one to seven weeks per cycle, and generally for one to four weeks per cycle. The FPT inhibitor is administered in the same manner as described above for the other embodiments of this invention. The small molecule antineoplastic agents are usually administered daily, and the antibody antineoplastic agents are usually administered once per week per cycle. In one embodiment the antineoplastic agents are selected from the group consisting of: Herceptin, Cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, IMC-1C11, SU5416, SU6688 and BAY 43-9006.

In the embodiments of this invention wherein a platinum coordinator compound is used as well as at least one other antineoplastic agent, and these drugs are administered consecutively, the platinum coordinator compound is generally administered after the other antineoplastic agents have been administered.

Other embodiments of this invention include the administration of a therapeutically effective amount of radiation to the patient in addition to the administration of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) and antineoplastic agents in the embodiments described above. Radiation is administered according to techniques and protocols well know to those skilled in the art.

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising at least two different antineoplastic agents and a pharmaceutically acceptable carrier for intravenous administration. Preferably the pharmaceutically acceptable carrier is an isotonic saline solution (0.9% NaCl) or a dextrose solution (e.g., 5% dextrose).

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) and at least two different antineoplastic agents and a pharmaceutically acceptable carrier for

intravenous administration. Preferably the pharmaceutically acceptable carrier is an isotonic saline solution (0.9% NaCl) or a dextrose solution (e.g., 5% dextrose).

Another embodiment of this invention is directed to a pharmaceutical composition comprising the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) and at least one antineoplastic agent and a pharmaceutically acceptable carrier for intravenous administration. Preferably the pharmaceutically acceptable carrier is an isotonic saline solution (0.9% NaCl) or a dextrose solution (e.g., 5% dextrose).

Those skilled in the art will appreciate that the compounds (drugs) used in the methods of this invention are available to the skilled clinician in pharmaceutical compositions (dosage forms) from the manufacturer and are used in those compositions. So, the recitation of the compound or class of compounds in the above described methods can be replaced with a recitation of a pharmaceutical composition comprising the particular compound or class of compounds. For example, the embodiment directed to a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention), a taxane, and a platinum coordination compound, includes within its scope a method of treating cancer comprising administering to a patient in need of such treatment therapeutically effective amounts of a pharmaceutical composition comprising the FPT inhibitor, a pharmaceutical composition comprising a taxane, and a pharmaceutical composition comprising a platinum coordination compound.

The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage for a particular situation is within the skill of the art.

The amount and frequency of administration of the FPT inhibitor (i.e., compound of this invention) and the antineoplastic agents will be regulated according to the judgment of the attending clinician (physician) considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the cancer being treated.

The antineoplastic agent can be administered according to therapeutic protocols well known in the art. It will be apparent to those skilled in the art that the administration of the antineoplastic agent can be varied depending on the cancer being treated and the known effects of the antineoplastic agent on that disease. Also, in accordance with the knowledge of the skilled clinician, the therapeutic protocols (e.g., dosage amounts and times of administration) can be varied in view of

the observed effects of the administered therapeutic agents on the patient, and in view of the observed responses of the cancer to the administered therapeutic agents.

The initial administration can be made according to established protocols known in the art, and then, based upon the observed effects, the dosage, modes of administration and times of administration can be modified by the skilled clinician.

The particular choice of antineoplastic agent will depend upon the diagnosis of the attending physicians and their judgement of the condition of the patient and the appropriate treatment protocol.

The determination of the order of administration, and the number of repetitions of administration of the antineoplastic agent during a treatment protocol, is well within the knowledge of the skilled physician after evaluation of the cancer being treated and the condition of the patient.

Thus, in accordance with experience and knowledge, the practicing physician can modify each protocol for the administration of an antineoplastic agent according to the individual patient's needs, as the treatment proceeds. All such modifications are within the scope of the present invention.

The attending clinician, in judging whether treatment is effective at the dosage administered, will consider the general well-being of the patient as well as more definite signs such as relief of cancer-related symptoms (e.g., pain, cough (for lung cancer), and shortness of breath (for lung cancer)), inhibition of tumor growth, actual shrinkage of the tumor, or inhibition of metastasis. Size of the tumor can be measured by standard methods such as radiological studies, e.g., CAT or MRI scan, and successive measurements can be used to judge whether or not growth of the tumor has been retarded or even reversed. Relief of disease-related symptoms such as pain, and improvement in overall condition can also be used to help judge effectiveness of treatment.

Other embodiments of this invention are directed to the use of a combination of at least one (e.g., one) compound of formula I and drugs for the treatment of breast cancer, i.e., this invention is directed to a combination therapy for the treatment of breast cancer. Those skilled in the art will appreciate that the compounds of formula I and drugs are generally administered as individual pharmaceutical compositions. The use of a pharmaceutical composition comprising more than one drug is within the scope of this invention.

Thus, another embodiment of this invention is directed to a method of treating (or preventing) breast cancer (i.e., postmenopausal and premenopausal breast cancer, e.g., hormone-dependent breast cancer) in a patient in need of such treatment comprising administering to said patient a therapeutically effective amount of at least one (e.g., one) compound of formula I and a therapeutically effective amount of at least one antihormonal agent selected from the group consisting of: (a) aromatase inhibitors, (b) antiestrogens, and (c) LHRH analogues; and said treatment optionally including the administration of at least one chemotherapeutic agent.

The compound of formula I is preferably administered orally, and in one embodiment is administered in capsule form.

Examples of aromatase inhibitors include but are not limited to: Anastrozole (e.g., Arimidex), Letrozole (e.g., Femara), Exemestane (Aromasin), Fadrozole and Formestane (e.g., Lentaron).

Examples of antiestrogens include but are not limited to: Tamoxifen (e.g., Nolvadex), Fulvestrant (e.g., Faslodex), Raloxifene (e.g., Evista), and Acolbifene.

Examples of LHRH analogues include but are not limited to: Goserelin (e.g., Zoladex) and Leuprolide (e.g., Leuprolide Acetate, such as Lupron or Lupron Depot).

Examples of chemotherapeutic agents include but are not limited to: Trastuzumab (e.g., Herceptin), Gefitinib (e.g., Iressa), Erlotinib (e.g., Erlotinib HCl, such as Tarceva), Bevacizumab (e.g., Avastin), Cetuximab (e.g., Erbitux), and Bortezomib (e.g., Velcade).

Preferably, when more than one antihormonal agent is used, each agent is selected from a different category of agent. For example, one agent is an aromatase inhibitor (e.g., Anastrozole, Letrozole, or Exemestane) and one agent is an antiestrogen (e.g., Tamoxifen or Fulvestrant).

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one (e.g., one) compound of formula I and at least one antihormonal agent selected from the group consisting of: (a) aromatase inhibitors, (b) antiestrogens, and (c) LHRH analogues; and administering an effective amount of at least one chemotherapeutic agent.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said

treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and at least one antihormonal agent selected from the group consisting of: (a) aromatase inhibitors, (b) antiestrogens, and (c) LHRH analogues.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and at least one antihormonal agent selected from the group consisting of: (a) aromatase inhibitors, and (b) antiestrogens.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), at least one antihormonal agent selected from the group consisting of: (a) aromatase inhibitors and (b) antiestrogens; and at least one chemotherapeutic agent.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and at least one aromatase inhibitor.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), at least one aromatase inhibitor, and at least one chemotherapeutic agent.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of: (1) at least one compound of formula I (e.g., one); and (2) at least one antihormonal agent selected from the group consisting of: (a) aromatase inhibitors that are selected from the group consisting of Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Fadrozole and Formestane, (b) antiestrogens that are selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene, and (c) LHRH analogues that are selected from the group consisting of: Goserelin and Leuprolide; and administering an effective amount of at least one chemotherapeutic agent selected from the group

consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of: (1) at least one compound of formula formula I (e.g., one); and (2) at least one antihormonal agent selected from the group consisting of: (a) aromatase inhibitors that are selected from the group consisting of Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Fadrozole and Formestane, (b) antiestrogens that are selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene, and (c) LHRH analogues that are selected from the group consisting of: Goserelin and Leuprolide.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of: (1) at least one compound of formula formula I (e.g., one); and (2) at least one antihormonal agent selected from the group consisting of: (a) aromatase inhibitors that are selected from the group consisting of Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Fadrozole and Formestane, and (b) antiestrogens that are selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of: (1) at least one compound of formula I (e.g., one); and (2) at least one antihormonal agent selected from the group consisting of: (a) aromatase inhibitors that are selected from the group consisting of Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Fadrozole and Formestane, (b) antiestrogens that are selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene; and administering an effective amount of at least one chemotherapeutic agents are selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of: (1) at least one compound of formula I (e.g., one); and (2) at least one aromatase inhibitor

selected from the group consisting of Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Fadrozole and Formestane.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of: (1) at least one compound of formula I (e.g., one); (2) at least one aromatase inhibitor that is selected from the group consisting of Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Fadrozole and Formestane; and (3) administering an effective amount of at least one chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of: (1) at least one compound of formula I (e.g., one); (2) at least one aromatase inhibitor; and (3) at least one LHRH analogue.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of:(1) at least one compound of formula I (e.g., one); (2) at least one antiestrogen ; and (3) at least one LHRH analogue.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of: (1) at least one compound of formula I (e.g., one); (2) at least one aromatase inhibitor that is selected from the group consisting of Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Fadrozole and Formestane; and (3) at least one LHRH analogue that is selected from the group consisting of: Goserelin and Leuprolide.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of: (1) at least one compound of formula I (e.g., one); (2) at least one antiestrogen that is selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene; and (3) at least one LHRH analogue that is selected from the group consisting of: Goserelin and Leuprolide.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Anastrozole.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Letrazole.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Exemestane.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and and Fadrozole.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Formestane.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Tamoxifen.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) Fulvestrant.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Raloxifene.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said

treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Acolbifene.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Goserelin.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and and Leuprolide.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Anastrozole, and an antiestrogen selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Letrozole, and an antiestrogen selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Exemestane, and an antiestrogen selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Fadrozole, and an antiestrogen selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one

compound of formula I (e.g., one), Formestane, and an antiestrogen selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Anastrozole, and Tamoxifen.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Letrozole, and Tamoxifen.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Exemestane, and Tamoxifen.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Fadrozole, and Tamoxifen.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Formestane, and Tamoxifen.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Anastrozole, and Fulvestrant.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Letrozole, and Fulvestrant.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Exemestane, and Fulvestrant.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Fadrozole, and Fulvestrant.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Formestane, and Fulvestrant.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Anastrozole, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Letrozole, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Exemestane, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Fadrozole, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said

treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Formestane, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Tamoxifen, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Fulvestrant, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Raloxifene, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Acolbifene, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Goserelin, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Leuprolein, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Anastrozole, an antiestrogen selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Letrozole, an antiestrogen selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Exemestane, an antiestrogen selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Fadrozole, an antiestrogen selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Formestane, an antiestrogen selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Anastrozole, Tamoxifen, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Letrozole, Tamoxifen, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Exemestane, Tamoxifen, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Fadrozole, Tamoxifen, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one

compound of formula I (e.g., one), Formestane, Tamoxifen, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Anastrozole, Fulvestrant, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Letrozole, Fulvestrant, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Exemestane, Fulvestrant, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Fadrozole, Fulvestrant, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Formestane, Fulvestrant, and a chemotherapeutic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Goserelin and Tamoxifen.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Goserelin, and Fulvestrant.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Goserelin, and Raloxifene.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Goserelin and Acolbifene.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Leuprolide, and Tamoxifen.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Leuprolide, and Fulvestrant.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Leuprolide, and Raloxifene.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Leuprolide and Acolbifene.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said

treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Goserelin and Anastrozole.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Goserelin and Letrozole.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Goserelin and Exemestane.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Goserelin and Fadrozole.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Goserelin and Formestane.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Leuprolide and Anastrozole.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Leuprolide and Letrozole.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Leuprolide and Exemestane.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Leuprolide and Fadrozole.

Another embodiment of this invention is directed to a method of treating or preventing breast cancer in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Leuprolide and Formestane.

Another embodiment of this invention is directed to the treatment or prevention of breast cancer in a patient in need of such treatment, said treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Anastrozole.

Another embodiment of this invention is directed to the treatment or prevention of breast cancer in a patient in need of such treatment, said treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Letrozole.

Another embodiment of this invention is directed to the treatment or prevention of breast cancer in a patient in need of such treatment, said treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Exemestane.

Another embodiment of this invention is directed to the treatment or prevention of breast cancer in a patient in need of such treatment, said treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Tamoxifen.

Another embodiment of this invention is directed to the treatment or prevention of breast cancer in a patient in need of such treatment, said treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one) and Fulvestrant.

Another embodiment of this invention is directed to the treatment or prevention of breast cancer in a patient in need of such treatment, said treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Anastrozole, and Fulvestrant.

Another embodiment of this invention is directed to the treatment or prevention of breast cancer in a patient in need of such treatment, said treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Letrozole, and Fulvestrant.

Another embodiment of this invention is directed to the treatment or prevention of breast cancer in a patient in need of such treatment, said treatment comprising the

administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Exemestane, and Fulvestrant.

Another embodiment of this invention is directed to the treatment or prevention of breast cancer in a patient in need of such treatment, said treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Anastrozole, and Tamoxifen.

Another embodiment of this invention is directed to the treatment or prevention of breast cancer in a patient in need of such treatment, said treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Letrozole, and Tamoxifen.

Another embodiment of this invention is directed to the treatment or prevention of breast cancer in a patient in need of such treatment, said treatment comprising the administration of a therapeutically effective amount of at least one compound of formula I (e.g., one), Exemestane, and Tamoxifen.

Other embodiments of this invention are directed to any of the above described embodiments for the treatment of Breast Cancer wherein the chemotherapeutic agent is Trastuzumab.

Other embodiments of this invention are directed to any of the above described embodiments for the treatment of Breast Cancer wherein the method is directed to a method of treating breast cancer.

The compound of formula I, antihormonal agents and chemotherapeutic agents can be administered concurrently or sequentially.

The antihormonal agents and optional chemotherapeutic agents are administered according to their protocols, dosage amounts, and dosage forms that are well know to those skilled in the art (e.g., the Physician's Desk Reference or published literature). For example, for Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Leuprolide and Goserelin, see the Physician's Desk Reference, 57th Edition, 2003, published by Thomas PDR at Montvale, N.J. 07645-1742, the disclosure of which is incorporated herein by reference thereto.

In general, in the embodiments directed to the methods of treating Breast Cancer: (1) the compound of formula I can be administered daily (e.g., once per day, and in one embodiment twice a day), (2) the aromatase inhibitors can be administered in accordance with the known protocol for the aromatase inhibitor used (e.g., once per day), (3) the antiestrogens can be administered in accordance with the

known protocol for the antiestrogen used (e.g., from once a day to once a month), (4) the LHRH analogue can be administered in accordance with the known protocol for the LHRH analogue used (e.g., once a month to once every three months), and (5) the chemotherapeutic agent can be administered in accordance with the known protocol for the chemotherapeutic agent used (e.g., from once a day to once a week).

Radiation therapy, if administered, is generally administered according to known protocols before administration of the compound of formula I, antihormonal agents and optional chemotherapeutic agents.

Treatment according to the methods of treating Breast Cancer is continuous (i.e., a continuous dosing schedule is followed). The treatment is continued until there is a complete response, or until the skilled clinician determines that the patient is not benefiting from the treatment (for example, when there is disease progression).

The continuous treatment protocol for Breast Cancere can be changed to a discontinuous treatment schedule if, in the judgment of the skilled clinician, the patient would benefit from a discontinuous treatment schedule with one or more of the administered drugs. For example, the compound of formula I can be given using a discontinous treatment schedule while the remaining drugs used in the treatment are given as described herein. An example of a discontinuous treatment protocol for the compound of formula I is a repeating cycle of three weeks with the compound of formula I followed by one week without the compound of formula I.

After a complete response is achieved with the Breast Cancer treatment, maintenance therapy with the compound of formula I can be continued using the dosing described in the methods of this invention. Maintenance therapy can also include administration of the antihormonal agents using the dosing described in the methods of this invention. Maintenance therapy can just be with the antihormonal agents. For example, after a complete response is achieved, an aromatase inhibitor (e.g., Anastrozole, Letrozole or Exemestane) can be continued for up to five years. Or, for example, an antiestrogen, e.g., Tamoxifen, may be used for up to five years after a complete response is achieved. Or, for example, an antiestrogen (e.g., Tamoxifen) can be used for up to five years after a complete response is achieved followed by the use of an aromatase inhibitor (e.g., Anastrozole, Letrozole or Exemestane) for up to five years.

In the embodiments directed to the treatment of Breast Cancer described above, the compound of formula I is administered continuously in a total daily dose of

about 100 mg to about 600 mg. Usually this amount is administered in divided doses, and in one embodiment this amount is administered twice a day. In one embodiment the compound of formula I is dosed twice a day in an amount of about 50 mg to about 300 mg per dose. In another embodiment the compound of formula I is dosed twice a day in an amount of about 100 mg to about 200 mg per dose. Examples include the compound of formula I being dosed twice a day at 100 mg per dose. Examples also include the compound of formula I being dosed twice a day at 200 mg per dose.

Anastrozole is administered p.o. and is dosed once a day in amounts of about 0.5 to about 10 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 1.0 mg per dose.

Letrozole is administered p.o. and is dosed once a day in amounts of about 1.0 to about 10 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 2.5 mg per dose.

Exemestane is administered p.o. and is dosed once a day in amounts of about 10 to about 50 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 25 mg per dose.

Fadrozole is administered p.o. and is dosed twice a day in amounts of about 0.5 to about 10 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 2.0 mg per dose.

Formestane is administered i.m. and is dosed once every two weeks in amounts of about 100 to about 500 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 250 mg per dose.

Tamoxifen is administered p.o. and is dosed once a day in amounts of about 10 to about 100 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 20 mg per dose.

Fulvestrant is administered i.m. and is dosed once a month in amounts of about 100 to about 1000 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 250 mg per dose.

Raloxifene is administered p.o. and is dosed once a day in amounts of about 10 to about 120 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 60 mg per dose.

Acolbifene is administered p.o. and is dosed once a day in amounts of about 5 to about 20 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 20 mg per dose.

Goserelin is administered s.c. and is dosed once a month, or once every three months, in amounts of about 2 to about 20 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 3.6 mg per dose when administered once a month, and in another embodiment in an amount of about 10.8 mg per dose when administered once every three months.

Leuprolide is administered s.c. and is dosed once a month, or once every three months, in amounts of about 2 to about 20 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 3.75 mg per dose when administered once a month, and in another embodiment in an amount of about 11.25 mg per dose when administered once every three months.

Trastuzumab is administered by i.v. and is dosed once a week in amounts of about 2 to about 20 mpk per dose, and in one embodiment in an amount of about 2 mpk per dose. Trastuzumab is generally initially administered in a loading dose that is generally twice the dose of the weekly dose. Thus, for example, a 4 mpk loading dose is administered and then dosing is 2 mpk per dose per week.

Gefitinib is administered p.o. and is dosed once a day in amounts of about 100 to about 1000 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 250 mg per dose.

Erlotinib is administered p.o. and is dosed once a day in amounts of about 100 to about 500 mg per dose, and in one embodiment in an amount of about 150 mg per dose.

Bevacizumab is administered i.v. and is dosed once every two weeks in amounts of about 2.5 to about 15 mg per kilogram of body weight per dose; and in one embodiment in an amount of about 10 mg per kilogram per dose.

Cetuximab is administered i.v. and is dosed once a week in amounts of about 200 to about 500 mg per meter squared dose, and in one embodiment in an amount of about 250 mg per meter squared per dose.

Bortezomib is administered i.v. and is dosed twice a week for 2 weeks followed by a 10 day rest period (21 day treatment cycle) for a maximum of 8 treatment cycles in amounts of about 1.0 to about 2.5 mg per meter squared per dose, and in one embodiment in an amount of about 1.3 mg per meter squared per dose.

Thus in one embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I orally in an amount of

about 50 mg to about 300 mg per dose wherein each dose is administered twice a day, and (2) Anastrozole p.o. in an amount of about 0.5 to about 10 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I orally in an amount of about 100 to 200 mg per dose, wherein each dose is administered twice a day, and (2) Anastrozole in an amount of about 1.0 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I orally in an amount of about 50 mg to about 300 mg per dose wherein each dose is administered twice a day, and (2) Letrozole p.o. in an amount of about 1.0 to about 10 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I in an amount of about 100 to 200 mg per dose, wherein each dose is administered twice a day, and (2) Letrozole p.o. in an amount of about 2.5 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I orally in an amount of about 50 mg to about 300 mg per dose wherein each dose is administered twice a day, and (2) Exemestane p.o. in an amount of about 10 to about 50 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I in an amount of about 100 to 200 mg per dose, wherein each dose is administered twice a day, and (2) Exemestane in an amount of about 25 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I orally in an amount of about 50 mg to about 300 mg per dose wherein each dose is administered twice a day, and (2)

Fulvestrant i.m. in an amount of about 100 to about 1000 mg per dose wherein each dose is given once a month.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I orally in an amount of about 100 to 200 mg per dose, wherein each dose is administered twice a day, and (2) Fulvestrant i.m. in an amount of about 250 mg per dose wherein each dose is given once a month.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 50 mg to about 300 mg per dose wherein each dose is administered twice a day, and (2) Tamoxifen p.o. in an amount of about 10 to about 100 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 100 to 200 mg per dose, wherein each dose is administered twice a day, and (2) Tamoxifen p.o. in an amount of about 20 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In other embodiments of the invention breast cancer is treated in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises the administration of the compound of formula I, one of the aromatase inhibitors (e.g., Anastrozole, Letrozole, or Exemestane, and in one embodiment Anastrozole), and one of the antiestrogens (e.g., Fulvestrant or Tamoxifen), wherein the compound of formula I, aromatase inhibitor and antiestrogen are administered in the dosages described above.

Thus, for example in another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient : (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 50 mg to about 300 mg per dose wherein each dose is administered twice a day, (2) Anastrozole p.o. in an amount of about 0.5 to about 10 mg per dose wherein each dose is given once a day, and (3) Fulvestrant i.m. in an amount of about 100 to about 1000 mg per dose wherein each dose is given once a month.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I p.o in an amount of about 100 to 200

mg per dose, wherein each dose is administered twice a day, (2) Anastrozole p.o. in an amount of about 1.0 mg per dose wherein each dose is given once a day, and (3) Fulvestrant i.m. in an amount of about 250 mg per dose wherein each dose is given once a month.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 50 mg to about 300 mg per dose wherein each dose is administered twice a day, (2) Letrozole p.o in an amount of about 1.0 to about 10 mg per dose wherein each dose is given once a day, and (3) Fulvestrant in an amount of about 100 to about 1000 mg per dose wherein each dose is given once a month.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 100 to 200 mg per dose, wherein each dose is administered twice a day, (2) Letrozole p.o. in an amount of about 2.5 mg per dose wherein each dose is given once a day, and (3) Fulvestrant i.m. in an amount of about 250 mg per dose wherein each dose is given once a month.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 50 mg to about 300 mg per dose wherein each dose is administered twice a day, (2) Exemestane p.o. in an amount of about 10 to about 50 mg per dose wherein each dose is given once a day, and (3) Fulvestrant i.m. in an amount of about 100 to about 1000 mg per dose wherein each dose is given once a month.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 100 to 200 mg per dose, wherein each dose is administered twice a day, (2) Exemestane p.o. in an amount of about 25 mg per dose wherein each dose is given once a day, and (3) Fulvestrant i.m. in an amount of about 250 mg per dose wherein each dose is given once a month.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering

to said patient: (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 50 mg to about 300 mg per dose wherein each dose is administered twice a day, (2) Anastrozole p.o. in an amount of about 0.5 to about 10 mg per dose wherein each dose is given once a day, and (3) Tamoxifen p.o.in an amount of about 10 to about 100 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 100 to 200 mg per dose, wherein each dose is administered twice a day, (2) Anastrozole p.o. in an amount of about 1.0 mg per dose wherein each dose is given once a day, and (3) Tamoxifen p.o. in an amount of about 20 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 50 mg to about 300 mg per dose wherein each dose is administered twice a day, (2) Letrozole p.o. in an amount of about 1.0 to about 10 mg per dose wherein each dose is given once a day, and (3) Tamoxifen p.o. in an amount of about 10 to about 100 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 100 to 200 mg per dose, wherein each dose is administered twice a day, (2) Letrozole p.o. in an amount of about 2.5 mg per dose wherein each dose is given once a day, and (3) Tamoxifen p.o. in an amount of about 20 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 50 mg to about 300 mg per dose wherein each dose is administered twice a day, (2) Exemestane p.o. in an amount of about 10 to about 50 mg per dose wherein each dose is given once a day, and (3) Tamoxifen p.o. in an amount of about 10 to about 100 mg per dose wherein each dose is given once a day.

In another embodiment of this invention breast cancer is treated (or prevented) in a patient in need of such treatment wherein said treatment comprises administering to said patient: (1) the compound of formula I p.o. in an amount of about 100 to 200 mg per dose, wherein each dose is administered twice a day, (2) Exemestane p.o. in an amount of about 25 mg per dose wherein each dose is given once a day, and (3) Tamoxifen p.o. in an amount of about 20 mg per dose wherein each dose is given once a day.

Those skilled in the art will appreciate that when other combinations of antihormonal agents are used, the individual antihormonal agent is used in the amounts specified above for that individual antihormonal agent.

Other embodiments of the treatment of Breast Cancer are directed to the methods of treating Breast Cancer described above wherein the compound of formula I is dosed twice a day in an amount of about 100 mg per dose.

Other embodiments of the treatment of Breast Cancer are directed to the methods of treating Breast Cancer described above wherein the compound of formula I is dosed twice a day in an amount of about 200 mg per dose.

Other embodiments of the treatment of Breast Cancer are directed to the methods of treating Breast Cancer described above wherein a chemotherapeutic agent is administered in addition to the compound of formula I and antihormonal agent (or antihormonal agents). In these embodiments the dosage ranges of the compound of formula I and antihormonal agents are as those described above in the combination therapies, or those described above for the individual compound of formula I and antihormonal agents, and the dosages of the chemotherapeutic agents are those described above for the individual chemotherapeutic agent. The dosages for the chemotherapeutic agents are well known in the art.

Other embodiments of this invention are directed to pharmaceutical compositions comprising the compound of formula I and at least one antihormonal agent and a pharmaceutically acceptable carrier.

Other embodiments of this invention are directed to pharmaceutical compositions comprising the compound of formula I, at least one antihormonal agent, at least one chemotherapeutic agent, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Other embodiments of this invention are directed to pharmaceutical compositions comprising the compound of formula I, at least one chemotherapeutic agent, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Those skilled in the art will recognize that the actual dosages and protocols for administration employed in the methods of this invention may be varied according to the judgment of the skilled clinician. A determination to vary the dosages and protocols for administration may be made after the skilled clinician takes into account such factors as the patient's age, condition and size, as well as the severity of the cancer being treated and the response of the patient to the treatment.

The particular choice of antihormonal agents, optional chemotherapeutic agents and optional radiation will depend upon the diagnosis of the attending physicians and their judgment of the condition of the patient and the appropriate treatment protocol.

The determination of the order of administration, and the number of repetitions of administration of the antihormonal agents, optional chemotherapeutic agents and optional radiation during a treatment protocol, is well within the knowledge of the skilled physician after evaluation of the breast cancer being treated and the condition of the patient.

Thus, in accordance with experience and knowledge, the practicing physician can modify each protocol for the administration of antihormonal agents, optional chemotherapeutic agents and optional radiation according to the individual patient's needs, as the treatment proceeds. All such modifications are within the scope of the present invention.

The attending clinician, in judging whether treatment is effective at the dosage administered, will consider the general well-being of the patient as well as more definite signs such as relief of cancer-related symptoms (e.g., pain), inhibition of tumor growth, actual shrinkage of the tumor, or inhibition of metastasis. Size of the tumor can be measured by standard methods such as radiological studies, e.g., CAT or MRI scan, and successive measurements can be used to judge whether or not growth of the tumor has been retarded or even reversed. Relief of disease-related symptoms such as pain, and improvement in overall condition can also be used to help judge effectiveness of treatment.

CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

Classes of compounds that can be used as chemotherapeutic agents (antineoplastic agent/microtubule affecting agents) include but are not limited to: alkylating agents, antimetabolites, natural products and their derivatives, hormones

and steroids (including synthetic analogs), and synthetics. Examples of compounds within these classes are given below.

Alkylating agents (including nitrogen mustards, ethylenimine derivatives, alkyl sulfonates, nitrosoureas and triazenes): Uracil mustard, Chlormethine, Cyclophosphamide (Cytoxan®), Ifosfamide, Melphalan, Chlorambucil, Pipobroman, Triethylene-melamine, Triethylenethiophosphoramine, Busulfan, Carmustine, Lomustine, Streptozocin, Dacarbazine, and Temozolomide.

Antimetabolites (including folic acid antagonists, pyrimidine analogs, purine analogs and adenosine deaminase inhibitors): Methotrexate, 5-Fluorouracil, Floxuridine, Cytarabine, 6-Mercaptopurine, 6-Thioguanine, Fludarabine phosphate, Pentostatine, and Gemcitabine.

Natural products and their derivatives (including vinca alkaloids, antitumor antibiotics, enzymes, lymphokines and epipodophyllotoxins): Vinblastine, Vincristine, Vindesine, Bleomycin, Dactinomycin, Daunorubicin, Doxorubicin, Epirubicin, Idarubicin, paclitaxel (paclitaxel is commercially available as Taxol® and is described in more detail below in the subsection entitled "Microtubule Affecting Agents"), paclitaxel derivatives (e.g. taxotere), Mithramycin, Deoxyco-formycin, Mitomycin-C, L-Asparaginase, Interferons (especially IFN-a), Etoposide, and Teniposide.

Hormones and steroids (including synthetic analogs): 17α-Ethinylestradiol, Diethylstilbestrol, Testosterone, Prednisone, Fluoxymesterone, Dromostanolone propionate, Testolactone, Megestrolacetate, Tamoxifen, Methylprednisolone, Methyl-testosterone, Prednisolone, Triamcinolone, Chlorotrianisene, Hydroxyprogesterone, Aminoglutethimide, Estramustine, Medroxyprogesteroneacetate, Leuprolide, Flutamide, Toremifene, Zoladex.

Synthetics (including inorganic complexes such as platinum coordination complexes): Cisplatin, Carboplatin, Hydroxyurea, Amsacrine, Procarbazine, Mitotane, Mitoxantrone, Levamisole, and Hexamethylmelamine.

Other chemotherapeutics include Navelbene, CPT-11, Anastrazole, Letrazole, Capecitabinbe, Reloxafine, and Droloxafine.

In one embodiment the antineoplastic agents selected from Cyclophasphamide, 5-Fluorouracil, Temozolomide, Vincristine, Cisplatin, Carboplatin, and Gemcitabine. In another embodiment, the antineoplastic agent is selected from Gemcitabine, Cisplatin and Carboplatin.

Methods for the safe and effective administration of most of these chemotherapeutic agents are known to those skilled in the art. In addition, their administration is described in the standard literature. For example, the administration of many of the chemotherapeutic agents is described in the "Physicians' Desk Reference" (PDR), e.g., 1996 edition (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, USA), the Physician's Desk Reference, 56th Edition, 2002 (published by Medical Economics company, Inc. Montvale, NJ 07645-1742), and the Physician's Desk Reference, 57th Edition, 2003 (published by Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742); the disclosures of which is incorporated herein by reference thereto.

MICROTUBULE AFFECTING AGENTS

As used herein, a microtubule affecting agent (e.g., paclitaxel, a paclitaxel derivative or a paclitaxel-like compound) is a compound that interferes with cellular mitosis, i.e., having an anti-mitotic effect, by affecting microtubule formation and/or action. Such agents can be, for instance, microtubule stabilizing agents or agents which disrupt microtubule formation.

Microtubule affecting agents useful in the invention are well known to those of skill in the art and include, but are not limited to allocolchicine (NSC 406042), Halichondrin B (NSC 609395), colchicine (NSC 757), colchicine derivatives (e.g., NSC 33410), dolastatin 10 (NSC 376128), maytansine (NSC 153858), rhizoxin (NSC 332598), paclitaxel (Taxol®, NSC 125973), paclitaxel derivatives (e.g., Taxotere, NSC 608832), thiocolchicine (NSC 361792), trityl cysteine (NSC 83265), vinblastine sulfate (NSC 49842), vincristine sulfate (NSC 67574), epothilone A, epothilone, and discodermolide (see Service, (1996) Science, 274:2009) estramustine, nocodazole, MAP4, and the like. Examples of such agents are also described in the scientific and patent literature, see, e.g., Bulinski (1997) J. Cell Sci. 110:3055-3064; Panda (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94:10560-10564; Muhlradt (1997) Cancer Res. 57:3344-3346; Nicolaou (1997) Nature 387:268-272; Vasquez (1997) Mol. Biol. Cell. 8:973-985; Panda (1996) J. Biol. Chem. 271:29807-29812.

In one embodiment the agents are compounds with paclitaxel-like activity. These include, but are not limited to paclitaxel and paclitaxel derivatives (paclitaxel-like compounds) and analogues. Paclitaxel and its derivatives (e.g. Taxol and Taxotere) are available commercially. In addition, methods of making paclitaxel and paclitaxel derivatives and analogues are well known to those of skill in the art (see,

e.g., U.S. Patent Nos: 5,569,729; 5,565,478; 5,530,020; 5,527,924; 5,508,447; 5,489,589; 5,488,116; 5,484,809; 5,478,854; 5,478,736; 5,475,120; 5,468,769; 5,461,169; 5,440,057; 5,422,364; 5,411,984; 5,405,972; and 5,296,506).

More specifically, the term "paclitaxel" as used herein refers to the drug commercially available as Taxol® (NSC number: 125973). Taxol® inhibits eukaryotic cell replication by enhancing polymerization of tubulin moieties into stabilized microtubule bundles that are unable to reorganize into the proper structures for mitosis. Of the many available chemotherapeutic drugs, paclitaxel has generated interest because of its efficacy in clinical trials against drug-refractory tumors, including ovarian and mammary gland tumors (Hawkins (1992) Oncology, 6: 17-23, Horwitz (1992) Trends Pharmacol. Sci. 13: 134-146, Rowinsky (1990) J. Natl. Canc. Inst. 82: 1247-1259).

Additional microtubule affecting agents can be assessed using one of many such assays known in the art, e.g., a semiautomated assay which measures the tubulin-polymerizing activity of paclitaxel analogs in combination with a cellular assay to measure the potential of these compounds to block cells in mitosis (see Lopes (1997) Cancer Chemother. Pharmacol. 41:37-47).

Generally, activity of a test compound is determined by contacting a cell with that compound and determining whether or not the cell cycle is disrupted, in particular, through the inhibition of a mitotic event. Such inhibition may be mediated by disruption of the mitotic apparatus, e.g., disruption of normal spindle formation. Cells in which mitosis is interrupted may be characterized by altered morphology (e.g., microtubule compaction, increased chromosome number, etc.).

Compounds with possible tubulin polymerization activity can be screened in vitro. For example, the compounds are screened against cultured WR21 cells (derived from line 69-2 wap-ras mice) for inhibition of proliferation and/or for altered cellular morphology, in particular for microtubule compaction. In vivo screening of positive-testing compounds can then be performed using nude mice bearing the WR21 tumor cells. Detailed protocols for this screening method are described by Porter (1995) Lab. Anim. Sci., 45(2):145-150.

Other methods of screening compounds for desired activity are well known to those of skill in the art. Typically such assays involve assays for inhibition of microtubule assembly and/or disassembly. Assays for microtubule assembly are described, for example, by Gaskin et al. (1974) J. Molec. Biol., 89: 737-758. U.S.

Patent No. 5,569,720 also provides in vitro and in vivo assays for compounds with paclitaxel-like activity.

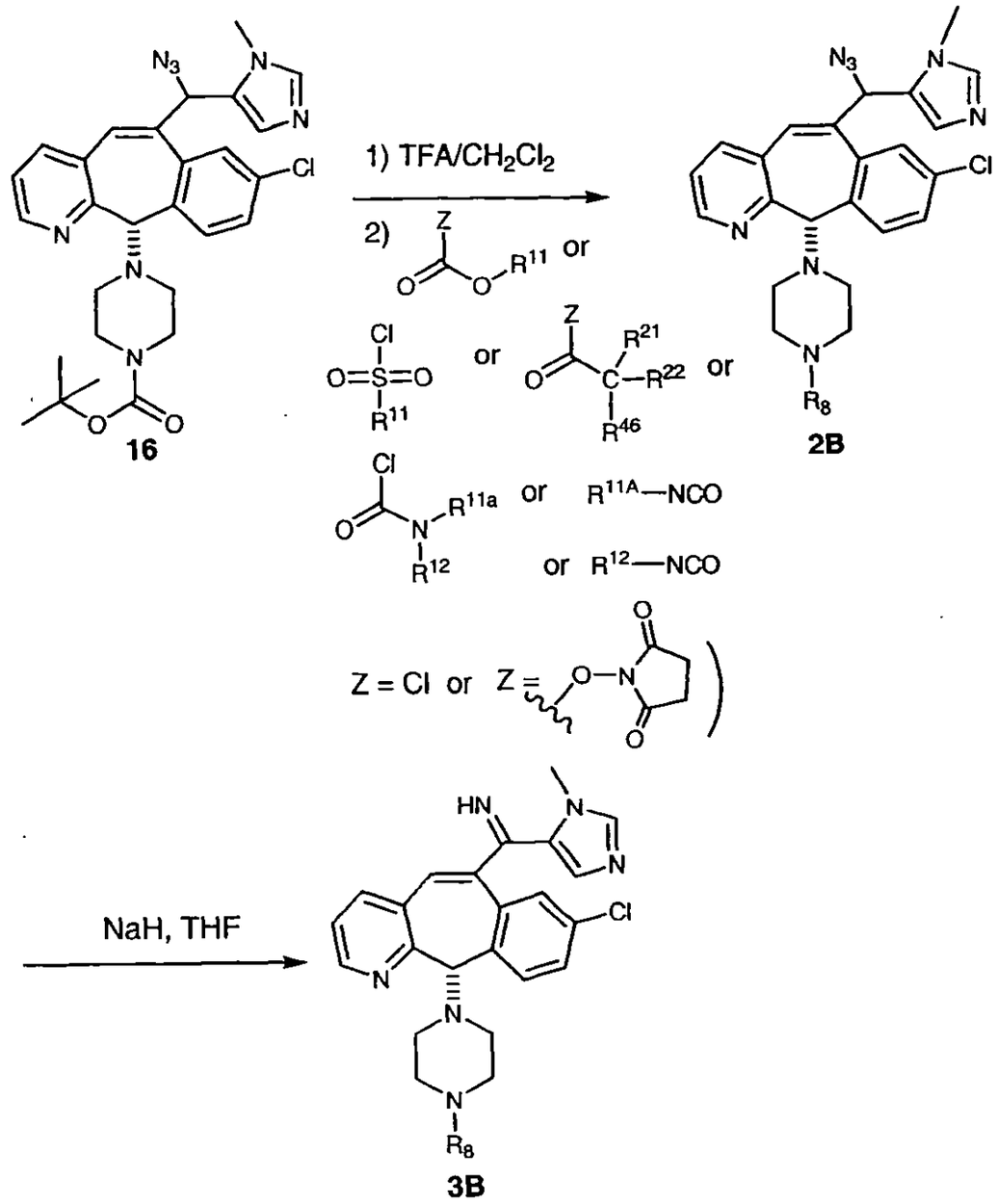
Methods for the safe and effective administration of the above-mentioned microtubule affecting agents are known to those skilled in the art. In addition, their administration is described in the standard literature. For example, the administration of many of the chemotherapeutic agents is described in the "Physicians' Desk Reference" (cited above).

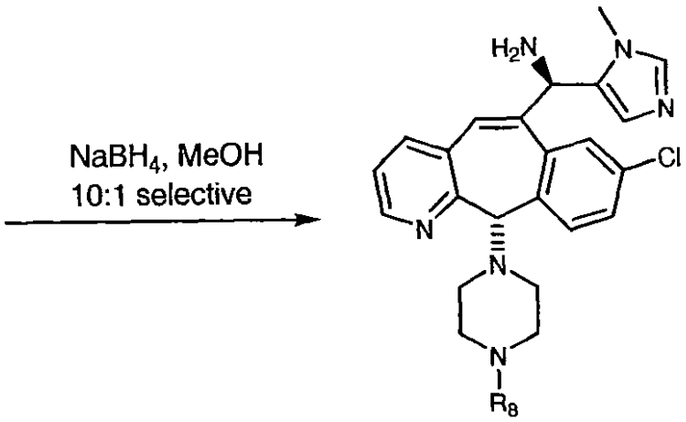
The compounds of this invention can be used according to the methods described in U.S. Application Serial No. 10/303259 filed November 25, 2002, and WO 03/047697 published June 12, 2003, the disclosures of each being incorporated herein by reference thereto.

Compounds of this invention are exemplified in the following examples, which should not be construed as limiting the scope of the disclosure. Alternative mechanistic pathways and analogous structures within the scope of the invention may be apparent to those skilled in the art.

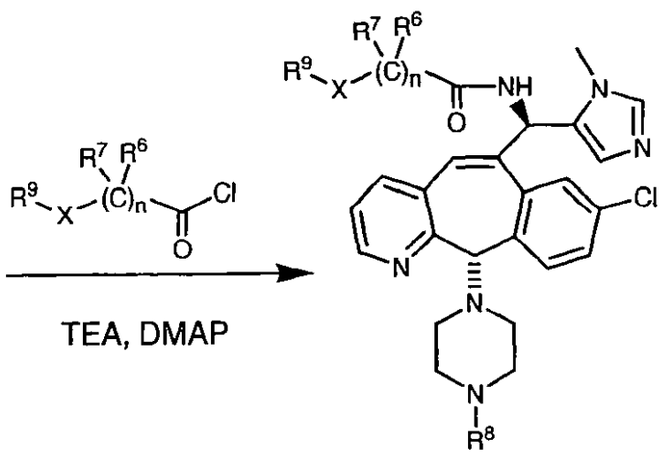
The compounds of the invention can be made following the reaction schemes below, and using procedures known in the art, for example, see WO 02/18368 published March 7, 2002, and U.S. 5,874,442, the disclosures of each being incorporated herein by reference thereto.

Scheme 1A



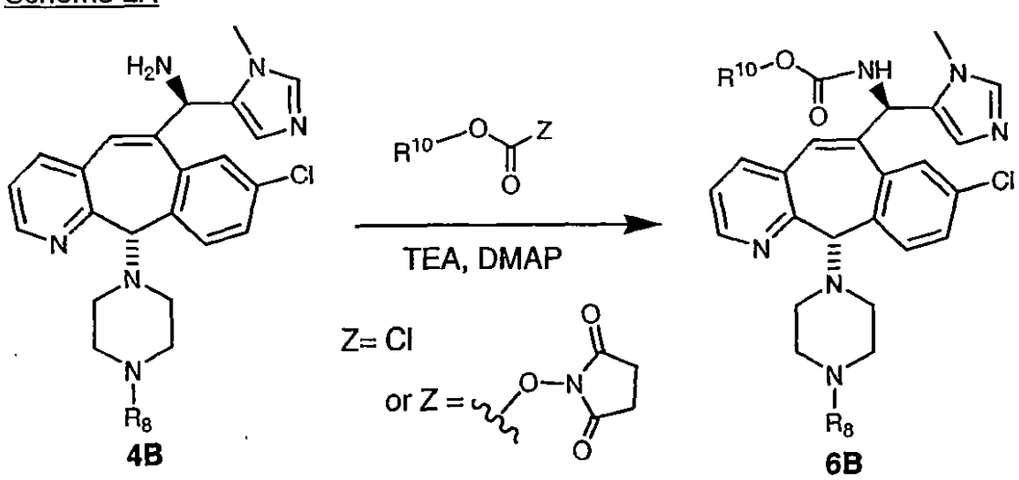


4B



5B

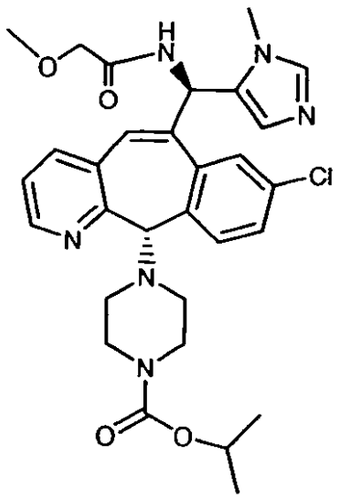
Scheme 2A



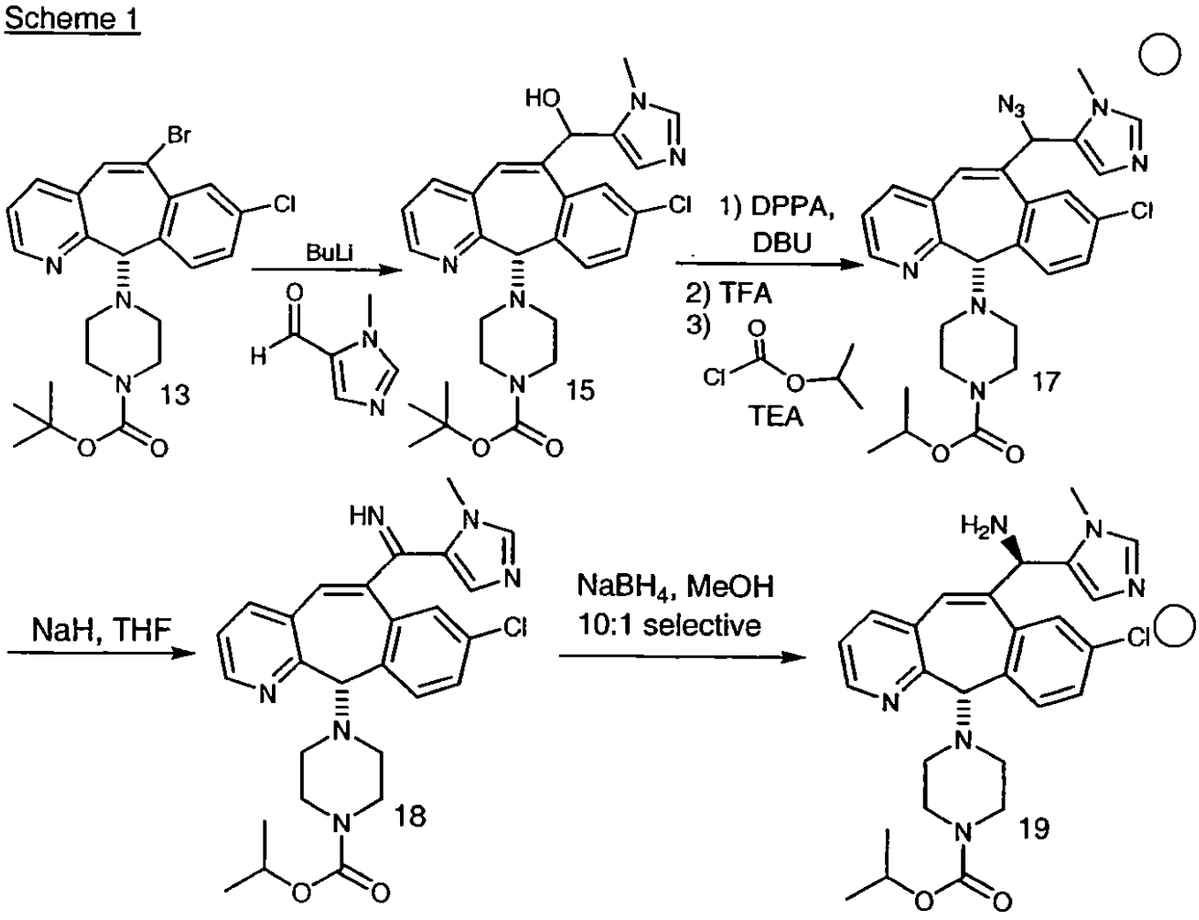
4B **6B**

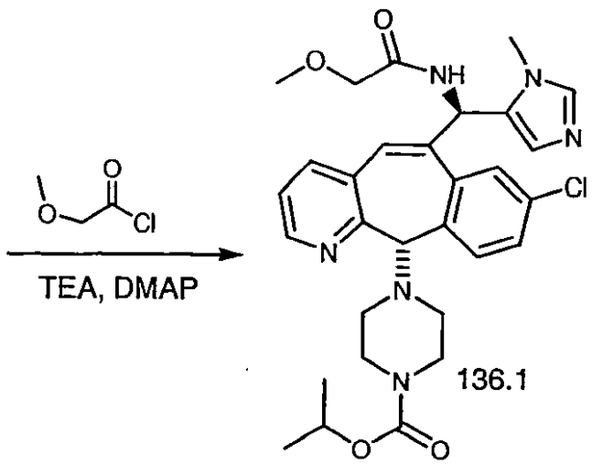
5

EXAMPLE 1

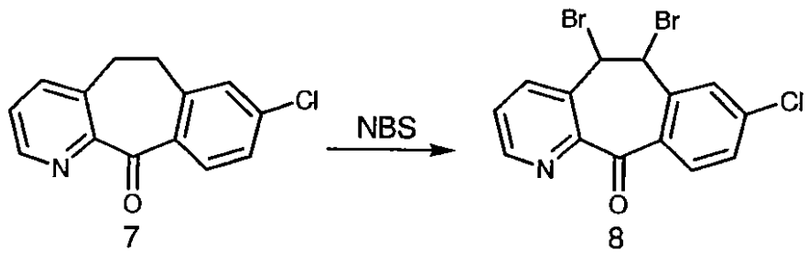


Scheme 1



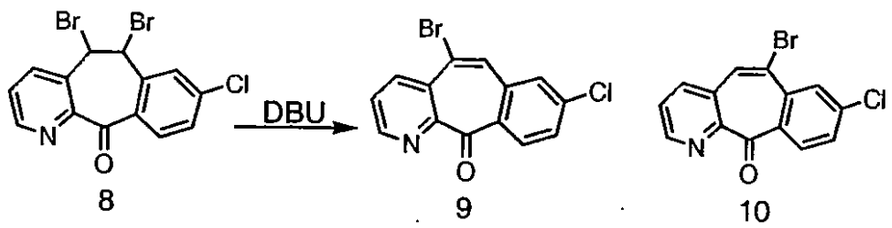


Step A



The tricyclic keto-compound (disclosed in US Pat. No. 5,151,423) (30.0 g; 123.2 mmol) was combined with NBS (48.2 g; 271.0 mmol) and benzoyl peroxide (0.42 g) in CCl_4 (210 ml). The reaction was heated to 80°C for 10 hr. The mixture was cooled and let stand for 8 hr. The resulting precipitate was filtered. Added MeOH (200 ml) and stirred the mixture over 2 days. The solid was filtered and dried under vacuum to a constant weight to obtain compound 8.

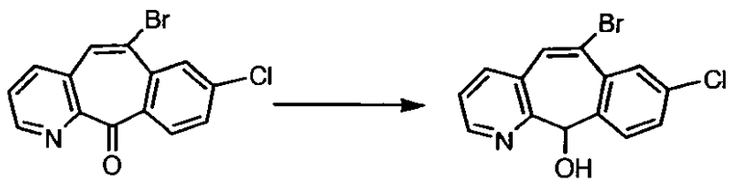
Step B



The dibromo compound (8) from Step A (35.72 g; 88.97 mmol) above was dissolved in CH_2Cl_2 (1.5 L) and cooled to 0°C. Dropwise, DBU (15.96 ml) was added and the suspension stirred for 3 hr. The reaction mixture was concentrated redissolved in CH_2Cl_2 (1.5 L) filtered through a bed of silica gel and rinsed with 5% EtOAc/CH_2Cl_2 (4 L). The combined rinses were concentrated and purified by flash silica gel column chromatography into pure 5 (compound 9) and 6 (compound 10)

mono-bromo substituted compounds eluting with 10-30% EtOAc/Hex then 3%EtOAc/CH_2Cl_2.

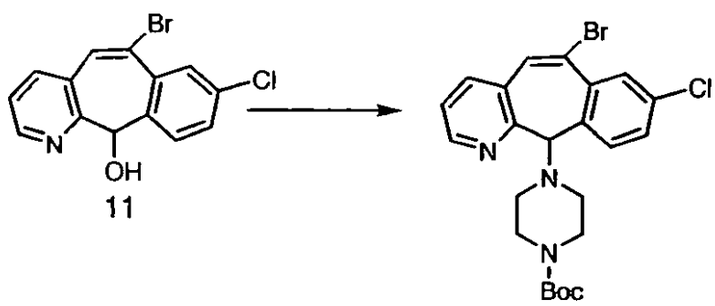
Step C



10 11

To a stirred solution of the mono-bromo compound (10) from step B (10.0 g, 35.07 mmol) in MeOH (200 ml) under nitrogen at 0 ^{0}C was added $NaBH_4$ (1.94 g, 51.2 mmol). The resulting solution was stirred at 0 ^{0}C for 1.5 hours, then evaporated, followed by extraction with CH_2Cl_2-H_2O. The combined organic layer was dried over $MgSO_4$, filtered, and evaporated to dryness to give a white solid (11) (10.3 g, 100%, M=287).

Step D

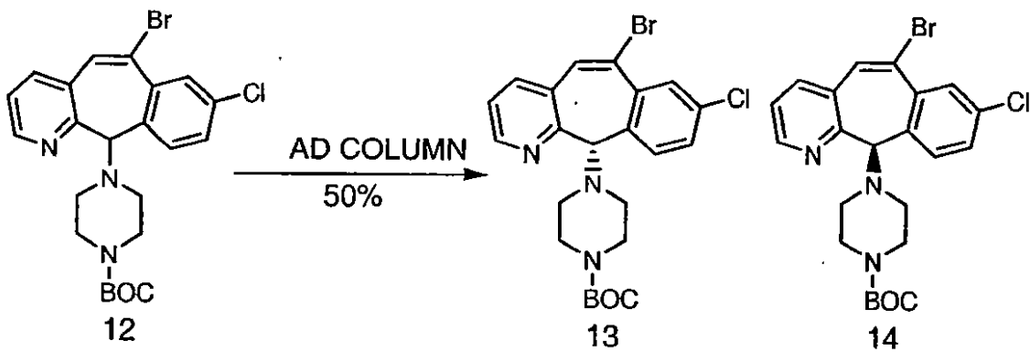


11 12

To a stirred solution of the alcohol (11) from Step C (10.0 g, 34.8 mmol) in CH_2Cl_2 (200 ml) at 0 ^{0}C was added 2,6-lutidine (14.9 g, 139.3 mmol) and thionyl chloride (8.28 g, 69.66 mmol). The resulting solution was warmed to room temperature and stirred overnight. The solution was then poured onto 0.5N NaOH solution, followed by extraction with CH_2Cl_2. The combined aqueous layer was dried over Na_2SO_4, filtered, and concentrated to dryness to give a crude brown oil (15.5 g). To a solution of this crude oil (15.5 g) in acetonitrile (200 ml) was added 2,6-Bis (dimethyl)-1-methyl piperidine (10.81 g, 69.66 mmol) and N-Boc piperidine (6.49 g, 34.83 mmol). The resulting mixture was warmed to 65 ^{0}C overnight. The mixture was evaporated to dryness, followed by extraction with CH_2Cl_2/saturated $NaHCO_3$.

The combined organic layer was dried over Na_2SO_4, concentrated and purified by column chromatography on silica gel, eluting with 5% EtOAc/95% Hexane to give the protected N-Boc compound (12) (5.68 g, 36% yield, MH^+=455).

Step E



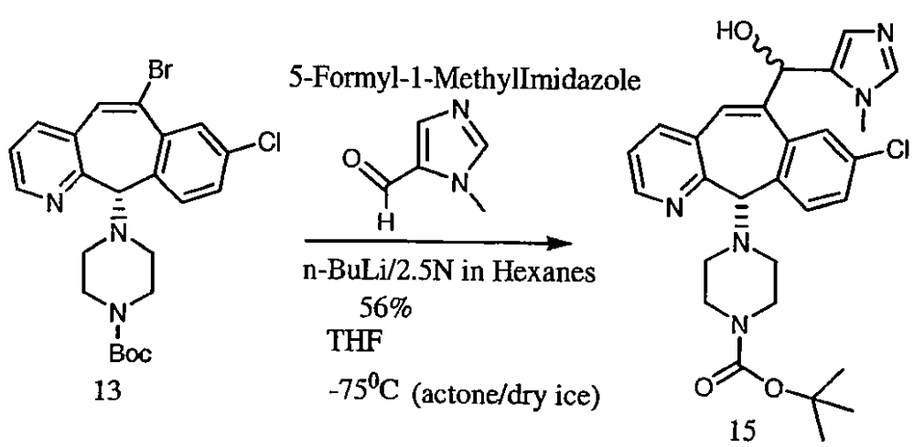
12 13 14

Separations of enantiomers 13 and 14 is accomplished by chiral HPLC using a Chiralpak AD column and eluting with IPA (20%) hexanes (80%) + 0.2% DEA.

Isomer 13: retention time = 7.65 min; MH^+= 492.

Isomer 14: retention time = 12.16 min; MH^+= 492, m.p. 95-100 °C.

Step F

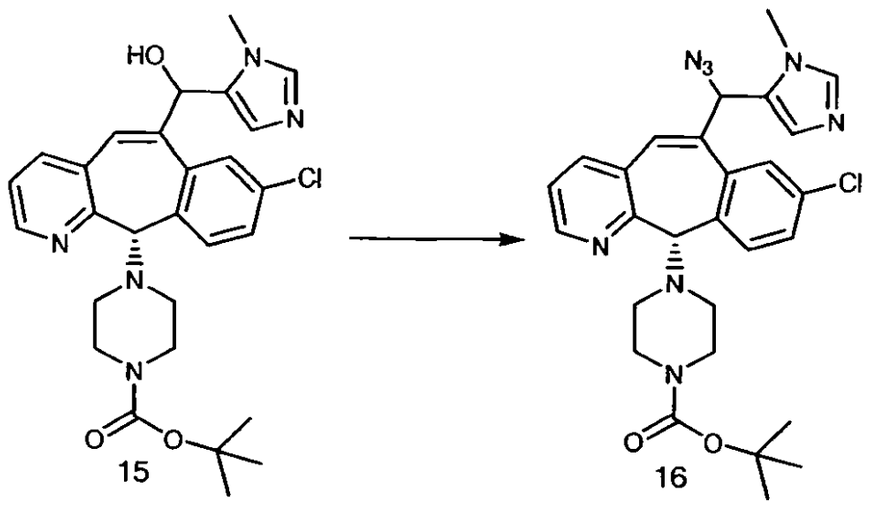


13 15

13 (0.9g, 1.83 mmol) was dissolved in dry THF (15ml) and cooled to –75°C (dry ice/acetone bath). N-BuLi (2.5N in Hexanes); 1.5ml, 3.74mmol), was added dropwise at –75°C and stirred for ~ 20 minutes. 5-Formyl-1-Methyl Imidazole (0.3g, 2.75 mmol in 2ml THF was added quickly and stirred at -75°C for 3 hours. Worked up by adding 10ml of H_2O and extracted with Ethyl Acetate and washed with brine, dried over $MgSO_4$, filtered and evaporated to give crude product. Crude was purified

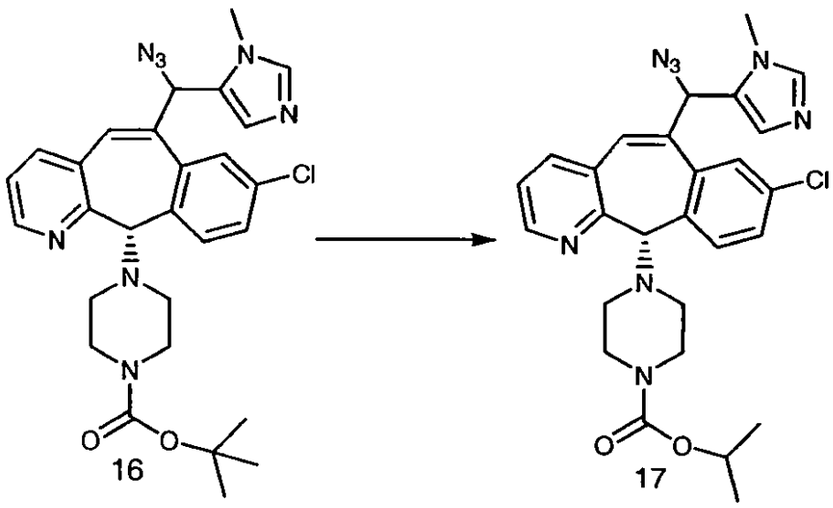
by Flash Chromatography (silica gel column) using CH_2Cl_2 / 5% CH_3OH (15% NH_4OH) to give 0.54g of compound 15, 56% yield.

Step G



To a toluene solution (100 mL) of (15) (6.2 g, 11.9 mmol) at room temperature was added DPPA (8.5 g, 30.9 mmol) followed by addition of DBU (6.5 mL, 43.5 mmol). The mixture was stirred for 4 hours and then diluted with ethyl acetate (300 mL), washed with water twice and brine once. The organic layer was dried and the solvent was evaporated. The residue was purified by gradient column (1% to 10% MeOH in CH_2Cl_2) to give product (16) (5.6 g, MH+ 547.1).

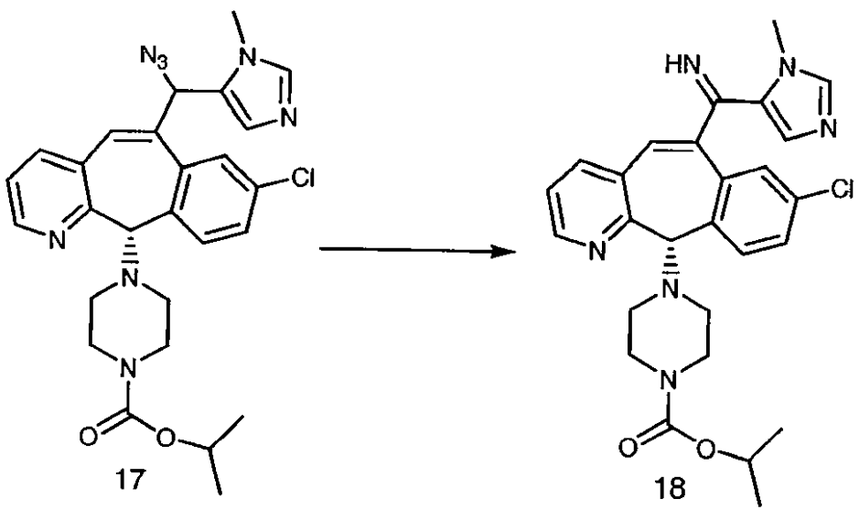
Step H



To a solution of 16 (13.26 gm, 24.7 mmol) in 88 ml of dichloromethane was added 24 ml of trifluoroacetic acid. The reaction mixture was stirred for 3 hours,

evaporated to dryness followed by evaporation from toluene. The crude product was dissolved in 19 ml of pyridine and 137 ml of dichloromethane. Isopropylchloroformate (29 ml of a 1 N solution in dichloromethane) was added and the reaction mixture stirred for 1 hour. The reaction mixture was added to brine, extracted three times with ethylacetate, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to obtain 14.66 gm of compound 17 (MH+=533).

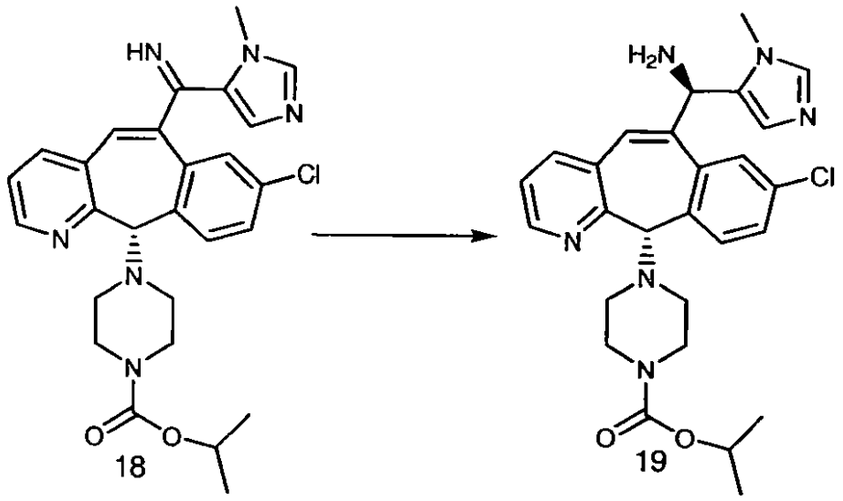
Step I



17 18

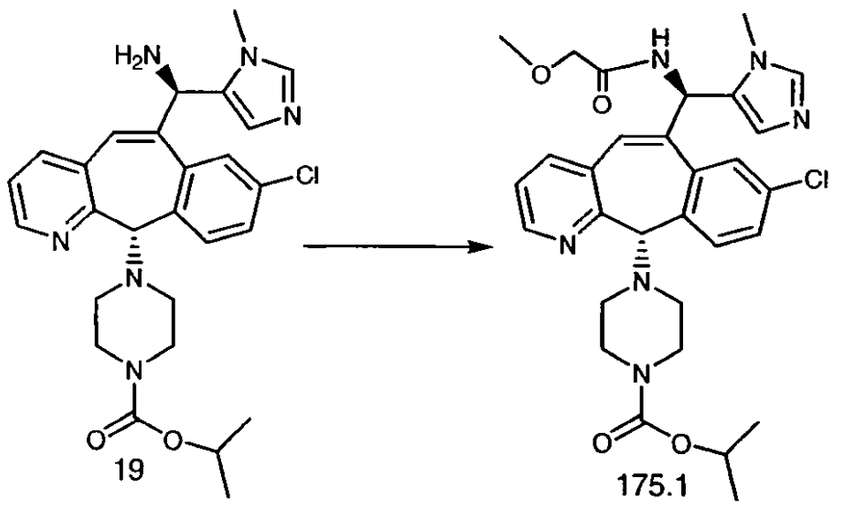
To a solution of 17 (24.7 mmol) in 230 ml of tetrahydrofuran was added sodium hydride (60 % oil dispersion, 1.5 gm, 39.9 mmol). The reaction mixture was stirred at 60 ^{0}C for 2 hours. After 2 hours the reaction mixture was cooled to room temperature and added slowly to brine. The brine was extracted three times with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated to obtain 13.84 gm of crude compound 18 (MH+= 505).

Step J



To an ice bath cooled stirred solution of 18 (13.84 gm, ~ 24.7 mmol) in 250 ml of methanol at 0 ^{0}C was added sodium borohydride (4.13 gm, 100 mmol) over 15 minutes. The reaction mixture was stirred for 1 hour. The reaction mixture was slowly added to cold stirred 1N HCL (330 ml). The mixture was added to 385 ml of 1N sodium hydroxide and the aqueous mixture was extracted four times with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated to give 11.94 gm of compound 19 (MH+= 507)

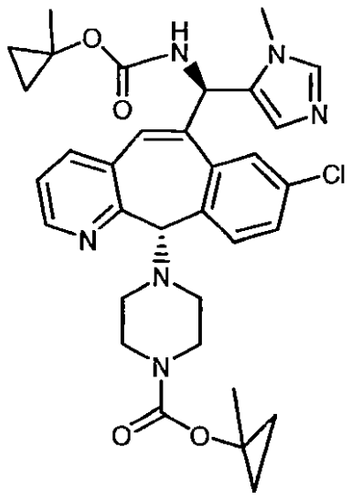
Step K



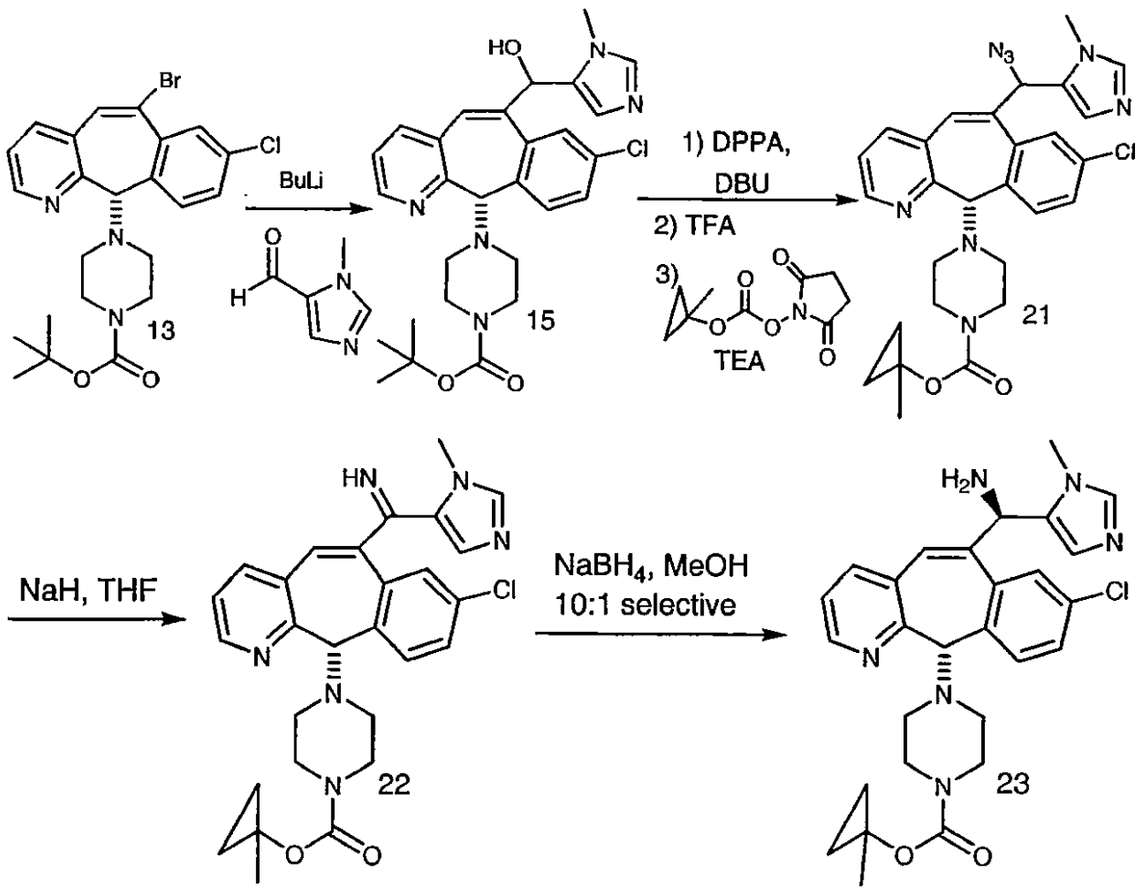
To a ice cooled solution of 19 (~24.7 mmol) in 217 ml of dichloromethane was added triethylamine (10.3 ml, 74 mmol). Methoxyacetyl chloride (2.7 ml, 29 mmol) was added dropwise and stirred. After 2 hrs. the reaction mixture was washed with brine, dried over magnesium sulfate, and filtered. The crude product was

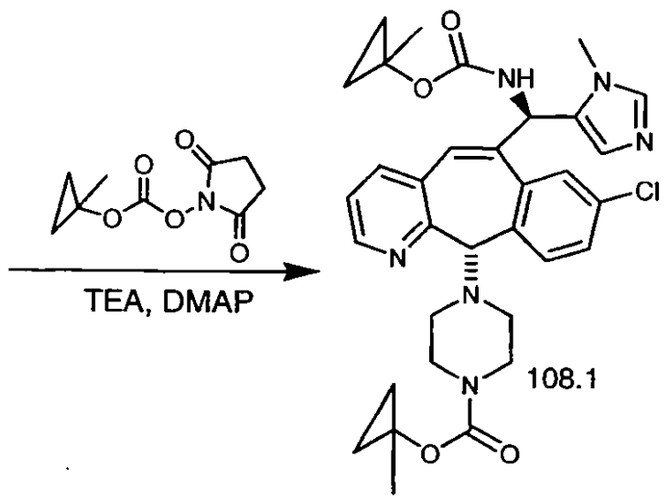
chromatographed on a silica gel column using 20% hexane/acetone with 0.2% ammonium hydroxide to obtain 7.9 gm of compound which was further purified on silica gel using 2% methanol/dichloromethane to obtain 7 gm of 20 (MH+= 579).

EXAMPLE 2

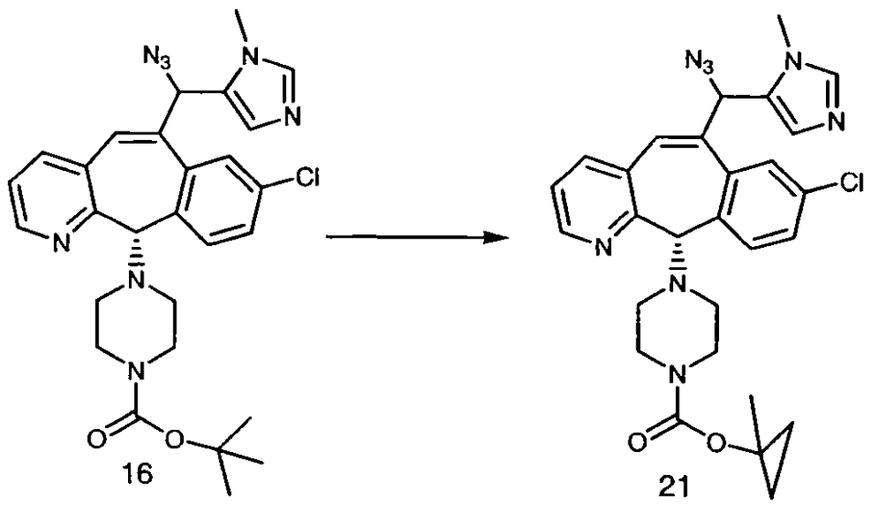


Scheme 2



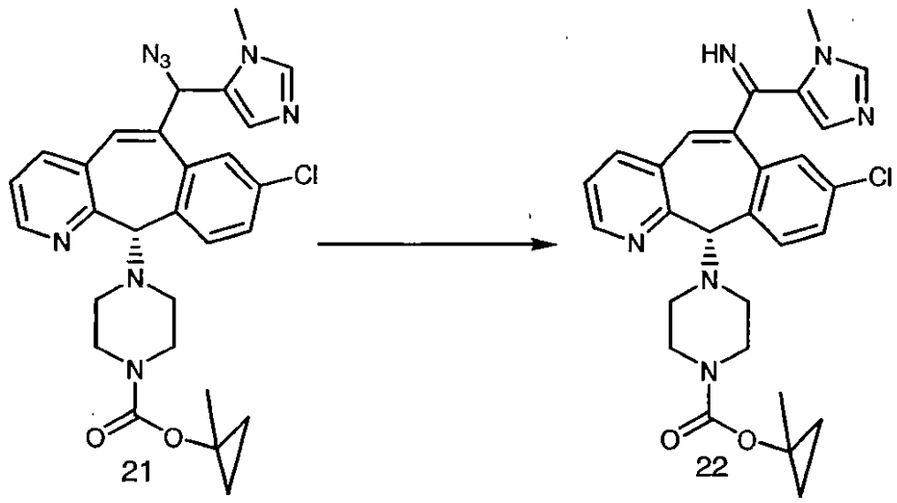


Step A



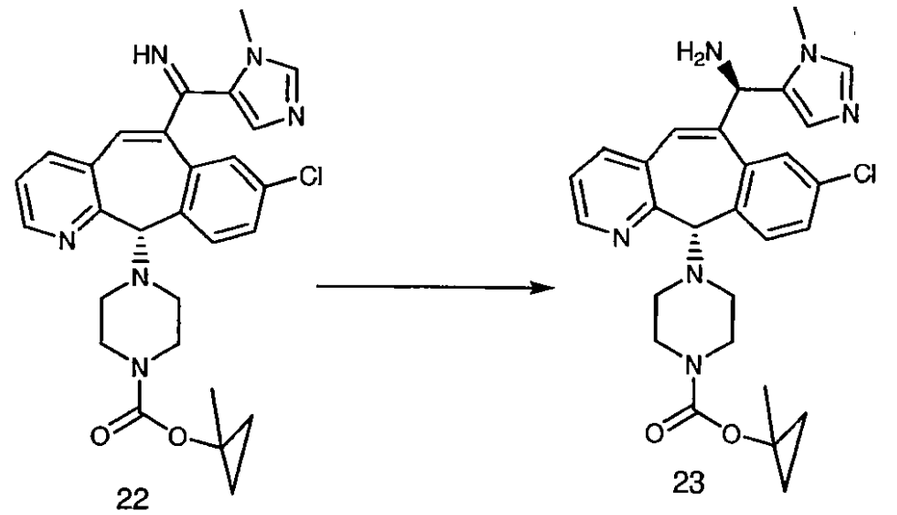
To a solution of 16 (Example 1 Step G) (7.98 gm, 14.6 mmol) in 150 ml of dichloromethane was added 15 ml of trifluoroacetic acid. The reaction mixture was stirred for 3 hours, evaporated to dryness followed by evaporation from toluene. The crude product was dissolved in 100 ml of dichloromethane and triethylamine (20.35 ml, 146 mmol) was added. Carbonic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester 1-methyl-cyclopropyl ester (3.89 gm, 18.25 mmol)) was added and the reaction mixture stirred for 1 hour. The reaction mixture was added to brine, extracted three times with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered and evaporated to obtain a solid. The crude product was chromatographed on silica gel using 2-5% methanol/dichloromethane as eluent to obtain 7.44 gm of compound 21 (MH+=545).

Step B



To a solution of 21 (7.24 gm, 13.3 mmol) in 150 ml of tetrahydrofuran was added sodium hydride (60 % oil dispersion, 1.5 gm, 39.9 mmol). The reaction mixture was stirred at 60 ^{0}C for 2 hours. After 3-4 hours the reaction mixture was cooled to room temperature and added slowly to brine. The brine was extracted three times with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated to obtain 7.54 gm of crude compound 22.

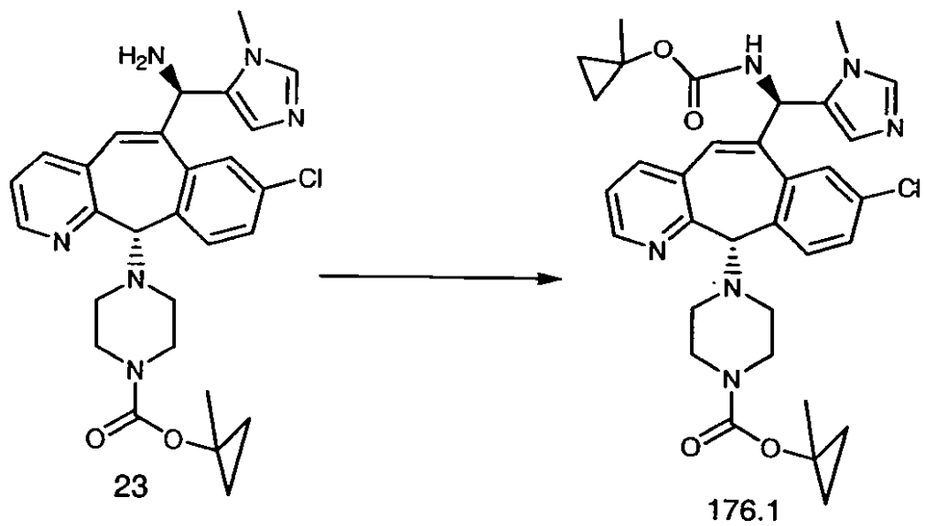
Step C



To a ice bath cooled stirred solution of 22 (7.34gm, 12.94 mmol) in 150 ml of methanol at 0 ^{0}C was added sodium borohydride (1.47 gm, 38.82 mmol) over 15 minutes. The reaction mixture was stirred for 1 hour. The reaction mixture was slowly added to cold stirred 1N HCL (150 ml). The mixture was added to 175 ml of

1N sodium hydroxide and the aqueous mixture extracted four times with ethyl acetate, dried over magnesium sulfate, filtered, and evaporated to give 7.15 gm of compound 23 which was used in the next step.

Step D

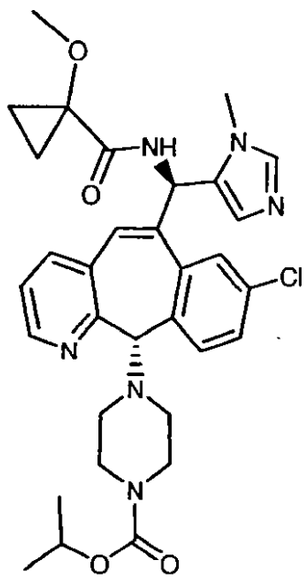


23 176.1

To a ice cooled solution of 23 (7.15 gm, 12.94 mmol) in 100 ml of dichloromethane was added triethylamine (5.41 ml, 38.82 mmol) and 4-dimethylaminopyridine (0.1 gm, 0.82 mmol). Carbonic acid 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester 1-methyl-cyclopropyl ester (4.138 gm, 19.41 mmol) was added and the reaction mixture stirred at reflux. After 18 hrs. the reaction mixture was washed with brine, dried over magnesium sulfate, and filtered. The crude product was chromatographed on a silica gel column using 0.5%- 5% methanol/dichloromethane to obtain 6.0 gm of compound 24 (MH+= 617).

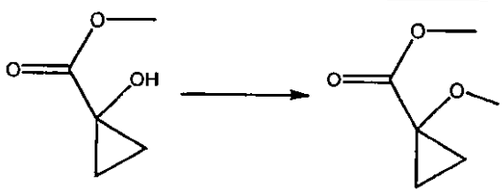
EXAMPLE 3

4-{8-Chloro-6-[[(1-methoxy-cyclopropanecarbonyl)-amino]-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl}-piperazine-1-carboxylic acid isopropyl ester



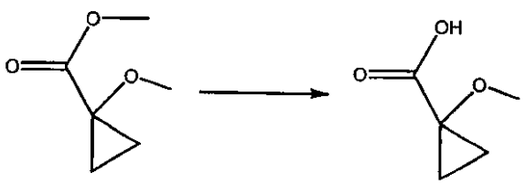
152.1

Step A: 1-Methoxy-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester



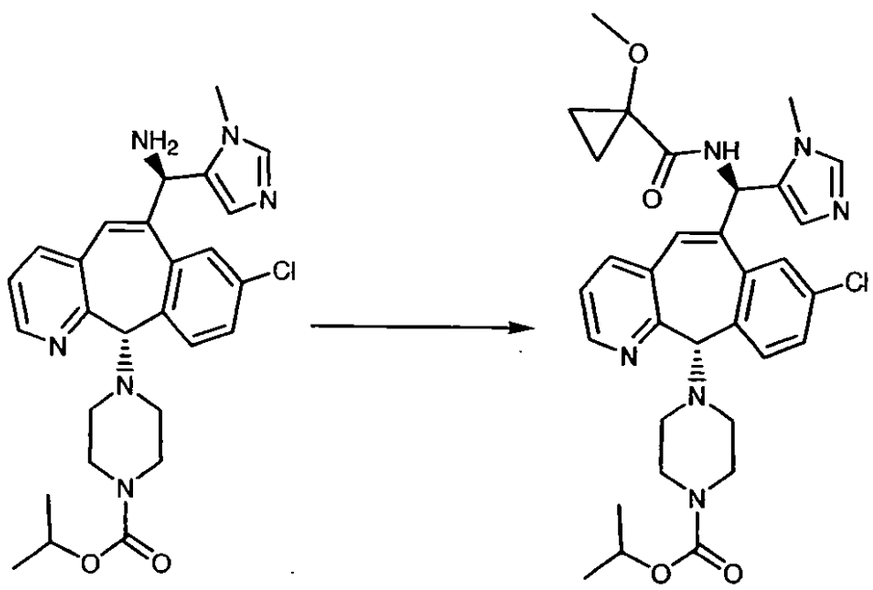
1-Hydroxy-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester (1.16 gm, 10 mmol) was dissolved in 10 ml of tetrahydrofuran and cooled under a nitrogen atmosphere to 0° C. Sodium hydride (0.52 gm, 60 % oil dispersion) was added portionwise followed by Iodomethane (1 ml) and stirred for 18 hrs. The reaction mixture was quenched with ammonium chloride and extracted with ethylacetate to obtain 2 gm of title product. (MH+= 130)

Step B: 1-Methoxy-cyclopropanecarboxylic acid



1-Methoxy-cyclopropanecarboxylic acid methyl ester from above was dissolved in 10 ml of tetrahydrofuran and 7 ml of 5 M sodium hydroxide added. After stirring for 18 hrs the reaction mixture was acidified with conc. hydrochloric acid, extracted with ethylacetate, and dried over magnesium sulfate. The filtrate was evaporated to obtain 0.72gm of light yellow oil as title product.

Step C: 4-{8-Chloro-6-[[(1-methoxy-cyclopropanecarbonyl)-amino]-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl}-piperazine-1-carboxylic acid isopropyl ester

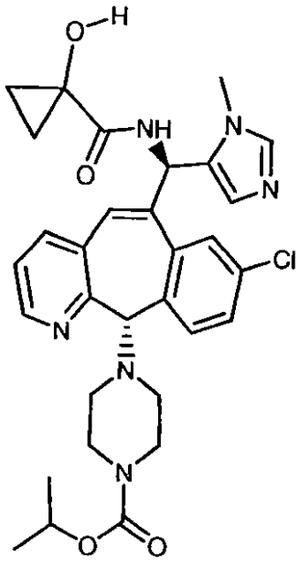


152.1

Compound 19 (Example 1 Step J) (52 mg, 0.1 mmol) was dissolved in 5 ml of dichloromethane. While stirring 1-Methoxy-cyclopropanecarboxylic acid (21 mg, 0.18 mmol), 1-hydroxybenztriazole (16 gm, 0.12 mmol), 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride (46 mg, 0.24 mmol), and N-methylmorpholine (0.15 ml) was added. The reaction mixture was stirred at ambient temperature under a nitrogen atmosphere. After 18 hrs the reaction mixture was washed with brine and the organic layer concentrated to a yellow solid. The final product was obtained after chromatography on preparative thin layer silica using 10 % methanol/dichloro-methane as the eluent to obtain 45 mg of title product (MH+= 605).

EXAMPLE 4

4-{8-Chloro-6-[[(1-hydroxy-cyclopropanecarbonyl)-amino]-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl}-piperazine-1-carboxylic acid isopropyl ester

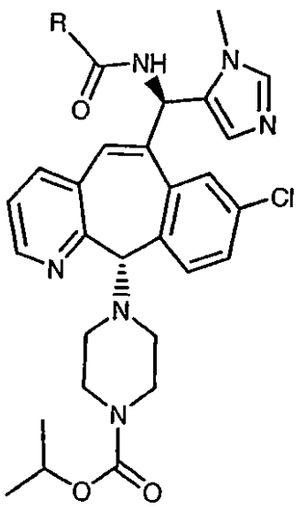


151.1

Compound 151.1 was obtained by following a similar procedure to that of Example 3, except substituting 1-hydroxycyclopropanecarboxylic acid for 1-methoxycyclopropanecarboxylic acid.

EXAMPLE 5

General Procedure for introduction of the amide group

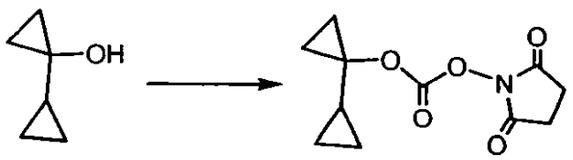


Amides of the above compound were prepared following a procedure similar to Examples 3 and 4, either from the commercially available carboxylic acid followed by

reaction with 1-hydroxybenztriazole, 1-(3-dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimide hydrochloride, and N-methylmorpholine, or by reaction of compound 19 (Example 1 Step J) with the appropriate commercially available carboxylic acid chloride in the presence of triethylamine base.

EXAMPLE 6

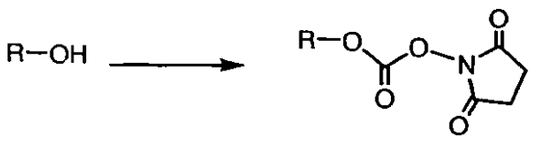
Carbonic acid bicyclopropyl-1-yl ester 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester



Bicyclopropyl-1-ol was prepared according to O.G. Kulinkovich, et.al. Synthesis, 3, 1991, p. 234. Bicyclopropyl-1-ol (2 gm) was dissolved in 100 ml of acetonitrile and 7.7 gm of di-succinimidylcarbonate was added in the presence of 9 ml of triethyl amine. The reaction mixture was stirred at ambient temperature for 18 hrs. The reaction mixture was washed with saturated sodium bicarbonate, followed by brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated to obtain 1.6 gm of title compound.

EXAMPLE 7

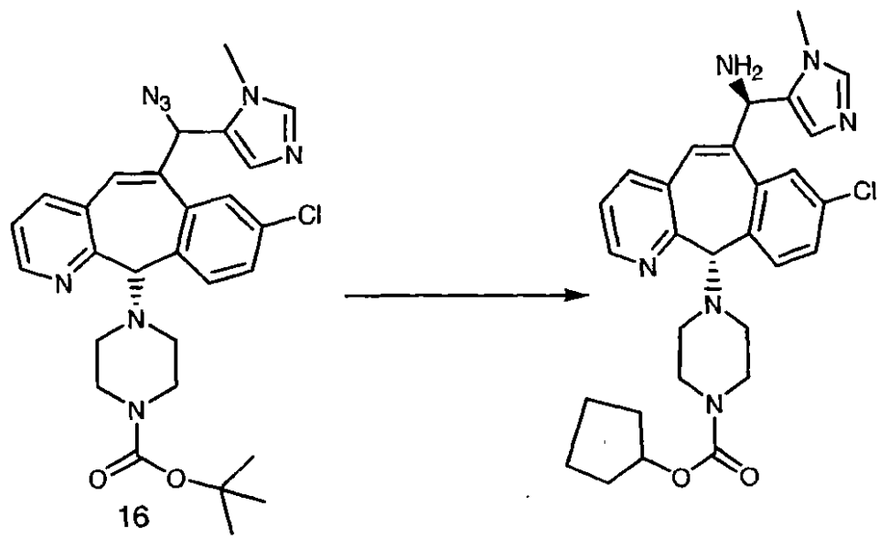
General procedure for introduction of the carbamate group



Carbamates were prepared following a procedure similar to that of Example 6 by preparing the N-hydroxy succinimide carbonate of the corresponding alcohol. The appropriate alcohol was reacted with di-succinimidylcarbonate in the presence of triethyl amine. After being stirred at ambient temperature for 18 hrs, the reaction mixture was washed with saturated sodium bicarbonate, followed by brine and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated to obtain the desired product.

EXAMPLE 8

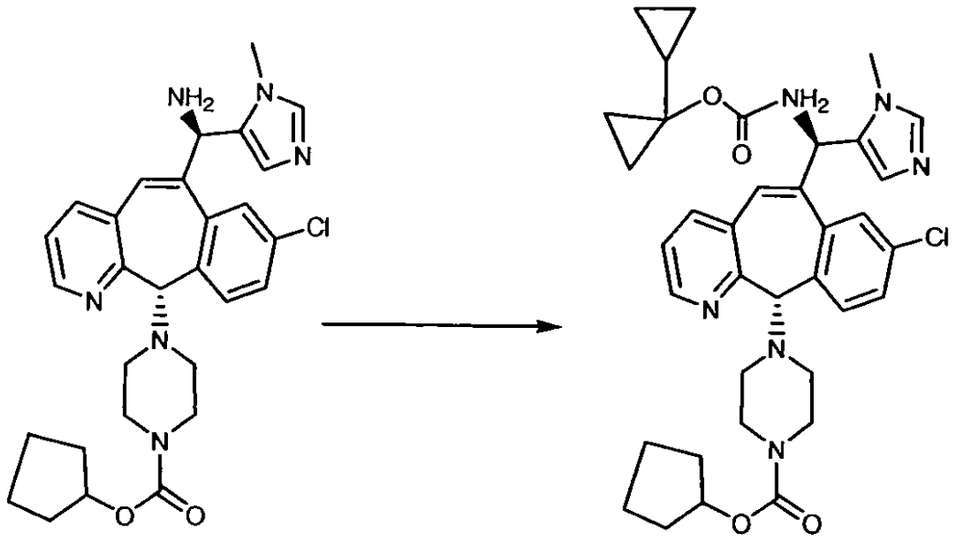
Step A: 4-{6-[Amino-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-8-chloro-11H-benzo[5,6]cyclohepta-[1,2-b]pyridin-11-yl}-piperazine-1-carboxylic acid cyclopentyl ester



16

4-{6-[Amino-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-8-chloro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl}-piperazine-1-carboxylic acid cyclopentyl ester was prepared from compound, 16 following a procedure similar to that of Example 1 Steps I and J, by substituting cyclopentylchloroformate for isopropylchloroformate.

Step B: 4-{6-[(Bicyclopropyl-1-yloxycarbonylamino)-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-8-chloro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl}-piperazine-1-carboxylic acid cyclopentyl ester



112.1

4-{6-[Amino-(3-methyl-3H-imidazol-4-yl)-methyl]-8-chloro-11H-benzo[5,6]cyclohepta[1,2-b]pyridin-11-yl}-piperazine-1-carboxylic acid cyclopentyl ester (60mg, 0.11 mmol) was dissolved in 5 ml of dichloromethane and 0.2 ml of triethyl amine. Carbonic acid bicyclopropyl-1-yl ester 2,5-dioxo-pyrrolidin-1-yl ester (45 mg, 0.19 mmol) was added and the reaction mixture stirred for 18 hours at ambient temperature under a dry nitrogen atmosphere. The reaction mixture was washed with brine and evaporated to a solid. The solid was chromatographed on silica gel using 5% methanol/dichloromethane as eluent to obtain 49 mg of title product.

The remaining compounds of the invention can be prepared following procedures similar to those of Examples 1 to 8.

Mass Spectroscopy Data For Compounds Of The Invention

Compound	MS MH+	Compound	MS MH+	Compound	MS MH+
100.1	589	101.1	575	102.1	633
102.2	633	103.1	619	104.1	619
105.1	605	106.1	605	109	631
108.1	617	109.1	671	110.1	603
111.1	633	112.1	657	113.1	659
114.1	633	115.1	619	116.1	633
117.1	631	118.1	645	119.1	633
120.1	630	121.1	646	122.1	689
123.1	754	124.1	647	125.1	724
126.1	617	127.1	617	128.1	724
129.1	663	130.1	746	131.1	593
132.1	633	133.1	621	134.1	605
135.1	607	135.2	607	136.1	579
137.1	565	138.1	563	139.1	593
140.1	619	141.1	600	142.1	593
143.1	606	144.1	622	145.1	635
146.1	593	147.1	607	148.1	574
149.1	593	150.1	593	151.1	591
152.1	605	153.1	619	154.1	605
155.1	591	156.1	607	157.1	577
158.1	591	159.1	617	160.1	621
161.1	635	162.1	579	163.1	720
164.1	620	165.1	606	166.1	651
167.1	605	168.1	605	169.1	619
170.1	585	171.1	681	173.1	607
174.1	621	-----	-----	-----	-----

ASSAYS

FPT activity was determined by measuring the transfer of [^{3}H] farnesyl from [^{3}H] farnesyl pyrophosphate to a biotinylated peptide derived from the C-terminus of H-ras (biotin-CVLS). The reaction mixture contains: 50 mM Tris pH7.7, 5 mM $MgCl_2$, 5 μM Zn^{++}, 5 mM DTT, 0.1% Triton-X, 0.05 μM peptide, 0.03 nM purified human farnesyl protein transferase, 0.180 μM [^{3}H] farnesyl pyrophosphate, plus the indicated concentration of tricyclic compound or vehicle control in a total volume of 100 μl. The reaction was incubated in a Vortemp shaking incubator at 37^{0}C, 45 RPM for 60 minutes and stopped with 150 μl of 0.25 M EDTA containing 0.5% BSA and 1.3 mg/ml Streptavidin SPA beads. Radioactivity was measured in a Wallach 1450 Microbeta liquid scintillation counter. Percent inhibition was calculated relative to the vehicle control.

COS Cell IC_{50} (Cell-Based Assay) could be determined following the assay procedures described in WO 95/10516, published April 20, 1995. GGPT IC_{50} (inhibition of geranylgeranyl protein transferase, in vitro enzyme assay), Cell Mat Biochemical assay and anti-tumor activity (in vivo anti-tumor studies) could be determined by the assay procedures described in WO 95/10516. The disclosure of WO 95/10516 is incorporated herein by reference thereto.

Soft Agar Assay:

Anchorage-independent growth is a characteristic of tumorigenic cell lines. Human tumor cells can be suspended in growth medium containing 0.3% agarose and an indicated concentration of a farnesyl transferase inhibitor. The solution can be overlayed onto growth medium solidified with 0.6% agarose containing the same concentration of farnesyl transferase inhibitor as the top layer. After the top layer is solidified, plates can be incubated for 10-16 days at 37°C under 5% CO_2 to allow colony outgrowth. After incubation, the colonies can be stained by overlaying the agar with a solution of MTT (3-[4,5-dimethyl-thiazol-2-yl]-2,5-diphenyltetrazolium bromide, Thiazolyl blue) (1 mg/mL in PBS). Colonies can be counted and the IC_{50}'s can be determined.

The compounds of this invention have an FPT IC_{50} in the range of <0.5 nM to >20 nM and a Soft Agar IC_{50} in the range of <0.5 nM to >100 nM.

The compounds of formulas 100.1, 101.1, 102.1, 102.2, 103.1, 104.1, 105.1, 106.1, 107.1, 108.1, 109.1, 110.1, 111.1, 112.1, 113.1, 114.1, 115.1, 116.1, 117.1, 118.1, 119.1, 120.1, 124.1, 125.1, 127.1, 131.1, 133.1, 134.1, 135.1, 135.2, 136.1, 139.1, 140.1, 143.1, 147.1, 150.1, 152.1, 153.1, 154.1, 155.1, 156.1, 157.1, 158.1, 160.1, 161.1, 167.1, 168.1, 169.1, 173.1, and 174.1 have an FPT IC_{50} in the range of <0.5 nM to 5 nM and a Soft Agar IC_{50} in the range of <0.5 nM to >5 nM.

The compound of formula 108.1 had an FPT IC_{50} of 1.5 nM, and a Soft Agar IC_{50} of <0.5 nM. The compound of formula 136.1 had an FPT IC_{50} of 0.6 nM, and a Soft Agar IC_{50} of 0.6 nM.

For preparing pharmaceutical compositions from the compounds described by this invention, inert, pharmaceutically acceptable carriers can be either solid or liquid. Solid form preparations include powders, tablets, dispersible granules, capsules, cachets and suppositories. The powders and tablets may be comprised of from about 5 to about 95 percent active ingredient. Suitable solid carriers are known in the art, e.g. magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar or lactose. Tablets, powders, cachets and capsules can be used as solid dosage forms suitable for oral administration. Examples of pharmaceutically acceptable carriers and methods of manufacture for various compositions may be found in A. Gennaro (ed.), Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th Edition, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

Liquid form preparations include solutions, suspensions and emulsions. As an example may be mentioned water or water-propylene glycol solutions for parenteral injection or addition of sweeteners and opacifiers for oral solutions, suspensions and emulsions. Liquid form preparations may also include solutions for intranasal administration.

Aerosol preparations suitable for inhalation may include solutions and solids in powder form, which may be in combination with a pharmaceutically acceptable carrier, such as an inert compressed gas, e.g. nitrogen.

Also included are solid form preparations which are intended to be converted, shortly before use, to liquid form preparations for either oral or parenteral administration. Such liquid forms include solutions, suspensions and emulsions.

The compounds of the invention may also be deliverable transdermally. The transdermal compositions can take the form of creams, lotions, aerosols and/or

emulsions and can be included in a transdermal patch of the matrix or reservoir type as are conventional in the art for this purpose.

Preferably the compound is administered orally.

Preferably, the pharmaceutical preparation is in a unit dosage form. In such form, the preparations subdivided into suitably sized unit doses containing appropriate quantities of the active component, e.g., an effective amount to achieve the desired purpose.

The quantity of active compound in a unit dose of preparation may be varied or adjusted from about 0.01 mg to about 1000 mg, preferably from about 0.01 mg to about 750 mg, more preferably from about 0.01 mg to about 500 mg, and most preferably from about 0.01 mg to about 250 mg according to the particular application.

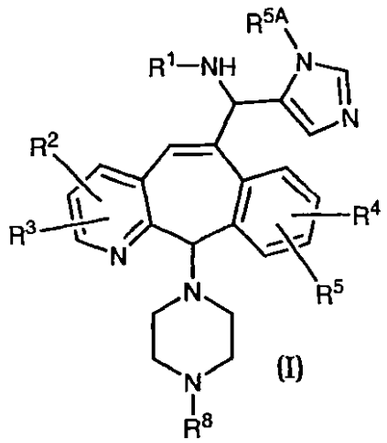
The actual dosage employed may be varied depending upon the requirements of the patient and the severity of the condition being treated. Determination of the proper dosage regimen for a particular situation is within the skill in the art. For convenience, the total daily dosage may be divided and administered in portions during the day as required.

The amount and frequency of administration of the compounds of the invention and/or the pharmaceutically acceptable salts thereof will be regulated according to the judgment of the attending clinician considering such factors as age, condition and size of the patient as well as severity of the symptoms being treated. A typical recommended daily dosage regimen for oral administration can range from about 0.04 mg/day to about 4000 mg/day, in two to four divided doses.

While the present invention has been described in conjunction with the specific embodiments set forth above, many alternatives, modifications and variations thereof will be apparent to those of ordinary skill in the art. All such alternatives, modifications and variations are intended to fall within the spirit and scope of the present invention.

WHAT IS CLAIMED IS:

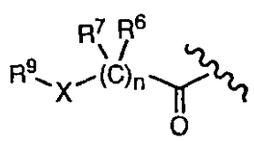
1. A compound of the formula:



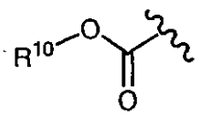
(I)

and the pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, wherein:

R^1 is selected from the group consisting of:



and



;

n is 1 to 6;

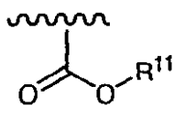
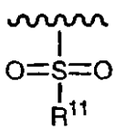
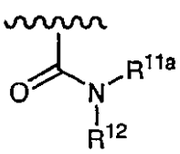
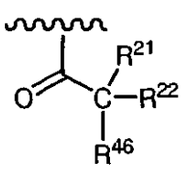
X is selected from the group consisting of O, S, and N;

R^2, R^3, R^4, and R^5 are independently selected from the group consisting of: H, Br, Cl, and F;

R^{5A} is selected from the group consisting of a H, C_1 to C_6 alkyl group, and a C_3 to C_6 cycloalkyl group;

R^6 and R^7, for each n, are independently selected from the group consisting of: (1) H, (2) C_1 to C_4 alkyl, and (3) a C_3 to C_7 cycloalkyl ring formed by taking R^6 and R^7 together with the carbon atom to which they are bonded to;

R^8 is selected from the group consisting of:

H,  ,  ,  and 

(2.0) (3.0) (4.0) (5.0) ;

R^9 is selected from the group consisting of: C_1 to C_6 alkyl group, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkenyl,

alkynyl, arylalkyl, arylheteroalkyl, cycloalkenyl, heteroalkenyl, heteroalkyl, and heteroalkynyl; or

R^9 is selected from the group consisting of: C_1 to C_6 alkyl group, aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, arylheteroalkyl, cycloalkenyl, heteroalkenyl, heteroalkyl, and heteroalkynyl; wherein (1) said R^9 aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, arylalkyl, arylheteroalkyl, cycloalkenyl, heteroalkenyl, heteroalkyl, and heteroalkynyl groups are substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of: -OH, halo, alkyl, cycloalkyl, $-NH_2$, -NH(C_1 to C_6 alkyl), -N(C_1 to C_6 alkyl)$_2$ wherein each alkyl group is independently selected, alkoxy, and $-CO_2R^{14}$ wherein R^{14} is selected from the group consisting of: H and alkyl, provided that the carbon atom, by which said R^9 group is bonded to the X substituent, is not substituted with a –OH, $-NH_2$, -NH(C_1 to C_6 alkyl) or -N(C_1 to C_6 alkyl)$_2$ group; and (2) said R^9 C_1 to C_6 alkyl group is substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of: -OH, halo, cycloalkyl, $-NH_2$, -NH(C_1 to C_6 alkyl), -N(C_1 to C_6 alkyl)$_2$ wherein each alkyl group is independently selected, alkoxy, and $-CO_2R^{14}$ wherein R^{14} is selected from the group consisting of: H and alkyl; provided that the carbon atom, by which said R^9 group is bonded to the X substituent, is not substituted with a –OH, $-NH_2$, -NH(C_1 to C_6 alkyl) or -N(C_1 to C_6 alkyl)$_2$ group;

R^{9a} is selected from the group consisting of: alky and arylalkyl;

R^{10} is selected from the group consisting of: aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, arylheteroalkyl, cycloalkenyl, heteroalkenyl, heteroalkyl, and heteroalkynyl; or

R^{10} is selected from the group consisting of: aryl, heteroaryl, cycloalkyl, heterocycloalkyl, cycloalkylalkyl, heterocycloalkylalkyl, alkenyl, alkynyl, arylheteroalkyl, cycloalkenyl, heteroalkenyl, heteroalkyl, and heteroalkynyl; wherein said R^{10} groups are substituted with 1 to 3 substituents independently selected from the group consisting of: -OH, halo, alkyl, cycloalkyl, $-NH_2$, -NH(C_1 to C_6 alkyl), -N(C_1 to C_6 alkyl)$_2$ wherein each alkyl group is independently selected, alkoxy, and $-CO_2R^{14}$ wherein R^{14} is selected from the group consisting of: H and alkyl;

R^{11} is selected from the group consisting of: (1) alkyl (2) substituted alkyl, (3) unsubstituted aryl, (4) substituted aryl, (5) unsubstituted cycloalkyl, (6) substituted cycloalkyl, (7) unsubstituted heteroaryl, (8) substituted heteroaryl, (9) hetero-

cycloalkyl, and (10) substituted heterocycloalkyl; wherein said substituted alkyl, substituted cycloalkyl, and substituted heterocycloalkyl R^{11} groups are substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: (1) -OH, provided that when there is more than one –OH group then each –OH group is bound to a different carbon atom, (2) fluoro, and (3) alkyl; and wherein said substituted aryl and substituted heteroaryl R^{11} groups are substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: (1) -OH, provided that when there is more than one –OH group then each –OH group is bound to a different carbon atom, (2) halogen, and (3) alkyl;

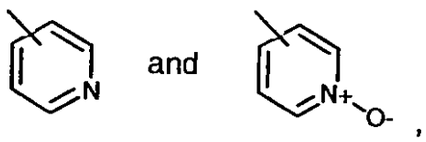
R^{11a} is selected from the group consisting of: (1) H, (2) OH, (3) alkyl, (4) substituted alkyl, (5) aryl, (6) substituted aryl, (7) unsubstituted cycloalkyl, (8) substituted cycloalkyl, (9) unsubstituted heteroaryl, (10) substituted heteroaryl, (11) heterocycloalkyl, (12) substituted heterocycloalkyl, and (13) $-OR^{9a}$; wherein said substituted alkyl, substituted cycloalkyl, and substituted heterocycloalkyl R^{11a} groups are substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: (1) -OH, provided that when there is more than one –OH group then each –OH group is bound to a different carbon atom, (2) –CN, (3) $-CF_3$, (4) fluoro, (5) alkyl, (6) cycloalkyl, (7) heterocycloalkyl, (8) arylalkyl, (9) heteroarylalkyl, (10) alkenyl, and (11) heteroalkenyl; and wherein said substituted aryl and substituted heteroaryl R^{11a} groups have one or more substituents independently selected from the group consisting of: (1) -OH, provided that when there is more than one –OH group then each –OH group is bound to a different carbon atom, (2) –CN, (3) $-CF_3$, (4) halogen, (5) alkyl, (6) cycloalkyl, (7) heterocycloalkyl, (8) arylalkyl, (9) heteroarylalkyl, (10) alkenyl, and (11) heteroalkenyl;

R^{12} is selected from the group consisting of: H, alkyl, piperidine Ring V, cycloalkyl, and –alkyl-(piperidine Ring V), wherein piperidine Ring V is



wherein R^{44} is selected from the group consisting of: (a) -H, (b) alkyl, (c) alkylcarbonyl, (d) alkyloxycarbonyl, (e) haloalkyl, and (f) $-C(O)NH(R^{51})$;

R^{21}, R^{22} and R^{46} are independently selected from the group consisting of: (1)-H, (2) alkyl (e.g., methyl, ethyl, propyl, butyl or t-butyl), (3) unsubstituted aryl, (4) substituted aryl substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: alkyl, halogen, CF_3 and OH, (5) unsubstituted cycloalkyl, (6) substituted cycloalkyl substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: alkyl, halogen, CF_3 and OH, (7) heteroaryl of the formula



and

,

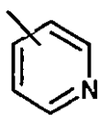
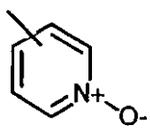
(8) heterocycloalkyl of the formula:



wherein R^{44} is selected from the group consisting of: (a) -H, (b) alkyl, (c) alkylcarbonyl, (d) alkyloxycarbonyl, (e) haloalkyl, and (f) $-C(O)NH(R^{51})$,

(9) $-NH_2$ provided that only one of R^{21}, R^{22}, and R^{46} group can be $-NH_2$ and provided that when one of R^{21}, R^{22}, and R^{46} is $-NH_2$ then the remaining groups are not –OH, (10) -OH provided that only one of R^{21}, R^{22}, and R^{46} group can be –OH and provided that when one of R^{21}, R^{22}, and R^{46} is –OH then the remaining groups are not $-NH_2$, and (11) alkyl substituted with one or more substituents selected from the group consisting of: -OH and $-NH_2$ and provided that there is only one –OH or one $-NH_2$ group on a substituted carbon, or

R^{21} and R^{22} taken together with the carbon to which they are bound form a cyclic ring selected from the group consisting of: (1) unsubstituted cycloalkyl, (2) cycloalkyl substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: alkyl, halogen, CF_3 and OH, (3) unsubstituted cycloalkenyl, (4) cycloalkenyl substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: alkyl, halogen, CF_3 and OH, (5) heterocycloalkyl, (6) unsubstituted aryl, (7) aryl substituted with one or more substituents independently selected from the group consisting of: alkyl, halogen, -CN, $-CF_3$, OH and alkoxy, and (8) heteroaryl selected from the group consisting of:

 and  ; and

R^{51} is selected from the group consisting of: H and alkyl.

2. The compound of Claim 1 wherein R^2 to R^5 are H.

3. The compound of Claim 1 wherein R^2 to R^4 are H, and R^5 is halo.

4. The compound of Claim 1 wherein R^2 is H, R^3 is halo, R^4 is H, and R^5 is halo.

5. The compound of Claim 1 wherein R^2 is H, R^3 is halo, R^4 is halo, and R^5 is halo.

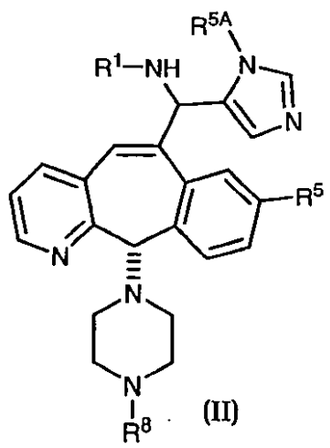
6. The compound of Claim 3 wherein R^5 is 8-Cl.

7. The compound of Claim 4 wherein R^3 is 3-Br and R^5 is 8-Cl.

8. The compound of Claim 5 wherein R^3 is Br, R^4 is 10-Br and R^5 is 8-Cl.

9. The compound of Claim 5 wherein R^3 is Br, R^4 is 7-Br and R^5 is 8-Cl.

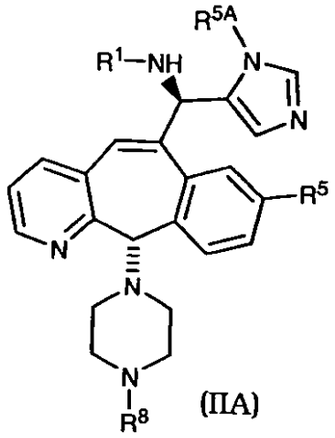
10. The compound of Claim 1 wherein said compound has the structure



(II)

11. The compound of Claim 10 wherein R^5 is Cl.

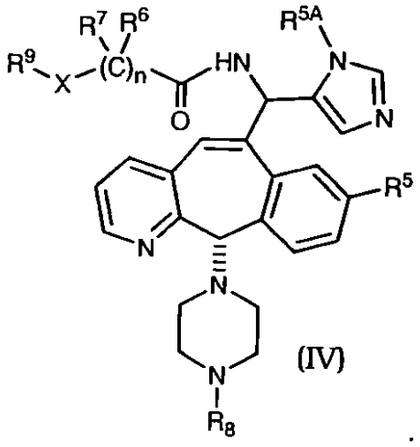
12. The compound of Claim 1 having the structure:



(IIA)

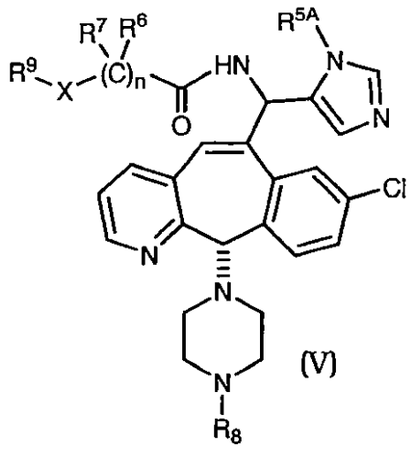
13. The compound of Claim 12 wherein R^5 is Cl.

14. The compound of Claim 1 having the formula:



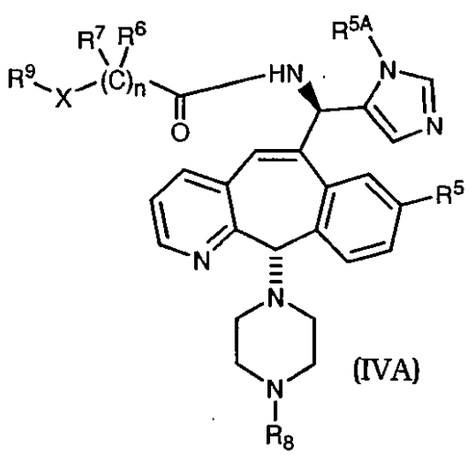
(IV)

15. The compound of Claim 1 having the formula:



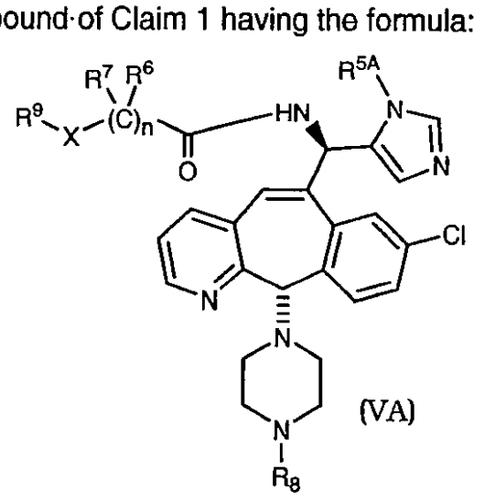
(V)

16. The compound of Claim 1 having the formula:



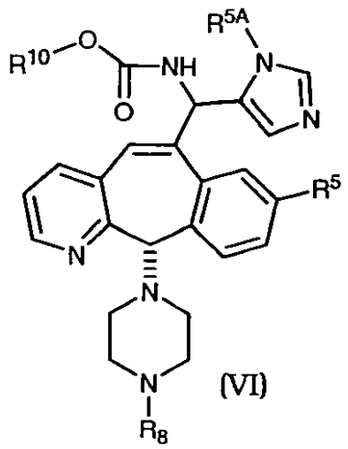
(IVA)

17. The compound of Claim 1 having the formula:



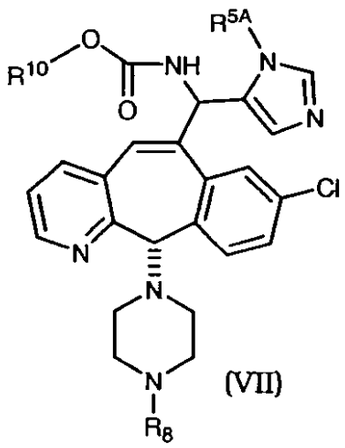
(VA)

18. The compound of Claim 1 having the formula:



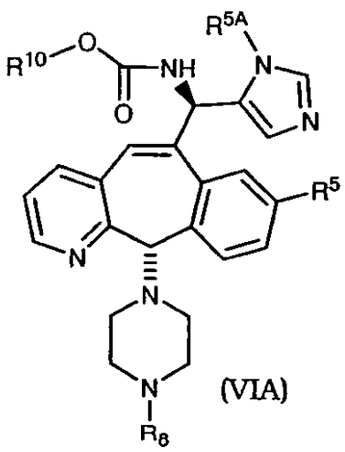
(VI)

19. The compound of Claim 1 having the formula:



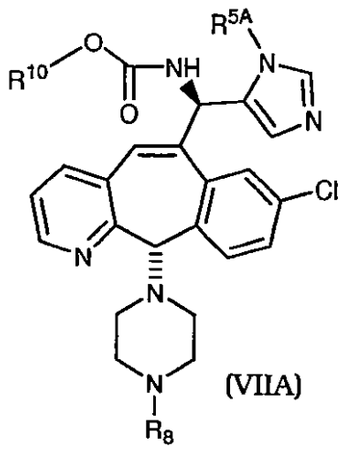
(VII)

20. The compound of Claim 1 having the formula:



(VIA)

21. The compound of claim 1 having the formula:



(VIIA)

22. The compound of Claim 1 wherein R^{5A} is selected from the group consisting of: H, methyl, ethyl, isopropyl and cyclopropyl.

23. The compound of Claim 1 wherein R^{5A} is methyl.

24. The compound of Claim 1 wherein X is O.

25. The compound of Claim 1 wherein n is 1.

26. The compound of Claim 1 wherein each R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of: H, methyl and the cyclopropyl ring formed when R^6 and R^7 are taken together with the carbon atom to which they are bonded to.

27. The compound of Claim 1 wherein R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of H and methyl.

28. The compound of Claim 1 wherein R^6 and R^7 are H.

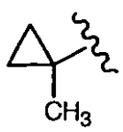
29. The compound of Claim 1 wherein R^9 is C_1 to C_6 alkyl.

30. The compound of Claim 1 wherein R^9 is methyl.

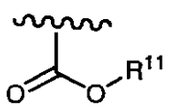
31. The compound of Claim 1 wherein R^{10} is selected from the group consisting of: cycloalkyl and cycloalkyl substituted with a C_1 to C_6 alkyl group.

32. The compound of Claim 1 wherein R^{10} is selected from the group consisting of: cycloalkyl and cycloalkyl substituted with methyl.

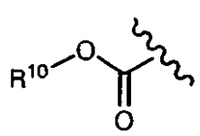
33. The compound of Claim 1 wherein R^{10} is:



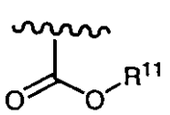
34. The compound of Claim 1 wherein R^8



35. The compound of Claim 1 wherein R^1 is



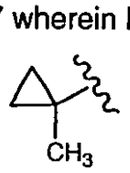
and R^8 is



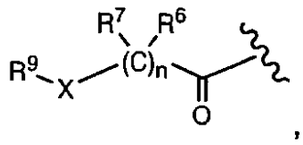
36. The compound of Claim 35 wherein R^{10} and R^{11} are the same.

37. The compound of Claim 35 wherein R^{10} and R^{11} are the same and are selected from the group consisting of: unsubstituted cycloalkyl and substituted cycloalkyl.

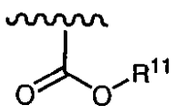
38. The compound of Claim 37 wherein R^{10} and R^{11} are:



39. The compound of Claim 1 wherein R^1 is

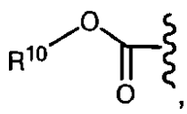


X is O, n is 1, R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of H, methyl and the cyclopropyl ring formed when R^6 and R^7 are taken together with the carbon atom to which they are bonded to, and R^9 is C_1 to C_6 alkyl, R^8 is

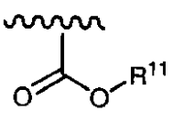


wherein R^{11} is alkyl.

40. The compound of Claim 1 wherein R^1 is

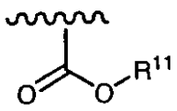


R^{10} is selected from the group consisting of: cycloalkyl and cycloalkyl substituted with a C_1 to C_6 alkyl group, and R^8 is



wherein R^{11} is selected from the group consisting of: unsubstituted cycloalkyl and substituted cycloalkyl.

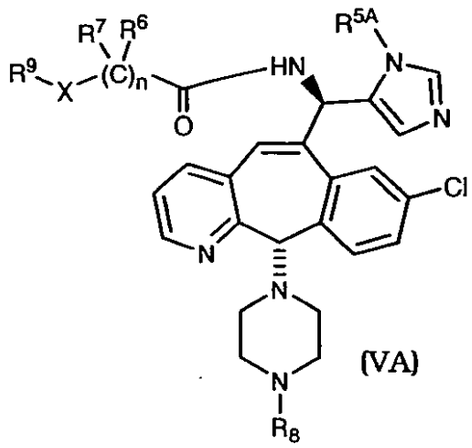
41. The compound of Claim 1 wherein: (A) (1)R^2 to R^5 are H, or (2) R^2 to R^4 are H, and R^5 is Br, or (3) R^2 is H, R^3 is 3-Br, R^4 is H, and R^5 is 8-Cl, or (4) R^2 is H, R^3 is 3-Br, R^4 is 10-Br and R^5 is 8-Cl, or (5) R^2 is H, R^3 is 3-Br, R^4 is 7-Br and R^5 is 8-Cl, (B) R^{5A} is selected from the group consisting of: H, methyl, ethyl, isopropyl and cyclopropyl, (C) X is O, (D) n is 1, (E) R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of: H, methyl and the cyclopropyl ring formed when R^6 and R^7 are taken together with the carbon atom to which they are bonded to, (F) R^9 is C_1 to C_6 alkyl, (G) R^{10} is selected from the group consisting of: cycloalkyl and cycloalkyl substituted with a C_1 to C_6 alkyl group, (H) R^8 is



, and

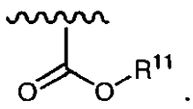
(I) R^{11} is selected from the group consisting of: alkyl, unsubstituted cycloalkyl and substituted cycloalkyl.

42. The compound of Claim 1 having the formula:



(VA)

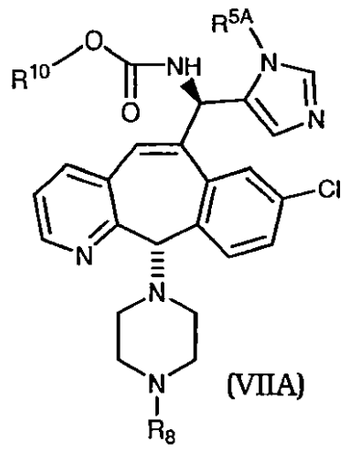
wherein: (1) R^{5A} is selected from the group consisting of: H, methyl, ethyl, isopropyl and cyclopropyl, (2) X is O, (3) n is 1, (4) R^6 and R^7 are independently selected from the group consisting of: H, methyl and the cyclopropyl ring formed when R^6 and R^7 are taken together with the carbon atom to which they are bonded to, (5) R^9 is C_1 to C_6 alkyl, and (6) R^8 is



.

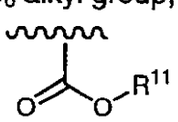
43. The compound of Claim 42 wherein R^{11} is alkyl.

44. The compound of claim 1 having the formula:



(VIIA)

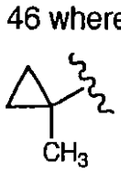
wherein: (1) R^{5A} is selected from the group consisting of: H, methyl, ethyl, isopropyl and cyclopropyl, (2) R^{10} is selected from the group consisting of: cycloalkyl and cycloalkyl substituted with a C_1 to C_6 alkyl group, and R^8 is



45. The compound of Claim 44 wherein R^{11} is selected from the group consisting of: unsubstituted cycloalkyl and substituted cycloalkyl.

46. The compound of Claim 45 wherein R^{10} and R^{11} are the same.

47. The compound of Claim 46 wherein R^{10} and R^{11} are



48. The compound of Claim 1 in isolated and purified form.

49. A compound selected from the group consisting of compounds of formulas 100 to 173, and 174, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

50. The compound of Claim 49 selected from the group consisting of compounds of formulas 100.1 to 102.2, 103.1 to 135.2, 136.1 to 173.1, and174.1, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

51. The compound of Claim 49 selected from the group of compounds of formulas 100.1, 101.1, 102.1, 102.2, 103.1, 104.1, 105.1, 106.1, 107.1, 108.1, 109.1, 110.1, 111.1, 112.1, 113.1, 114.1, 115.1, 116.1, 117.1, 118.1, 119.1, 120.1, 124.1, 125.1, 127.1, 131.1, 133.1, 134.1, 135.1, 135.2, 136.1, 139.1, 140.1, 143.1, 147.1, 150.1, 152.1, 153.1, 154.1, 155.1, 156.1, 157.1, 158.1, 160.1, 161.1, 167.1, 168.1, 169.1, 173.1, and 174.1, or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof.

52. The compound of Claim 51 having the formula 101.1.

53. The compound of Claim 51 having the formula 102.1.

54. The compound of Claim 51 having the formula 102.2.

55. The compound of Claim 51 having the formula 105.1.

56. The compound of Claim 51 having the formula 108.1.

57. The compound of Claim 51 having the formula 114.1.

58. The compound of Claim 51 having the formula 118.1.

59. The compound of Claim 51 having the formula 124.1.

60. The compound of Claim 51 having the formula 136.1.

61. The compound of Claim 51 having the formula 139.1.

62. The compound of Claim 51 having the formula 158.1.

63. The compound of Claim 51 having the formula 168.1.1.

64. A use of a compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for treating the abnormal growth of cells.

65. A use of a compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for treating cancer.

66. A use of at least one compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for treating tumors expressing an activated ras oncogene.

67. A use of at least one compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for treating cancer, wherein said cancer is selected from the group consisting of: pancreatic cancers, lung cancers, myeloid leukemias, thyroid follicular tumors, myelodysplastic syndrome, head and neck cancers, melanomas, breast cancers, prostate cancers, ovarian cancers, bladder cancers, gliomas, epidermal cancers, colon cancers, non-Hodgkin's lymphomas, and multiple myelomas.

68. A use of at least one compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for inhibiting ras farnesyl protein transferase.

69. A use of at least one compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for treating cancers, wherein the Ras protein is activated as a result of oncogenic mutation in genes other than the Ras gene.

70. A use of at least one compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for treating treating cancers, said medicament being used concurrently or sequentially with at least one antineoplastic agent and/or radiation.

71. The use of Claim 70 wherein the cancer treated is lung cancer and the antineoplastic agent is selected from the group consisting of: carboplatin, taxol and taxotere.

72. The use of Claim 70 wherein the cancer treated is lung cancer and the antineoplastic agent is selected from the group consisting of: gemcitabine and cisplatin.

73. The use of Claim 70 wherein the antineoplastic agent is Taxol.

74. A use of at least one compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for treating cancers, said medicament being used concurrently or sequentially with at least one signal transduction inhibitor.

75. The use of Claim 74 wherein the signal transduction inhibitor is selected from the group consisting of:Gleevec, Iressa, OSI-774, Imclone C225, Abgenix ABX-EGF, and Herceptin.

76. A use of at least one compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for treating cancer, said medicament being used in combination with at least two different antineoplastic agents selected from the group consisting of: (1) taxanes, (2) platinum coordinator compounds, (3) EGF inhibitors that are antibodies, (4) EGF inhibitors that are small molecules, (5) VEGF inhibitors that are antibodies, (6) VEGF kinase inhibitors that are small molecules, (7) estrogen receptor antagonists or selective estrogen receptor modulators, (8) anti-tumor nucleoside derivatives, (9) epothilones, (10) topoisomerase inhibitors, (11) vinca alkaloids, (12) antibodies that are inhibitors of αVβ3 integrins, (13) small molecule inhibitors of αVβ3 integrins, (14) folate antagonists; (15) ribonucleotide reductase inhibitors,
(16) anthracyclines, (17) biologics, (18) Thalidomide (or related Imid), and (19) Gleevec.

77. The use of Claim 76 wherein two antineoplastic agents are used wherein one antineoplastic agent is a taxane, and the other antineoplastic agent is a platinum coordinator compound.

78. The use of Claim 77 wherein: (a) said taxane is paclitaxel and said platinum coordinator compound is carboplatin, or (b) said taxane is paclitaxel and said platinum coordinator compound is cisplatin, or (c) said taxane is docetaxel and said platinum coordinator compound is cisplatin, or (d) said taxane is docetaxel and said platinum coordinator compound is carboplatin.

79. The use of Claim 76 wherein two antineoplastic agents are used wherein one antineoplastic agent is a taxane, and the other antineoplastic agent is an EGF inhibitor that is an antibody.

80. The use of Claim 76 wherein two antineoplastic agents are used and wherein one antineoplastic agent is an antinucleoside derivative, and the other antineoplastic agent is a platinum coordinator compound.

81. The use of Claim 76 wherein the medicament is used with carboplatin and paclitaxel to treat non small cell lung cancer.

82. The use of Claim 76 wherein the medicament is used with cisplatin and gemcitabine to treat non small cell lung cancer

83. The use of Claim 76 wherein the medicament is used with carboplatin and gemcitabine to treat non small cell lung cancer

84. A use of at least one compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for treating cancer, wherein said medicament is used in combination with at least one compound of Claim 1 and an antineoplastic agent selected from the group consisting of: (1) EGF inhibitors that are antibodies, (2) EGF inhibitors that are small molecules, (3) VEGF inhibitors that are antibodies, or (4) VEGF kinase inhibitors that are small molecules.

85. The use of Claim 84 wherein said antineoplastic agent is selected from the group consisting of: Herceptin, Cetuximab, Tarceva, Iressa, bevacizumab, IMC-1C11, SU5416, SU6688, and BAY 43-9006.

86. The use of Claim 70 wherein the medicament is used in combination with Carboplatin and Docetaxel. for the treatment of non small cell lung cancer.

87. The use of Claim 70 wherein the medicament is used with one or more antineoplastic agents selected from the group consisting of: (1) taxanes, and (2) platinum coordinator compounds for the treatment of squamous cell cancer of the head and neck.

88. The use of Claim 70 wherein the medicament is used with at least two different antineoplastic agents selected from the group consisting of: (1) taxanes, (2) platinum coordinator compounds, and (3) anti-tumor nucleoside derivatives for the treatment of squamous cell cancer of the head and neck.

89. The use of Claim 70 wherein the medicament is used with Gleevec and interferon for the treatment of CML.

90. The use of Claim 70 wherein the medicament is used with Gleevec and pegylated interferon for the treatment of CML.

91. The use of Claim 70 wherein the medicament is used with an anti-tumor nucleoside derivative for the treatment of AML.

92. The use of Claim 70 wherein the medicament is used an anti-tumor nucleoside derivative and an anthracycline for the treatment of AML.

93. The use of Claim 70 wherein the medicament is used with Rituximab for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma.

94. The use of Claim 70 wherein the medicament is used with Rituximab, and an anti-tumor nucleoside derivative for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma.

95. The use of Claim 70 wherein the medicament is used with Genasense for the treatment of non-Hodgkin's lymphoma.

96. The use of Claim 70 wherein the medicament is used with a proteosome inhibitor for the treatment of multiple myeloma.

97. The use of Claim 70 wherein the medicament is used with Thalidomide or related imid for the treatment of multiple myeloma.

98. The use of Claim 70 wherein the medicament is used with Thalidomide. for the treatment of multiple myeloma.

99. A use of at least one compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for the treatment of breast cancer, said medicament being used with at least one antihormonal agent selected from the group consisting of: (a) aromatase inhibitors, (b) antiestrogens, and (c) LHRH analogues; wherein an antineoplastic agent is optionally used with said medicament and antihormonal agent.

100. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with at least one antihormonal agent selected from the group consisting of: (a) aromatase inhibitors, (b) antiestrogens, and (c) LHRH analogues.

101. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with at least one aromatase inhibitor.

102. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with at least one antiestrogen.

103. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with at least one aromatase inhibitor and at least one antiestrogen.

104. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with at least one aromatase inhibitor, and at least one antineoplastic agent.

105. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with at least one antiestrogen, and at least one antineoplastic agent.

106. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with at least one aromatase inhibitor, at least one antiestrogen, and at least one chemotherapeutic agent.

107. The use of Claim 99 wherein said: (a) aromatase inhibitors are selected from the group consisting of: Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Fadrozole and Formestane, (b) antiestrogens are selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene, (c) LHRH analogues are selected from the group consisting of: Goserelin and Leuproelin, and (d) antineoplastic agents are selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

108. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with (1) an aromatase inhibitor selected from the group consisting of: Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Fadrozole and Formestane, and (2) an antiestrogen selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifene.

109. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with (1) Anastrozole and Tamoxifen, or (2) Letrozole and Tamoxifen, or (3) Exemestane and Tamoxifen, or (4) Fadrozole and Tamoxifen, or (5) Formestane and Tamoxifen, or (6) Anastrozole and Fulvestrant, or (7) Letrozole and Fulvestrant, or (8) Exemestane and Fulvestrant, or (9) Fadrozole and Fulvestrant, or (10) Formestane and Fulvestrant.

110. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with an antineoplastic agent selected from the group consisting of: Trastuzumab, Gefitinib, Erlotinib, Bevacizumab, Cetuximab, and Bortezomib.

111. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with at least one aromatase inhibitor, and at least one LHRH analogue.

112. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with at least one antiestrogen, and at least one LHRH analogue.

113. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with (1) at least one aromatase inhibitor that is selected from the group consisting of Anastrozole, Letrozole, Exemestane, Fadrozole and Formestan, and (2) at least one LHRH analogue that is selected from the group consisting of: Goserelin and Leuprolide.

114. The use of Claim 99 wherein the medicament is used with (1) at least one antiestrogen that is selected from the group consisting of: Tamoxifen, Fulvestrant, Raloxifene, and Acolbifen, and (2) at least one LHRH analogue that is selected from the group consisting of: Goserelin and Leuprolide.

115. A use of at least one compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for the treatment of CML, said medicament being used with Gleevec.

116. A use of at least one compound of any of Claims 1 to 63 for the manufacture of a medicament for the treatment of CMML.

117. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of Claim 1 and a pharmaceutically acceptable carrier.

118. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of Claim 1, at least one antihormonal agent and a pharmaceutically acceptable carrier.

119. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of Claim 1, at least one antihormonal agent, at least one chemotherapeutic agent, and a pharmaceutically acceptable carrier.

120. A pharmaceutical composition comprising at least one compound of Claim 1, at least one antineoplastic agent, and a pharmaceutically acceptable carrier.

Inhibidores de transferasa de proteína de farnesilo novedosos como agentes antitumorales

Antecedentes

Las WO 85/10516, publicada el 20 de abril de 1995; WO 97/23478, publicada el 3 de julio de 1997; WO 02/18368, publicada el 7 de marzo de 2002; US 2002/0198216 publicada el 26 de diciembre de 2002; y US 5,874,442 concedida el 23 de febrero de 1999 dan a conocer compuestos tricíclicos útiles para la inhibición de transferasa de proteína de farnesilo.

La WO 98/54966 publicada el 10 de diciembre de 1998 da a conocer métodos para el tratamiento de cáncer mediante la administración de al menos dos agentes terapéuticos seleccionados de un grupo que consiste en un compuesto que es un agente antineoplásico y un compuesto que es un inhibidor de transferasa de fenil-proteína (por ejemplo, un inhibidor de transferasa de proteína de farnesilo).

La US 6,096,757 concedida el 1 de agosto de 2000 da a conocer métodos para el tratamiento de enfermedades proliferativas (por ejemplo, cánceres) mediante la administración de un inhibidor de FPT en conjunción con un agente antineoplásico y / o radiación.

Shih y otro(s), "The farnesyl protein transferase inhibitor SCH66336 synergizes with taxanes in vitro and enhances their antitumor activity in vivo" ["El inhibidor de transferasa de proteína de farnesilo SCH66336 actúa sinérgicamente con taxanos *in vitro* y refuerza su actividad antitumoral *in vivo*"], Cancer Chemother. Pharmacol., (2000) 46: 387-393 da a conocer un estudio de la combinación de SCH 66336 con paclitaxel, y SCH 66336 con docetaxel sobre ciertos líneas de células cancerosas.

La WO 01/45740 publicada el 28 de junio de 2001 da a conocer un método para el tratamiento de cáncer (cáncer de pecho) que comprende la administración

de un modulador de receptor de estrógeno selectivo (SERM) y al menos un inhibidor de transferasa de proteína de farnesilo (FTI). El FTI-277 es el FTI ejemplificado.

El sitio de la WEB http://www.osip.com/press/pr/07-25-01 da a conocer un comunicado de prensa de OSI Pharmaceuticals. El comunicado de prensa anuncia la iniciación de un ensayo clínico de fase III que evalúa el uso del inhibidor de factor de crecimiento epidérmico tarceva (TM) (OSI-774) en combinación con carboplatino (paraplatin®) y paclitaxel (taxol®) para el tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña.

El sitio de la WEB http://cancertrials.nci.nih.gov/types/lung/iressa12100.html en una publicación divulgada el 12/14/00 da a conocer la siguiente lista de ensayos clínicos abiertos para cáncer pulmonar de célula no pequeña avanzado (etapa IIIB y IV), a partir de base de datos de ensayos clínicos de NCI.

(1) estudio al azar de fase III de ZD 1839 (IRESSA, un inhibidor de factor de crecimiento epidérmico) combinado con gemcitabine y cisplatino en pacientes que no habían sido sometido a quimioterapia con cáncer pulmonar de célula no pequeña en la etapa IIIB y IV; y

(2) estudio al azar de fase III de ZD 1839 (IRESSA, un inhibidor de factor de crecimiento epidérmico) combinado con paclitaxel y carboplatino en pacientes que no habían sido sometido a quimioterapia con cáncer pulmonar de célula no pequeña en la etapa IIIB y IV.

La WO 01/56552 publicada el 9 de agosto de 2001 da a conocer el uso de un inhibidor de FPT para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de cáncer de pecho avanzado. El inhibidor de FPT puede ser utilizado en combinación con uno o más tratamientos diferentes para cáncer de pecho avanzado especialmente terapia endocrina tal como un agente antiestrógeno tal como un antagonista de receptor de antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifen) o un

modulador de receptor de estrógeno selectivo o un inhibidor de aromatasa. Otros agentes anticancerosos que pueden ser empleados incluyen, entre otros, compuestos de coordinación de platino (tales como cisplatino o carboplatino), taxanos (tales como paclitaxel o docetaxel), derivados de nucleósidos antitumorales (tales como gemcitabine), y anticuerpos HER2 (tales como trastzumab).

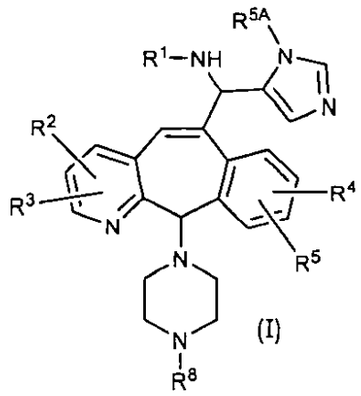
La WO 01/62234 publicada el 30 de agosto de 2001 da a conocer un método para el tratamiento y un régimen de dosificación para el tratamiento de tumores en mamíferos mediante la administración discontinua de un inhibidor de transferasa de farnesilo en el transcurso de un programa de dosificación abreviado de uno a cinco días. Se da a conocer un régimen en el cual el inhibidor de transferasa de proteína de farnesilo es administrado en el transcurso de un período de uno a cinco días seguido por al menos dos semanas sin tratamiento. Se describe que en estudios previos los inhibidores de transferasa de proteína de farnesilo han demostrado que inhiben el crecimiento de tumores en mamíferos cuando se administran como un programa de dosificación de dos veces por día. Se describe además que la administración de inhibidor de transferasa de proteína de farnesilo en una dosis diaria única durante uno a cinco días producía una marcada supresión de crecimiento tumoral que duraba de uno a por lo menos 21 días. Se da a conocer también que el FTI puede ser usado en combinación con uno o más agentes anticancerosos diferentes tales como, compuestos de coordinación de platino (por ejemplo cisplatino o carboplatino), compuestos de taxano (por ejemplo paclitaxel o docetaxel), derivados de nucleósidos antitumorales (por ejemplo gemcitabine), anticuerpos HER2 (por ejemplo trastzumab), y antagonistas de receptor de estrógeno o moduladores de receptor de estrógeno selectivos (por ejemplo, tamoxifen).

La WO 01/64199 publicada el 7 de septiembre de 2001 da a conocer una combinación de inhibidores de FPT particulares con compuestos de taxano (por ejemplo, (paclitaxel o docetaxel) útiles en el tratamiento de cáncer.

En vista del interés actual en inhibidores de transferasa de proteína de farnesilo, sería una contribución bien recibida en la especialidad compuestos útiles para la inhibición de transferasa de proteína de farnesilo. Tal contribución es proporcionada por esta invención.

Síntesis de la invención

Esta invención proporciona compuestos (inhibidores de FPT) de la fórmula I:



(I)

y las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, siendo los sustituyentes definidos más adelante.

Esta invención también proporciona compuestos (inhibidores de FPT) de las fórmulas 100 a 174, como se describen más adelante, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Esta invención también proporciona compuestos (inhibidores de FPT) de las fórmulas 100.1 a 102.2, 103.1 a 135.2, y 136.1 a 174.1, como se describen más adelante, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Esta invención proporciona también composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad efectiva de por lo menos un (usualmente un) compuesto de esta invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Esta invención también proporciona un método para inhibir transferasa de proteína de farnesilo en un paciente que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (usualmente un) compuesto de esta invención.

Esta invención también proporciona métodos para el tratamiento (o inhibición) de tumores (es decir, cánceres) en un paciente que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (usualmente un) compuesto de esta invención.

Esta invención también proporciona métodos para el tratamiento (o inhibición) de tumores (es decir, cánceres) en un paciente que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (usualmente un) compuesto de esta invención en combinación con al menos un (por ejemplo, 1 ó 2) agente quimioterapéutico (también conocidos en la especialidad como agente antineoplásico o agente anticanceroso).

Esta invención también proporciona métodos para el tratamiento (o inhibición) de tumores (es decir, cánceres) en un paciente que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (usualmente un) compuesto de esta invención en combinación con al menos un (por ejemplo, 1 ó 2) agente quimioterapéutico (también conocidos en la especialidad como agente antineoplásico o agente anticanceroso) y / o radiación.

Esta invención también proporciona métodos para el tratamiento (o inhibición) de tumores (es decir, cánceres) en un paciente que necesita tal tratamiento que comprende administrar a dicho paciente una cantidad efectiva de por lo menos un (usualmente un) compuesto de esta invención en combinación con al menos un inhibidor de transducción de señal.

Esta invención proporciona métodos para el tratamiento de cáncer de pecho (es decir, cáncer de pecho postmenopáusico o premenopáusico, por ejemplo,

cáncer de pecho dependiente de hormona) en un paciente que necesita de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de al menos un (por ejemplo, un) compuesto de la fórmula 1.0 con terapias hormonales (es decir, agentes antihormonales).

Los métodos de esta invención incluyen el tratamiento de cáncer de pecho metastásico dependiente de hormonas y avanzado, terapia de ayuda para cáncer de pecho metastásico dependiente de hormonas primario y temprano, el tratamiento de carcinoma ductal *in situ*, y el tratamiento *in situ* de cáncer de pecho inflamatorio.

Opcionalmente, la terapia neoadyuvante (es decir, el uso de agentes quimioterapéuticos) se utiliza en combinación con los compuesto de la fórmula 1.0 y terapias hormonales en los métodos de esta invención.

Los métodos de esta invención pueden ser también empleados para prevenir el cáncer de pecho en pacientes que tienen un elevado riesgo de desarrollar cáncer de pecho.

En los métodos de esta invención los compuestos de esta invención pueden ser administrados de forma concurrente o secuencial (es decir, consecutiva) con los agentes quimioterapéuticos o el inhibidor de transducción de señal.

Opcionalmente, puede ser administrado tratamiento de radiación en los métodos de esta invención.

Descripción detallada de la invención

Como se describe en la presente, a menos que se indique lo contrario, el uso de una droga o compuesto en un período especificado (por ejemplo, una vez por semana, o una vez cada tres semanas, etc.) es por ciclo de tratamiento.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, "al (o por lo) menos un(o)", tal como se lo emplea en referencia al número de compues-

tos o agentes quimioterapéuticos o drogas usados, representa uno o más (por ejemplo, 1–6), de modo más preferido 1–4, siendo 1, 2 ó 3 los más preferidos.

Como se utiliza en la presente, a menos que se indique lo contrario, los siguientes términos tienen los siguientes significados.

agentes antineoplásicos representan un agente quimioterapéutico efectivo contra el cáncer;

compuesto, con referencia a agentes antineoplásicos, incluye los agentes que son anticuerpos;

de forma concurrente representa (1) de forma simultánea en el tiempo (por ejemplo, al mismo tiempo); o (2) en momentos diferentes durante el curso de un programa de tratamiento común;

de forma consecutiva significa uno después de otro;

diferente, como se lo emplea en la frase "agentes antineoplásicos diferentes", significa que los agentes no son el mismo compuesto o la misma estructura; preferentemente "diferente" como es utilizado en la frase "agentes antineoplásicos diferentes", significa no de la misma clase de agentes antineoplásicos, por ejemplo, un agente antineoplásico es un taxano, y otro agente antineoplásico es un compuesto de coordinación de platino;

cantidad efectiva representa una cantidad terapéuticamente efectiva, por ejemplo, la cantidad del compuesto (o droga), o radiación, que da como resultado: (a) la reducción, alivio o desaparición de uno o más síntomas causados por el cáncer; (b) la reducción del tamaño del tumor; (c) la eliminación del tumor, y / o (d) la estabilización de la enfermedad a largo plazo (detención del crecimiento) del tumor, por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer pulmonar (por ejemplo, un cáncer pulmonar de célula no pequeña) una cantidad terapéuticamente efectiva es aquella cantidad que alivia o elimina la tos, la insuficiencia de la respiración y / o dolor; también, por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva del inhibi-

dor de FPT es aquella cantidad que da como resultado la reducción de la farnelización, la reducción en la farnelización puede ser determinada mediante el análisis de marcadores farmacodinámicos tales como prelamina A y HDJ-2 (DNAJ-2) utilizando técnicas bien conocidas en la especialidad.

paciente representa un animal, tal como un mamífero (por ejemplo, un ser humano);

de forma secuencial representa (1) la administración de un componente del método ((a) compuesto de la invención, o (b) agente quimioterapéutico, inhibidor de transducción de señal y / o terapia de radiación) seguida por la administración del otro componente o componentes; después de la administración de un componente, el siguiente componente puede ser administrado de forma substancialmente inmediata después del primer compuesto, o el próximo componente puede ser administrado después de un período de tiempo efectivo después del primer componente; siendo el período de tiempo efectivo la cantidad de tiempo dado para la realización del beneficio máximo a partir de la administración del primer componente;

alquenilo representa cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono - carbono y que contienen 2-12 átomos de carbono, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y del modo más preferido de 3 a 6 átomos de carbono;

alquilo representa cadenas de carbono rectas y ramificadas y contienen de uno a veinte átomos de carbono, preferentemente de uno a seis átomos de carbono, de modo más preferido de uno a cuatro átomos de carbono, de modo aún más preferido de uno a dos átomos de carbono;

alquinilo representa cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono - carbono y que contienen 2-12 átomos de carbo-

no, preferentemente de 2 a 6 átomos de carbono y del modo más preferido de 2 a 4 átomos de carbono;

arilo representa un grupo carbocíclico que contiene de 6 a 15 átomos de carbono en el grupo carbocíclico sin substituir y que tiene al menos un anillo aromático (por ejemplo, arilo es un anillo de fenilo), estando todos los átomos de carbono substituibles disponibles del grupo carbocíclico previstos como puntos de unión posibles de dicho grupo arilo, estando dicho grupo arilo sin substituir o substituido, teniendo dicho grupo arilo substituido uno o más (por ejemplo, 1 a 3) substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halo, alquilo, hidroxilo, alcoxilo, fenoxilo, CF_3, $-C(O)N(R^{18})_2$, $-SO_2R^{18}$, $-SO_2N(R^{18})_2$, amino, alquilamino, dialquilamino, $-COOR^{23}$ y $-NO_2$ (siendo dichos substituyentes seleccionados independientemente de modo preferido del grupo que consiste en: alquilo (por ejemplo, alquilo C_1-C_6), halógeno (por ejemplo, Cl y Br), CF_3 y –OH), en donde cada R^{18} se selecciona independientemente del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y cicloalquilo; y en donde R^{23} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo y arilo;

arilaquilo representa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, substituido con un grupo arilo, como se ha definido anteriormente;

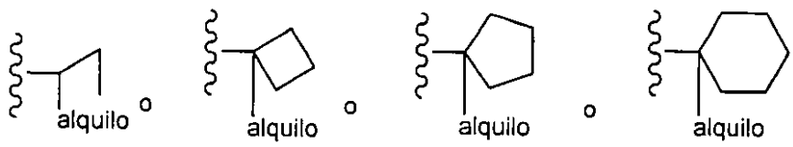
arilheteroalquilo representa un grupo heteroalquilo, como se ha definido anteriormente, substituido con un grupo arilo, como se ha definido anteriormente;

ariloxilo representa una porción de arilo, como se ha definido anteriormente, unida covalentemente a un elemento estructural adyacente a través de un átomo de oxígeno, por ejemplo, –O–fenilo (es decir, fenoxilo);

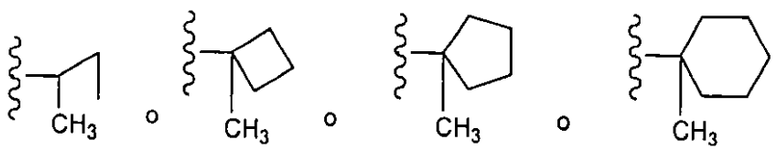
cicloalquenilo representa anillos carbocíclicos no saturados de desde 3 a 20 átomos de carbono en el anillo sin substituir, preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono, comprendiendo dicho anillo de cicloalquenilo al menos un (usualmente un) doble enlace, y estando dicho anillo de cicloalquenilo sin substituir

o substituido, teniendo dicho anillo de cicloalquenilo substituido uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: alquilo (por ejemplo, metilo y etilo), halógeno, CF_3 y –OH;

cicloalquilo representa anillos carbocíclicos saturados de desde 3 a 20 átomos de carbono en el anillo sin substituir, preferentemente de 3 a 7 átomos de carbono, estando dicho anillo de cicloalquilo sin substituir o substituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: alquilo (por ejemplo, metilo y etilo), halógeno, CF_3 y –OH; por ejemplo, anillos de cicloalquilo 1-substituidos, tales como, por ejemplo,



en donde dicho alquilo es generalmente un grupo alquilo C_1-C_6, usualmente un grupo alquilo C_1-C_2, y preferentemente un grupo metilo; por lo tanto, ejemplos de anillos de cicloalquilo substituidos en la posición 1 con metilo incluyen pero sin limitarse a:



cicloalquilalquilo representa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, substituido con un grupo cicloalquilo, como se ha definido anteriormente;

halo- (o halógeno) representa flúor, cloro, bromo o yodo;

heteroalquenilo representa cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen al menos un doble enlace carbono - carbono y que contienen de dos a veinte átomos de carbono, preferentemente de dos a seis átomos de carbono, interrumpidas por de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste

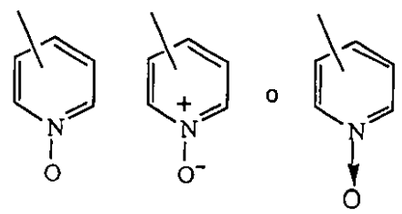
en: –O–, –S– y –N–, con la condición de que cuando está presente más de un heteroátomo, los heteroátomos no se encuentren adyacentes uno a otro;

heteroalquilo representa cadenas de carbono rectas y ramificadas que contienen de uno a veinte átomos de carbono, preferentemente de dos a seis átomos de carbono, interrumpidas por de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: –O–, –S– y –N–, con la condición de que cuando está presente más de un heteroátomo, los heteroátomos no se encuentren adyacentes uno a otro;

heteroalquinilo representa cadenas de carbono rectas y ramificadas que tienen al menos un triple enlace carbono - carbono y que contienen de dos a veinte átomos de carbono, preferentemente de dos a seis átomos de carbono, interrumpidas por de 1 a 3 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en: –O–, –S– y –N–, con la condición de que cuando está presente más de un heteroátomo, los heteroátomos no se encuentren adyacentes uno a otro;

heteroarilo representa grupos cíclicos sin substituir o substituidos, que tienen al menos un heteroátomo seleccionados del grupo que consiste en: O, S o N, (con la condición de que ningún átomo de O y S se encuentren adyacentes uno a otro), dicho grupo heteroarilo comprende átomos de O y S, interrumpiendo dicho heteroátomo una estructura de anillo carbocíclica y tiene un número suficiente de electrones pi deslocalizados para proporcionar carácter aromático, conteniendo el grupo heteroarilo sin substituir preferentemente de 12 a 14 átomos de carbono, estando dicho grupo heteroarilo en caso de substitución substituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) de los mismos o distintos substituyentes seleccionados del grupo que consiste en: (1) halo; (2) $-CF_3$, (3) $-OR^{30}$ en donde R^{30} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, arilo y arilalquilo; (4) $-COR^{30}$ en donde R^{30} es como se ha definido anteriormente; (5) $-SR^{30}$ en donde R^{30} es como se ha definido anteriormente; (6) $-S(O)tR^{35}$ en donde R^{35} se selecciona del grupo

que consiste en: arilo y alquilo; (7) $N(R^{30})_2$ en donde R^{30} es como se ha definido anteriormente; (8) $-NO_2$; (9) $-OC(O)R^{30}$ en donde R^{30} es como se ha definido anteriormente; (10) $-CO_2R^{30}$ en donde R^{30} es como se ha definido anteriormente; (11) $-OCO_2R^{35}$ en donde R^{35} es como se ha definido anteriormente; (12) –CN; (13) $-NR^{30}COOR^{35}$ en donde R^{30} y R^{35} son como se ha definido anteriormente; (14) $-SR^{35}C(O)OR^{35}$ en donde R^{35} es como se ha definido anteriormente; (15) benzotriazol-1-illoxilo; (16) tetrazol-5-iltio; (17) tetrazol-5-iltio substituido; (18) alquinilo; (20) alquilo; (21) alquilo substituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, $-OR^{30}$ y $-CO_2R^{30}$ en donde R^{30} es como se ha definido anteriormente; y (22) alquenilo substituido con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: halógeno, $-OR^{30}$ y $-CO_2R^{30}$ en donde R^{30} es como se ha definido anteriormente; ejemplos de grupos heteroarilo incluyen pero sin limitarse a: por ejemplo, 2- ó 3-furilo; 2- ó 3-tienilo; 2-, 4- ó 5-tiazolilo; 2-, 4- ó 5-imidazolilo; 2-, 4- ó 5-piriimidinilo; 2-pirazinilo; 3- ó 4 piridazinilo; 3-, 5- ó 6-[1,2,4-triazinilo]; 3- ó 5-[1,2,4-tiadiazolilo]; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-benzofuranilo; 2-, 3-, 4-, 5-, 6- ó 7-indolilo; 3-, 4- ó 5-pirazolilo; 2-, 4- ó 5-oxazolilo; triazolilo; 2-, 3- ó 4-piridilo; o N-óxido de 2-, 3- ó 4-piridilo, en donde el N-óxido de piridilo puede ser representado como



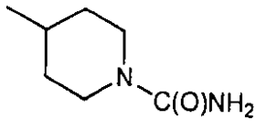
;

heteroarilalquenilo representa un grupo alquenilo, como se ha definido anteriormente, substituido con un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente;

heteroarilalquilo representa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, substituido con un grupo heteroarilo, como se ha definido anteriormente;

heterocicloalquilalquilo representa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, substituido con un grupo heterocicloalquilo, como se define más adelante;

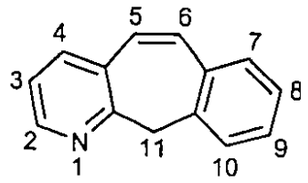
heterocicloalquilo representa un anillo carbocíclico saturado que contiene de 3 a 15 átomos de carbono, preferentemente de 4 a 6 átomos de carbono, anillo carbocíclico que está interrumpido por de 1 a 3 heterogrupos seleccionados del grupo que consiste en: –O–, –S–, o $-NR^{24}$ en donde R^{24} se selecciona del grupo que consiste en. H, alquilo, arilo, y $C(O)N(R^{18})_2$ en donde R^{18} es como se ha definido anteriormente; ejemplos de grupos heterocicloalquilo incluyen, pero sin limitarse a: 2- ó 3-tetrahidrofuranilo; 2- ó 3-tetrahidrotienilo; 2-, 3- ó 4-piperidinilo; 2- ó 3-pirrolidinilo; 1-, 2-, 3- ó 4-piperazinilo; 2- ó 4-dioxanilo, morfolinilo, y



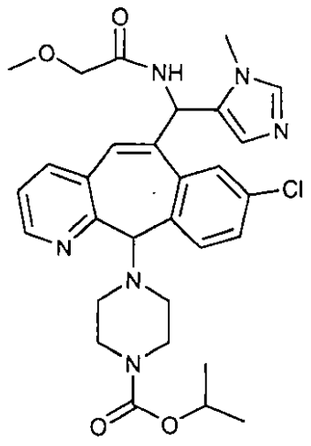
; y

heterocicloalquilalquilo representa un grupo alquilo, como se ha definido anteriormente, substituido con un grupo heterocicloalquilo, como se ha definido anteriormente.

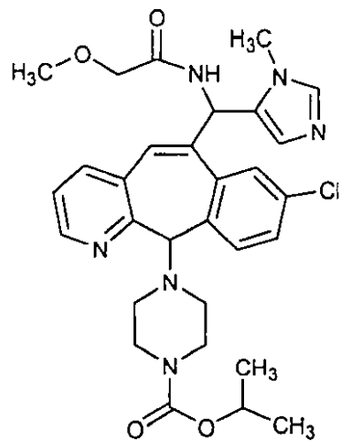
Las posiciones en el sistema anular tricíclico son:

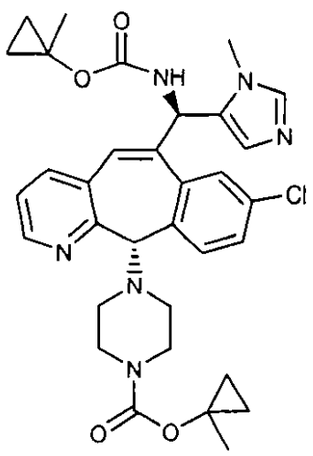


Como es bien conocido en la especialidad, una ligadura que se extiende desde un determinado átomo en donde no se representa ninguna agrupación en el extremo terminal de la ligadura indica un grupo metilo unido a través de esa ligadura al átomo. Por ejemplo:

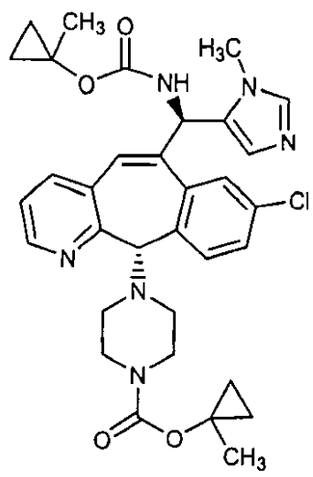


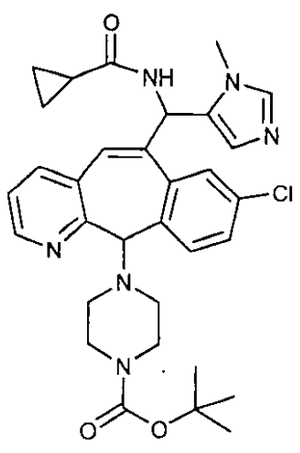
representa



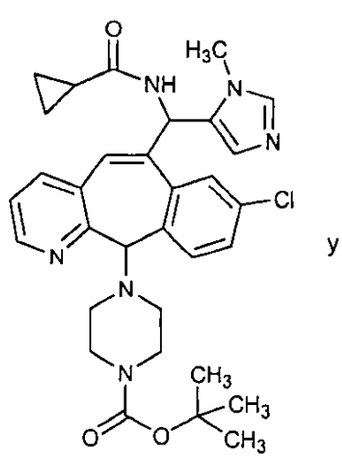


representa

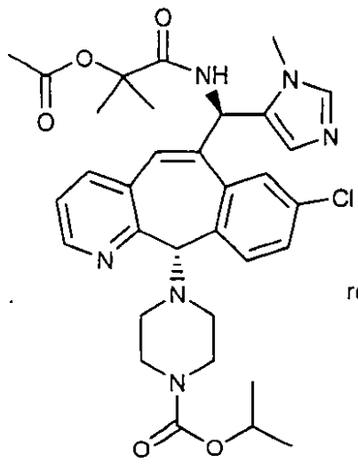




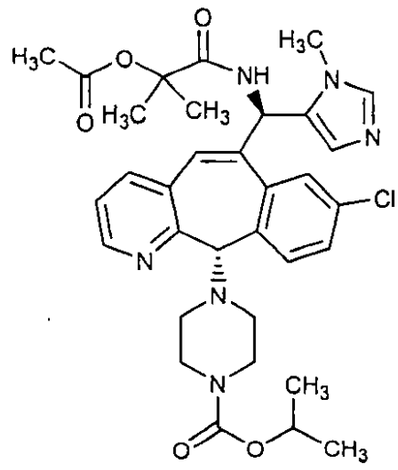
representa



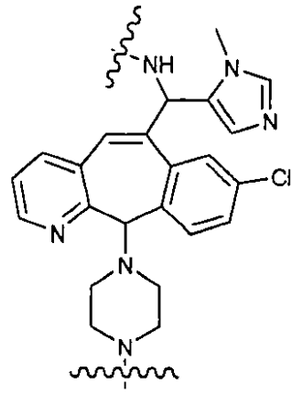
y



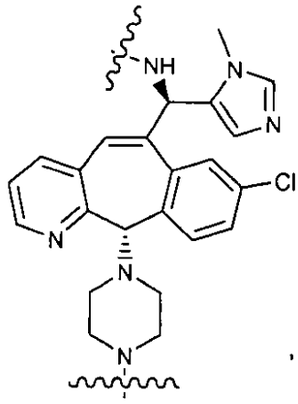
representa

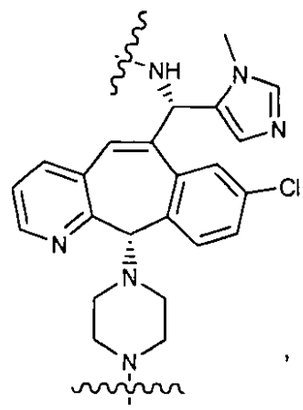


Aquéllos con conocimientos en la especialidad apreciarán que la fórmula:

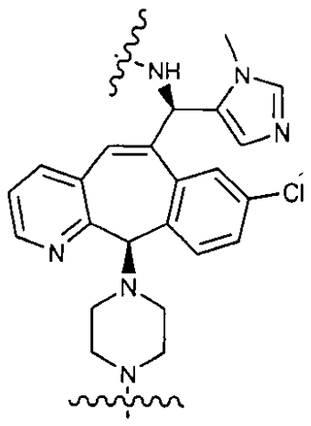


puede representar uno o más isómeros seleccionados del grupo que consiste en:

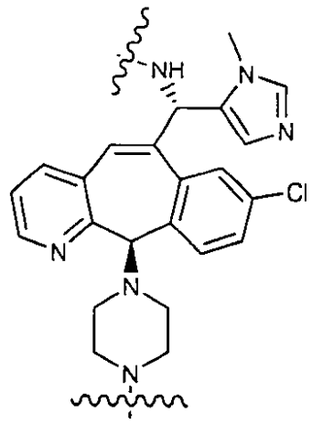




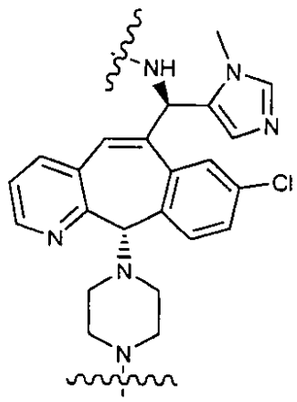
102



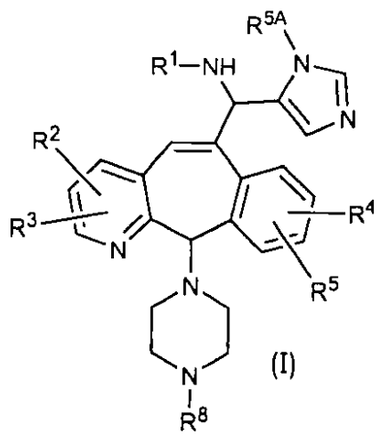
y



El isómero preferido es:



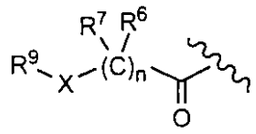
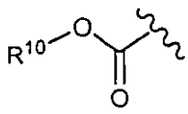
De este modo, una realización de esta invención se refiere a compuestos (inhibidores de FPT) de la fórmula I:



y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos, en la cual:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:

103


y


n es de 1 a 6;

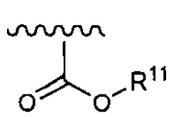
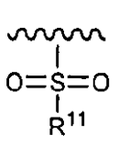
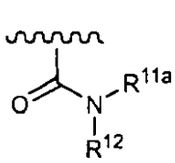
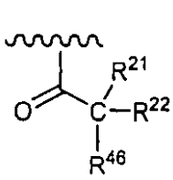
X se selecciona del grupo que consiste en O, S y N;

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, Br, Cl, y F;

R^{5A} se selecciona del grupo que consiste en un H, un grupo alquilo de C_1 a C_6, y un grupo cicloalquilo de C_3 a C_6;

R^6 y R^7, para cada n, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: (1) H, (2) alquilo de C_1 a C_4, y (3) un anillo de cicloalquilo de C_3 a C_7 formado por la reunión de R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en:

H,  ,  ,  y 

(2.0) (3.0) (4.0) (5.0)

R^9 se selecciona del grupo que consiste en: grupo alquilo de C_1 a C_6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, cicloalquenilo, heteroalquenilo, heteroalquilo, y heteroalquinilo; o

R^9 se selecciona del grupo que consiste en: grupo alquilo de C_1 a C_6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, cicloalquenilo, heteroalquenilo, heteroalquilo, y heteroalquinilo; en donde (1) dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo,

alquinilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, cicloalquenilo, heteroalquenilo, heteroalquilo, y heteroalquinilo correspondientes a R^9 están substituidos con de 1 a 3 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: –OH; halo (por ejemplo, Br, F, o Cl); alquilo (por ejemplo, alquilo de C_1 a C_6), cicloalquilo (por ejemplo, de C_3 a C_6, tal como ciclopropilo), $–NH_2$, –NH(alquilo de C_1 a C_6) (por ejemplo, $–NHCH_3$), –N(alquilo de C_1 a $C_6)_2$ en donde cada grupo alquilo se selecciona de modo independiente (por ejemplo, $–NH(CH_3)_2$), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo); y $–CO_2R^{14}$ en donde R^{14} se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo de C_1 a C_6, por ejemplo, metilo o etilo), con la condición de que el átomo de carbono, mediante el cual dicho grupo R^9 está unido al substituyente X, no está substituido con un grupo –OH; $–NH_2$, –NH(alquilo de C_1 a $C_6)_2$ o –N(alquilo de C_1 a $C_6)_2$; y (2) dicho grupo alquilo de C_1 a C_6 correspondiente a R^9 está substituido con de 1 a 3 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: –OH; halo (por ejemplo, Br, F, o Cl); cicloalquilo (por ejemplo, de C_3 a C_6, tal como ciclopropilo), $–NH_2$, –NH(alquilo de C_1 a C_6) (por ejemplo, $–NHCH_3$), –N(alquilo de C_1 a $C_6)_2$ en donde cada grupo alquilo se selecciona de modo independiente (por ejemplo, $–NH(CH_3)_2$), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo); y $–CO_2R^{14}$ en donde R^{14} se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo de C_1 a C_6, por ejemplo, metilo o etilo), con la condición de que el átomo de carbono, mediante el cual dicho grupo R^9 está unido al substituyente X, no está substituido con un grupo –OH; $–NH_2$, –NH(alquilo de C_1 a $C_6)_2$ o –N(alquilo de C_1 a $C_6)_2$;

R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo y arilalquilo;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilheteroalquilo, cicloalquenilo, heteroalquenilo, heteroalquilo, y heteroalquinilo; o

105

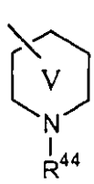
R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilheteroalquilo, cicloalquenilo, heteroalquenilo, heteroalquilo, y heteroalquinilo; en donde dichos grupos R^{10} están substituidos con de 1 a 3 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: –OH; halo (por ejemplo, Br, F, o Cl); alquilo (por ejemplo, alquilo de C_1 a C_6), cicloalquilo (por ejemplo, de C_3 a C_6, tal como ciclopropilo), $–NH_2$, –NH(alquilo de C_1 a C_6) (por ejemplo, $–NHCH_3$), –N(alquilo de C_1 a $C_6)_2$ en donde cada grupo alquilo se selecciona de modo independiente (por ejemplo, $–NH(CH_3)_2$), alcoxilo (por ejemplo, metoxilo); y $–CO_2R^{14}$ en donde R^{14} se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, alquilo de C_1 a C_6, por ejemplo, metilo o etilo);

R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: (1) alquilo, (2) alquilo substituido, (3) arilo sin substituir, (4) arilo substituido, (5) cicloalquilo sin substituir, (6) cicloalquilo substituido, (7) heteroarilo sin substituir, (8) heteroarilo substituido, (9) heterocicloalquilo, y (10) heterocicloalquilo substituido; en donde dichos grupos alquilo substituido, cicloalquilo substituido, y heterocicloalquilo substituido correspondientes a R^{11} están substituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) –OH, con la condición de que cuando existe más de un grupo –OH entonces cada grupo –OH está unido a un átomo de carbono diferente (es decir, solo un grupo –OH puede estar unido a un átomo de carbono), (2) flúor, y (3) alquilo; y en donde dichos grupos arilo substituido y heteroarilo substituido correspondientes a R^{11} están substituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) –OH, con la condición de que cuando existe más de un grupo –OH entonces cada grupo –OH está unido a un átomo de carbono diferente (es decir, solo un grupo –OH puede estar unido a un átomo de carbono), (2) halógeno (por ejemplo, Br, Cl o F), y (3) alquilo;

106

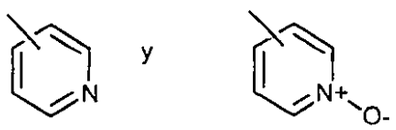
R^{11a} se selecciona del grupo que consiste en: (1) H, (2) OH, (3) alquilo, (4) alquilo substituido, (5) arilo, (6) arilo substituido, (7) cicloalquilo sin substituir, (8) cicloalquilo substituido, (9) heteroarilo sin substituir, (10) heteroarilo substituido, (11) heterocicloalquilo, (12) heterocicloalquilo substituido, y (13) $-OR^{9a}$; en donde dichos grupos alquilo substituido, cicloalquilo substituido, y heterocicloalquilo substituido correspondientes a R^{11a} están substituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) –OH, con la condición de que cuando existe más de un grupo –OH entonces cada grupo –OH está unido a un átomo de carbono diferente (es decir, solo un grupo –OH puede estar unido a un átomo de carbono), (2) –CN, (3) $-CF_3$, (4) flúor, (5) alquilo; (6) cicloalquilo, (7) heterocicloalquilo, (8) arilalquilo, (9) heteroarilalquilo, (10) alquenilo y (11) heteroalquenilo; y en donde dichos grupos arilo substituido y heteroarilo substituido correspondientes a R^{11a} están substituidos con uno o más (por ejemplo, 1, 2 ó 3) substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) –OH, con la condición de que cuando existe más de un grupo –OH entonces cada grupo –OH está unido a un átomo de carbono diferente (es decir, solo un grupo –OH puede estar unido a un átomo de carbono), (2) –CN, (3) $-CF_3$, (4) halógeno (por ejemplo, Br, Cl o F), (5) alquilo; (6) cicloalquilo, (7) heterocicloalquilo, (8) arilalquilo, (9) heteroarilalquilo, (10) alquenilo, y (11) heteroalquenilo;

R^{12} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, anillo de piperidina V, cicloalquilo, y –alquil–(anillo de piperidina V), en donde el anillo de piperidina V es

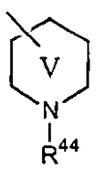


en donde R^{44} se define más adelante;

R^{21}, R^{22} y R^{46} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: (1) –H, (2) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo o t-butilo), (3) arilo sin substituir (por ejemplo, fenilo); (4) arilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consisten en: alquilo, halógeno, CF_3 y OH, (5) cicloalquilo sin substituir (por ejemplo, ciclohexilo), (6) cicloalquilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: alquilo, halógeno, CF_3 y OH, (7) heteroarilo de la fórmula



(8) heterocicloalquilo de la fórmula



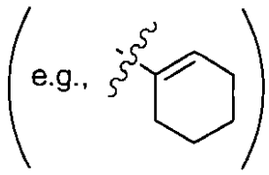
(es decir, anillo de piperidina V), en donde R^{44} se selecciona del grupo que consiste en: (a) –H, (b) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo o t-butilo), (c) alquilcarbonilo (por ejemplo, $CH_3C(O)$–), (d) alquiloxicarbonilo (por ejemplo, $C(O)O\text{-}t\text{-}C_4H_9$, $C(O)OC_2H_5$ y $C(O)OCH_3$), (e) haloalquilo (por ejemplo, trifluormetilo), y (f) $-C(O)NH(R^{51})$,

(9) $-NH_2$, con la condición de que solo uno de los grupos R^{21}, R^{22} y R^{46} pueden ser $-NH_2$ y con la condición de que cuando uno de R^{21}, R^{22} y R^{46} es $-NH_2$ entonces los grupos restantes no son –OH, (10) –OH, con la condición de que solo uno de los grupos R^{21}, R^{22} y R^{46} pueden ser –OH y con la condición de que cuando uno de R^{21}, R^{22} y R^{46} es –OH entonces los grupos restantes no son $-NH_2$, y (11) alquilo substituido con uno o más substituyentes (por ejemplo, 1-3, ó 1-2, y preferentemente 1) seleccionados del grupo que consiste en –OH y $-NH_2$ y con la con-

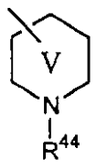
108

dición de que solo exista un grupo –OH o un grupo $–NH_2$ en un carbono substituido, o

R^{21} y R^{22} tomados conjuntamente con el carbono al cual están unidos forman un anillo cíclico seleccionado del grupo que consiste en: (1) cicloalquilo sin substituir (por ejemplo, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, y ciclohexilo), (2) cicloalquilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: alquilo, halógeno, CF_3 y OH, (3) cicloalquenilo sin substituir

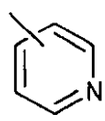
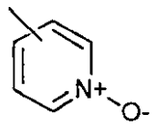


(4) cicloalquenilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: alquilo, halógeno, CF_3 y OH, (5) heterocicloalquilo, por ejemplo, un anillo de piperidilo de la fórmula



en la cual R^{44} se selecciona del grupo que consiste en (a) –H, (b) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo o t-butilo), (c) alquilcarbonilo (por ejemplo, $CH_3C(O)–$), (d) alquiloxicarbonilo (por ejemplo, $C(O)O\text{-}t\text{-}C_4H_9$, $C(O)OC_2H_5$ y $C(O)OCH_3$), (e) haloalquilo (por ejemplo, trifluormetilo), y (f) $–C(O)NH(R^{51})$,

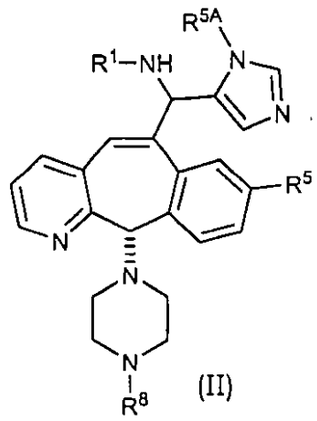
(6) arilo sin substituir (por ejemplo, fenilo), (7) arilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: alquilo (por ejemplo, metilo), halógeno (por ejemplo, Cl, Br y F), –CN, $–CF_3$, OH y alcoxilo (por ejemplo, metoxilo), y (8) heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en:

 y  ; y

R^{51} se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo y t-butilo).

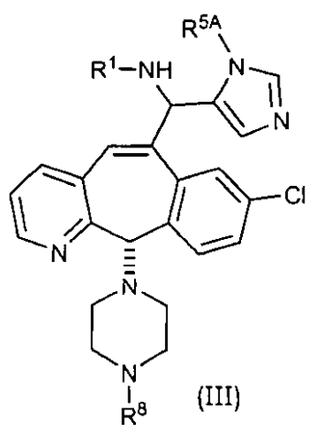
Para los compuestos de la fórmula I, R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan preferentemente de modo independiente para formar un sistema anular sin substituir (es decir, R^2 a R^5 son H), o un sistema anular monohalo-, dihalo o trihalosubstituido, en donde halo es seleccionado del grupo que consiste en: Br, Cl y F. Ejemplos de tales substituciones de halo son: 8-halo (por ejemplo, 8-Cl), 3,8-dihalo (por ejemplo, 3-Br-8-Cl), 3,7,8-trihalo (por ejemplo, 3-Br-7-Br-8-Cl) y 3,8,10-trihalo (por ejemplo, 3-Br-8-Cl-10-Br). Es preferido un sistema anular monohalo substituido, siendo más preferido 8-halo, y el más preferido 8-Cl.

De este modo, el compuesto de la fórmula I es preferentemente un compuesto de la fórmula II:



(II)

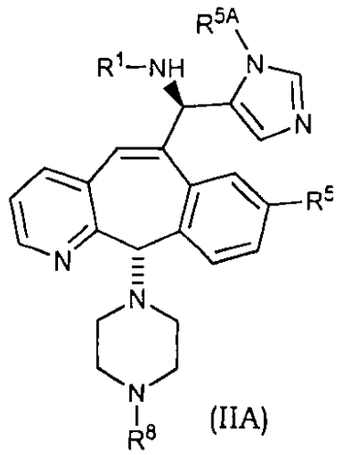
y del modo más preferido un compuesto de la fórmula III:



(III)

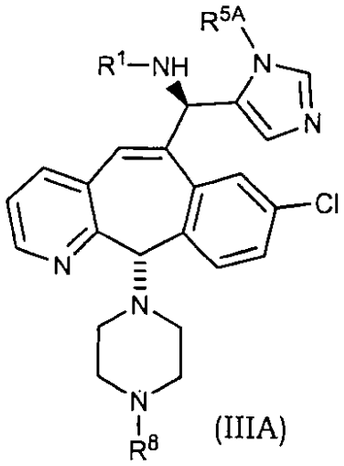
110

El compuesto de la fórmula I es de modo más preferido un compuesto de la fórmula IIA



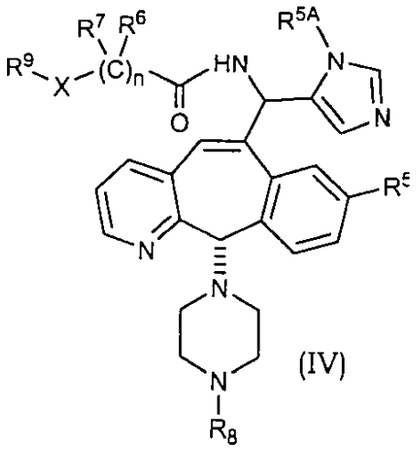
(IIA)

y de modo aún más preferido un compuesto de la fórmula IIIA:



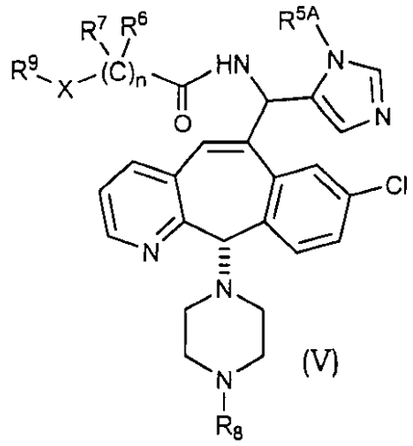
(IIIA)

Los compuestos de la fórmula I incluyen compuestos de la fórmula IV:



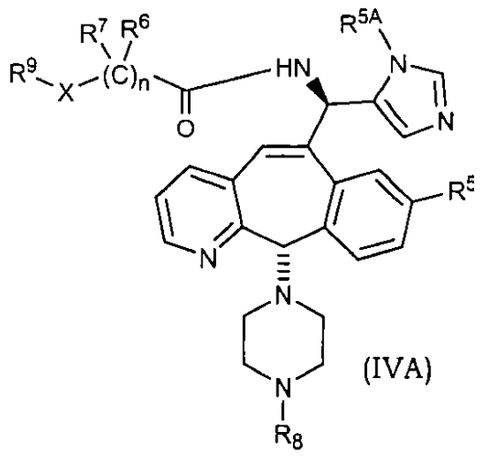
(IV)

y preferentemente un compuesto de la fórmula V:



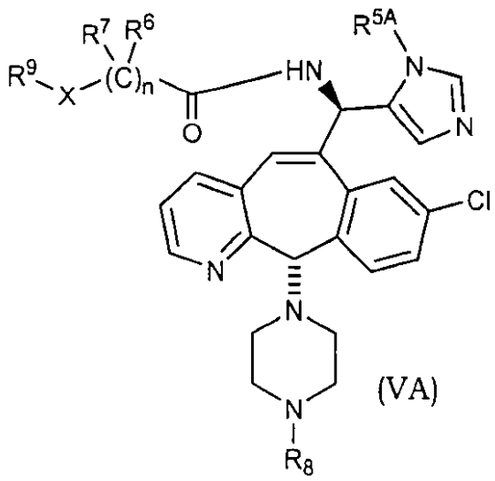
(V)

Los compuestos de la fórmula I incluyen compuestos de la fórmula IVA:



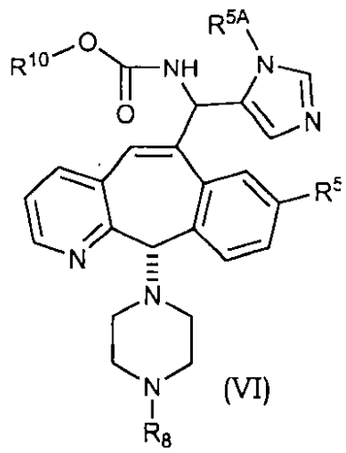
(IVA)

y preferentemente compuestos de la fórmula VA:



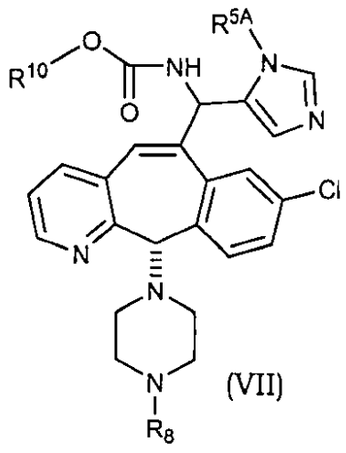
(VA)

Los compuestos de la fórmula I también incluyen compuestos de la fórmula VI:



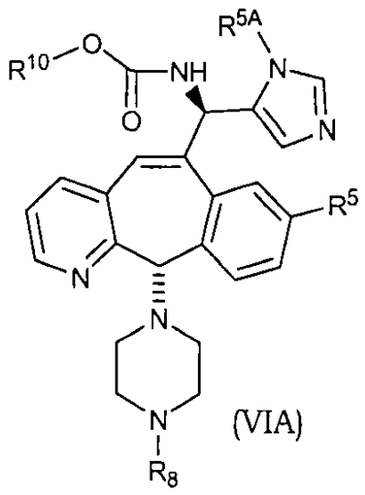
(VI)

y preferentemente compuestos de la fórmula VII:



(VII)

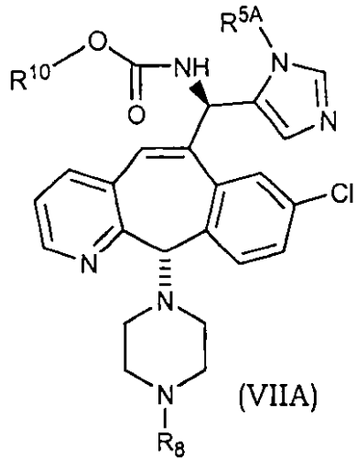
Los compuestos de la fórmula I también incluyen compuestos de la fórmula VIA:



(VIA)

173

y preferentemente compuestos de la fórmula VIIA:



(VIIA)

Para los compuestos de la fórmula I, ejemplos de R^{5A} incluyen, pero sin limitarse a: H, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.

Para los compuestos de la fórmula I, R^{5A} es preferentemente alquilo de C_1 a C_6, siendo metilo el más preferido.

Para compuestos de la fórmula I, X es preferentemente O.

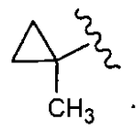
Para compuestos de la fórmula I, n es preferentemente 1.

Para compuestos de la fórmula I, R^6 y R^7 son preferentemente seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en H, metilo, y el anillo de ciclopropilo formado cuando R^6 y R^7 están tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos. De modo más preferido R^6 y R^7 son preferentemente seleccionados de modo independiente del grupo que consiste en H y metilo. Del modo más preferido R^6 y R^7 son H.

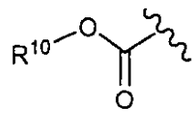
Para compuestos de la fórmula I, R^9 es preferentemente alquilo de C_1 a C_6, siendo metilo el más preferido.

Para compuestos de la fórmula I, R^{10} es preferentemente seleccionado de modo independiente del grupo que consiste en: cicloalquilo y cicloalquilo substituido con un grupo alquilo de C_1 a C_6, siendo seleccionado de modo más preferido del grupo que consiste en cicloalquilo y cicloalquilo substituido con metilo, siendo

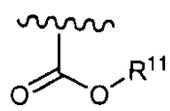
del modo más preferido seleccionado del grupo que consiste en: ciclopropilo y ciclopropilo substituido con un grupo metilo, y de modo aún más preferido R^{10} es:



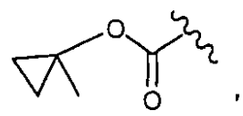
Para compuestos de la fórmula I, cuando R^1 es



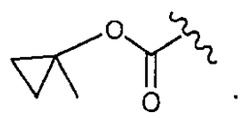
entonces R^8 es preferentemente



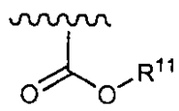
en donde el substituyente R^{11} es el mismo que el substituyente R^{10}. Por ejemplo, cuando R^1 es:



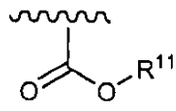
entonces R^8 es preferentemente



Para compuestos de la fórmula I, R^8 es preferentemente



Para compuestos de la fórmula I, R^8 es de modo más preferido

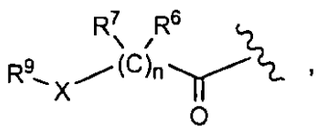


cuando R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo sin substituir y cicloalquilo substituido. Del modo más preferido, R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo y cicloalquilo substituido. De modo aún más preferido,

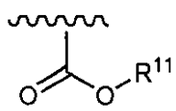
R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: isopropilo, y ciclopropilo substituido con metilo, es decir, el grupo



Para compuestos de la fórmula I, en la cual R^1 es

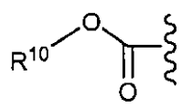


X es O, n es 1, R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H, metilo y el anillo de ciclopropilo formado cuando R^6 y R^7 están tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos (en donde R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y metilo, y de modo más preferido R^6 y R^7 son H), y R^9 es alquilo de C_1 a C_6 (preferentemente metilo), R^8 es preferentemente

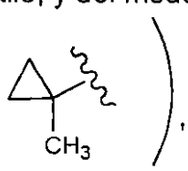


en donde R^{11} es preferentemente alquilo (de modo más preferido isopropilo).

Para compuestos de la fórmula I, en la cual R^1 es

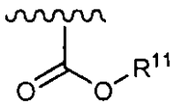


siendo R^{10} seleccionado del grupo que consiste en: cicloalquilo y cicloalquilo substituido con un alquilo de C_1 a C_6 (preferentemente R^{10} se selecciona del grupo que consiste en cicloalquilo y cicloalquilo substituido con metilo, y de modo más preferido seleccionado del grupo que consiste en: ciclopropilo y ciclopropilo substituido con un grupo metilo, y del modo más preferido R^{10} es:

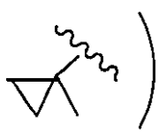


116

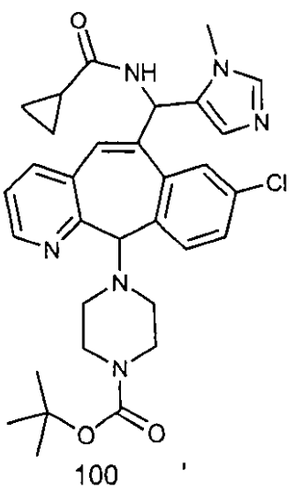
R^8 es preferentemente



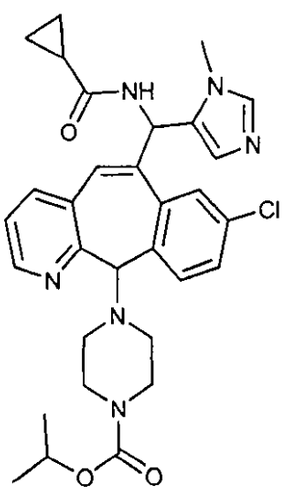
en donde R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquilo sin substituir y cicloalquilo substituido (preferentemente, R^{11} es cicloalquilo substituido, y de modo más preferido, R^{11} es ciclopropilo substituido con metilo, es decir, el grupo



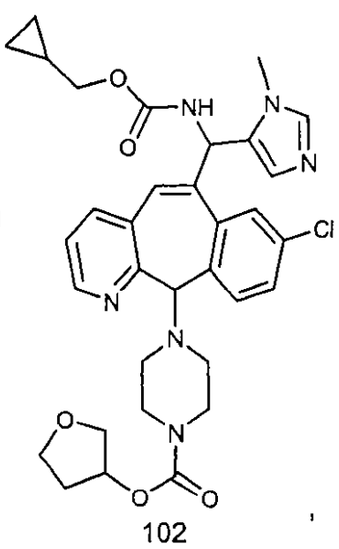
Los compuestos de la fórmulas 100 a 174 son



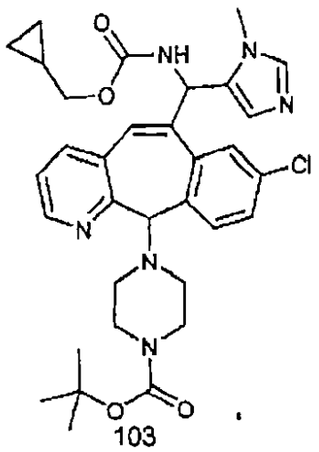
100



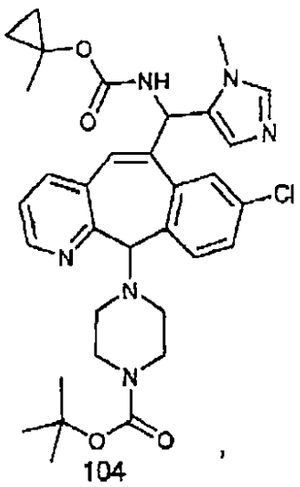
101



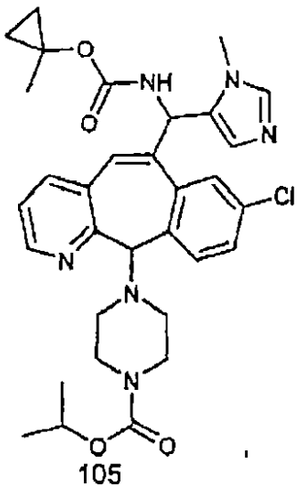
102



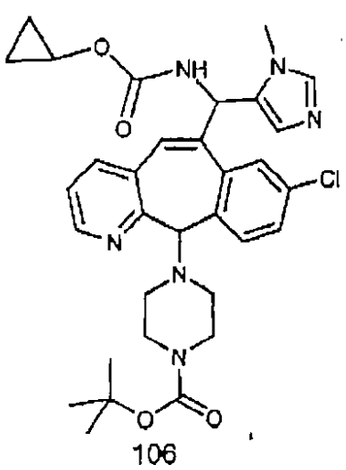
103



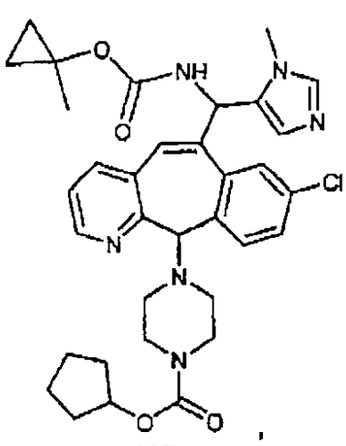
104



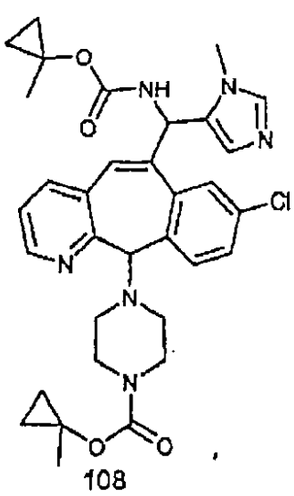
105



106

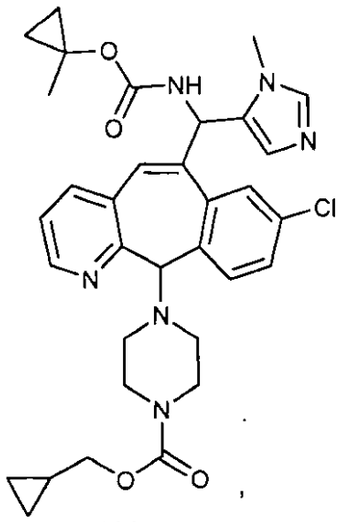


107

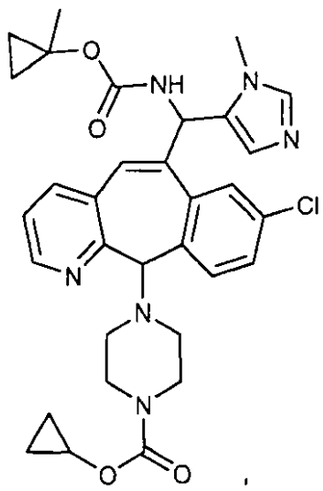


108

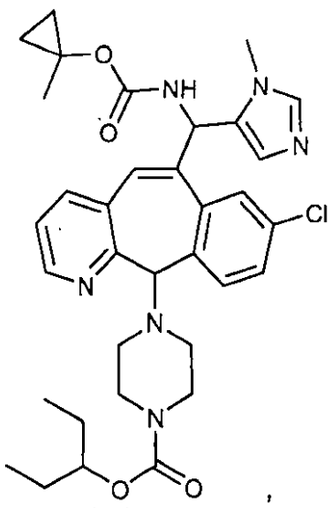
118



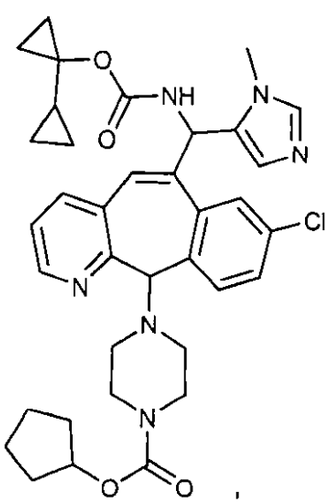
109



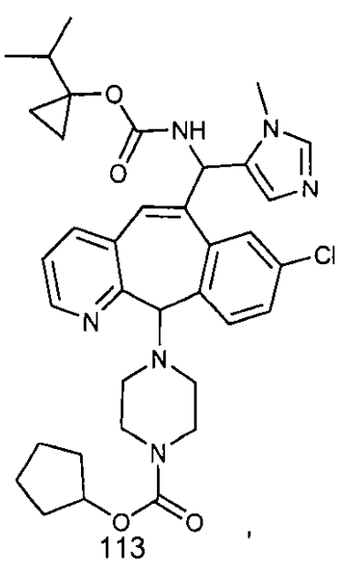
110



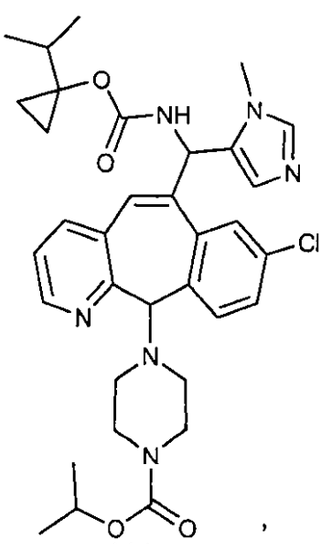
111



112

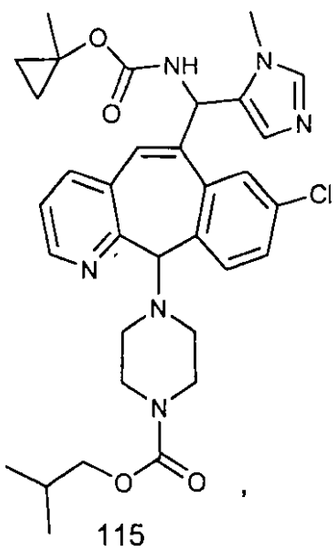


113

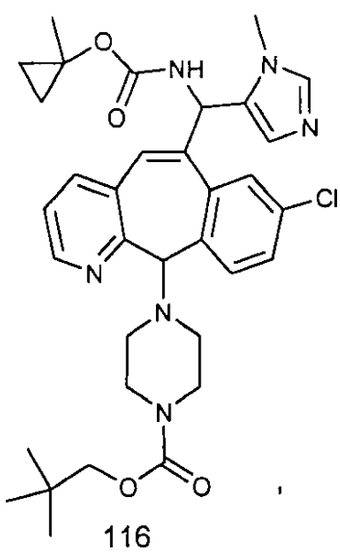


114

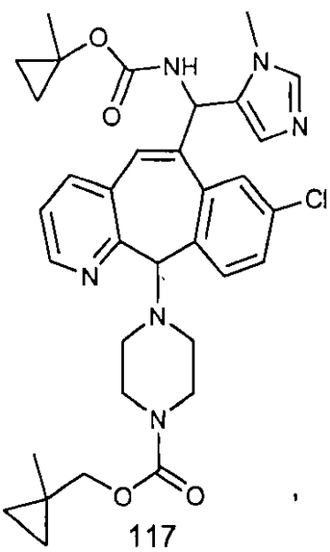
119



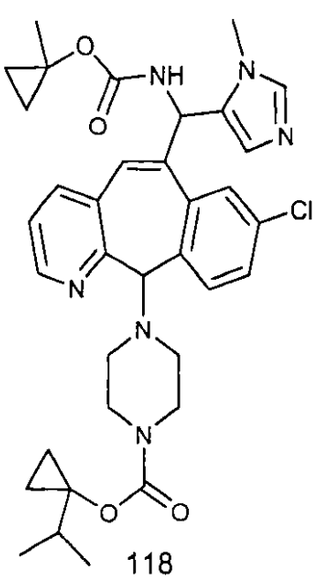
115



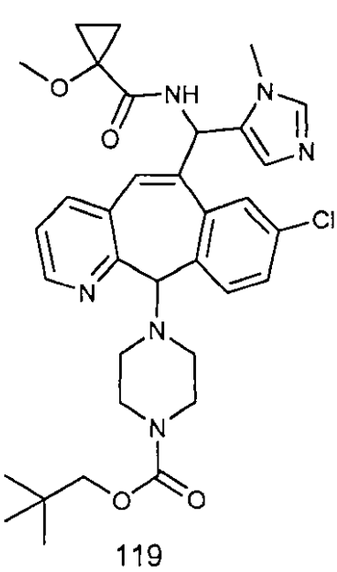
116



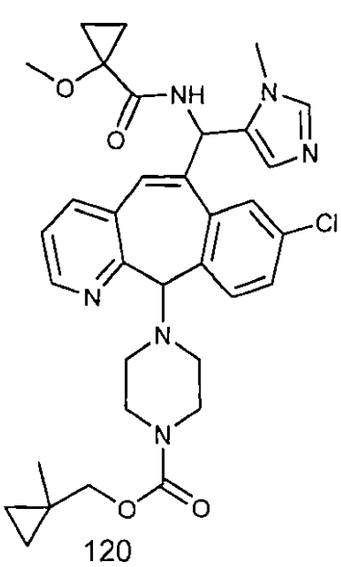
117



118

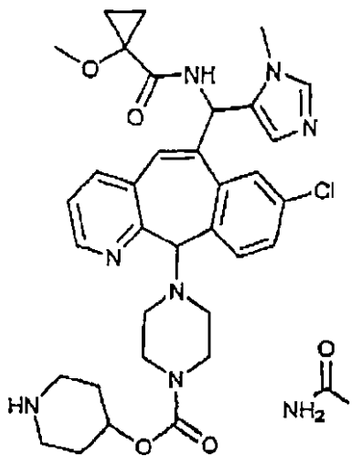


119

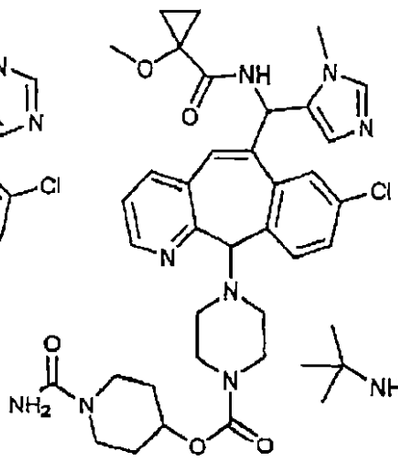


120

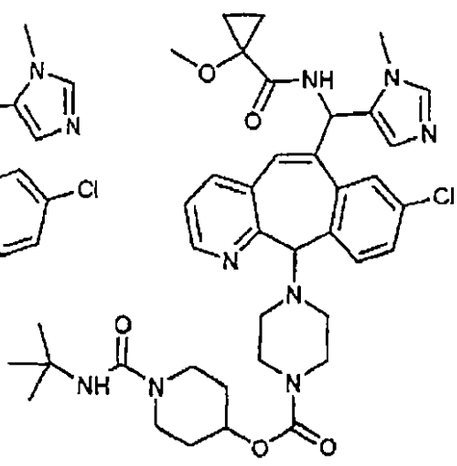
120



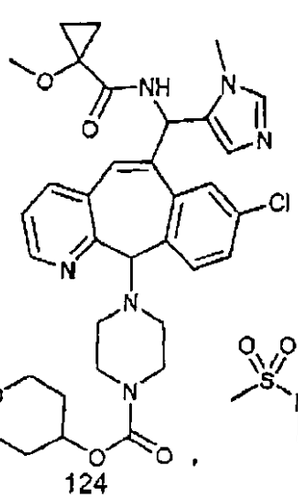
121



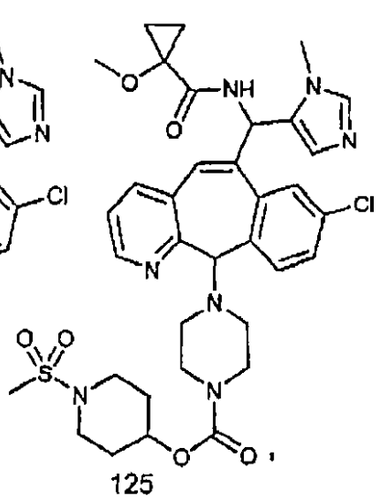
122



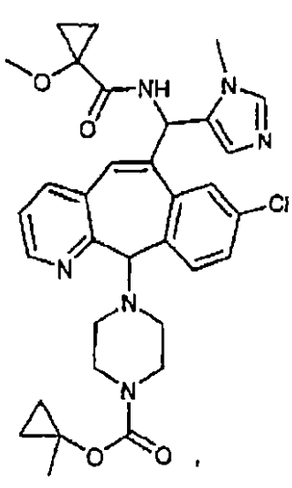
123



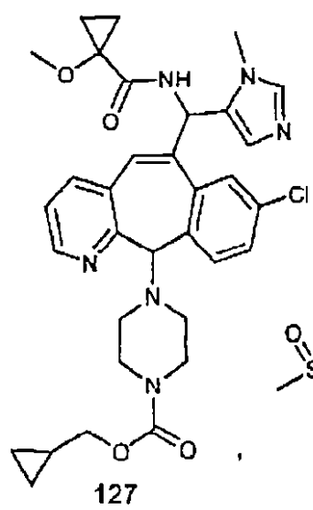
124



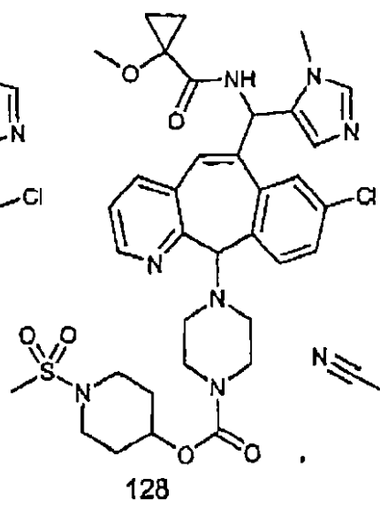
125



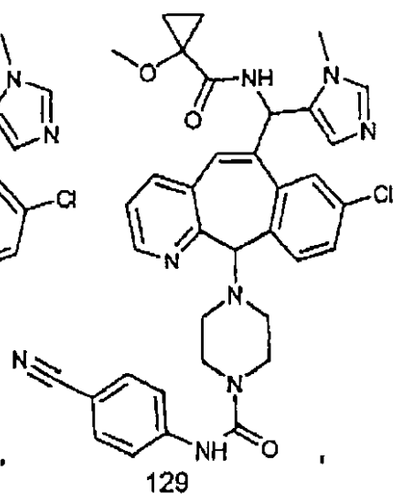
126



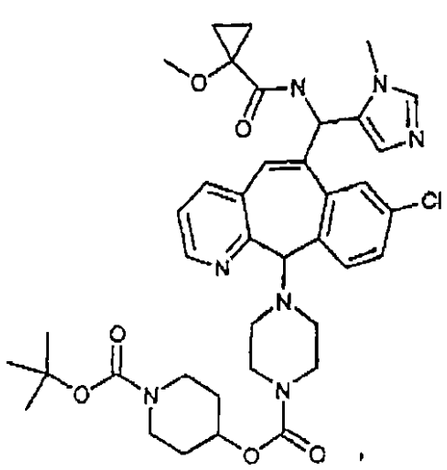
127



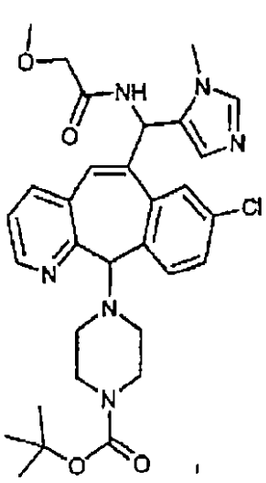
128



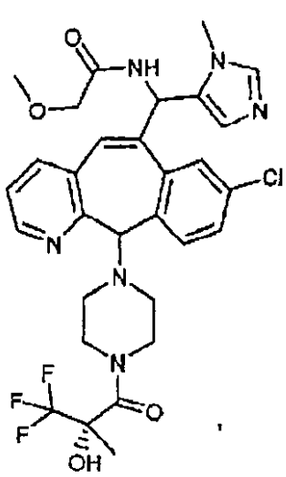
129



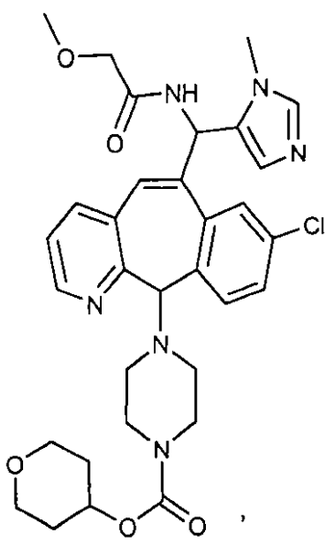
130



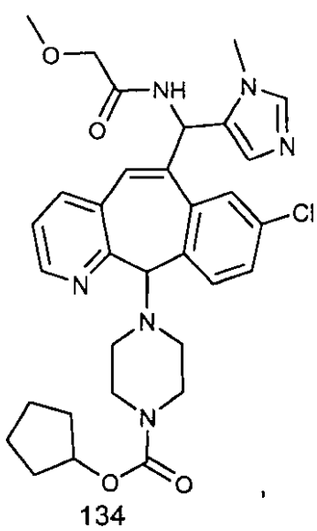
131



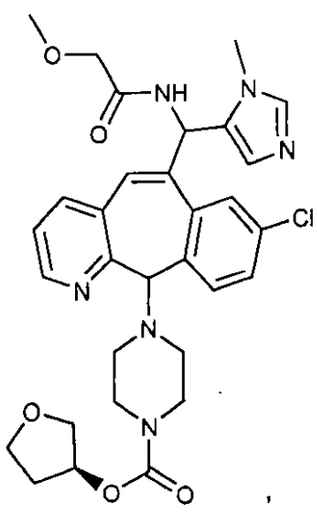
132



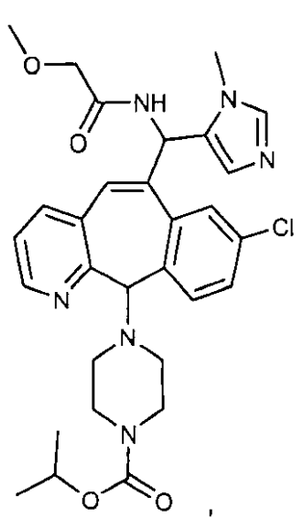
133



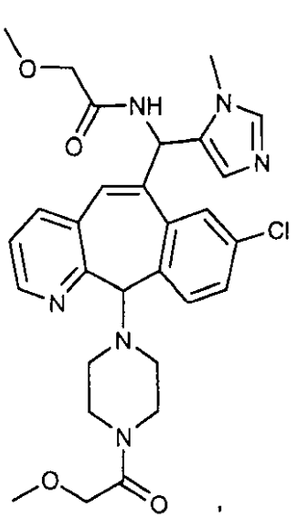
134



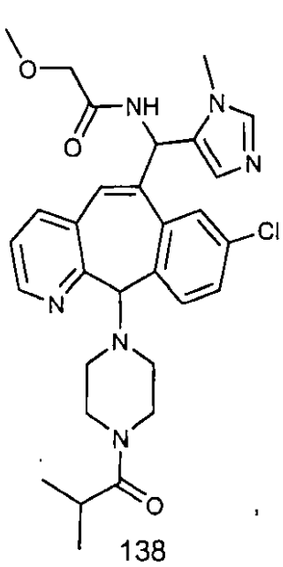
135



136

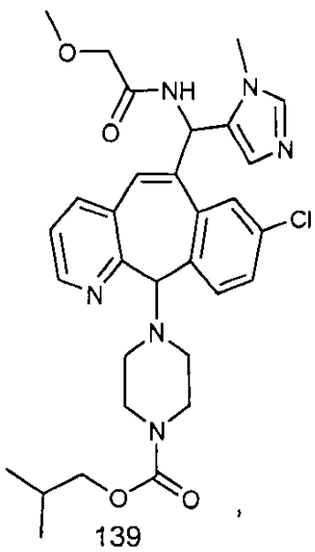


137

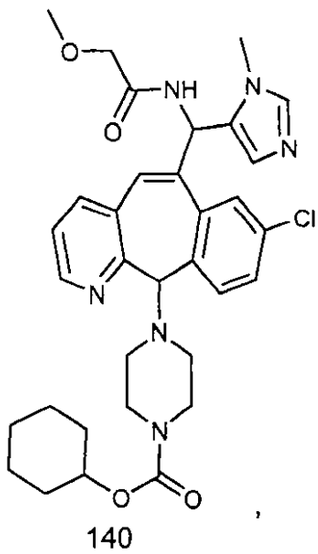


138

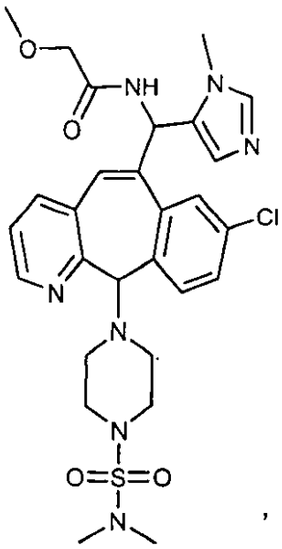
123



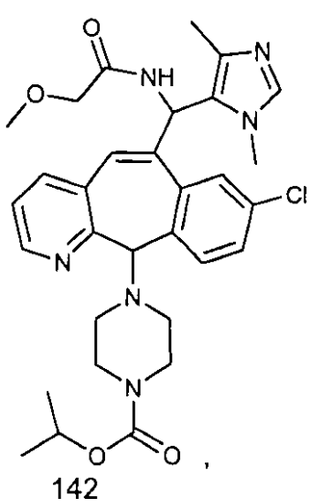
139



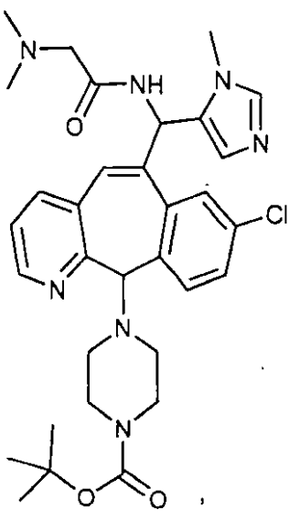
140



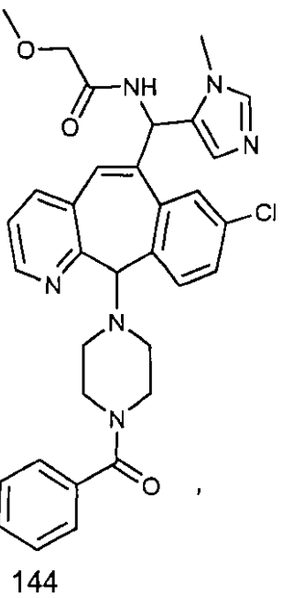
141



142

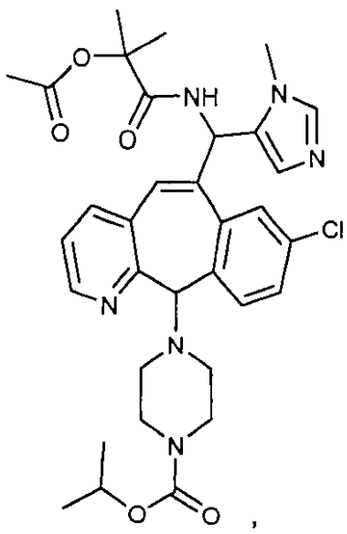


143

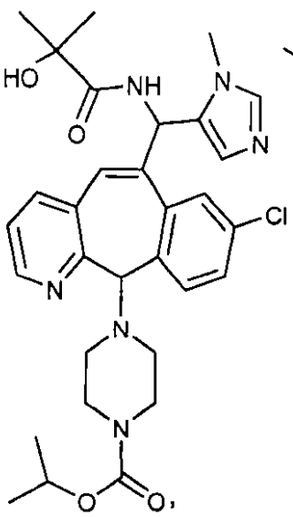


144

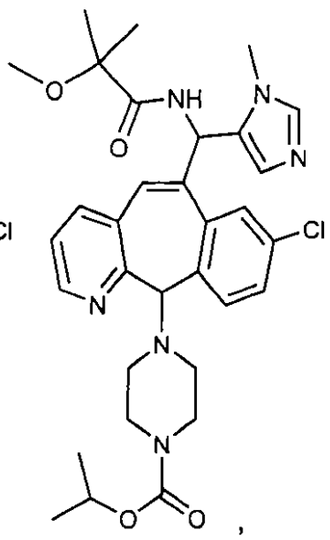
124



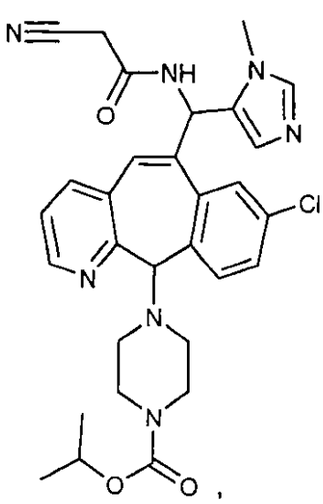
145



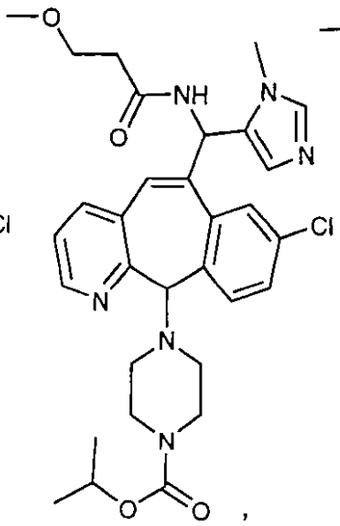
146



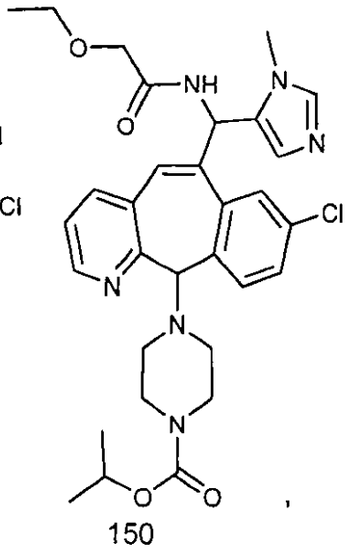
147



148

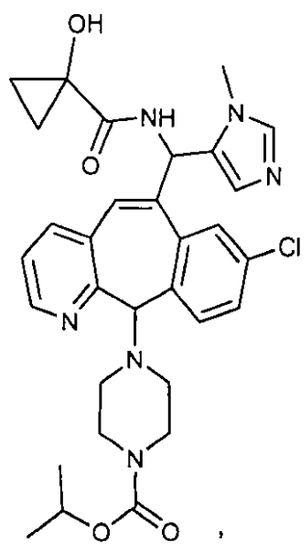


149

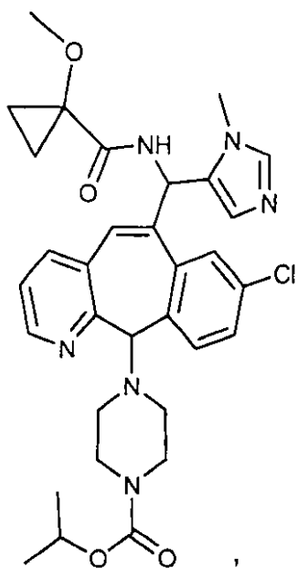


150

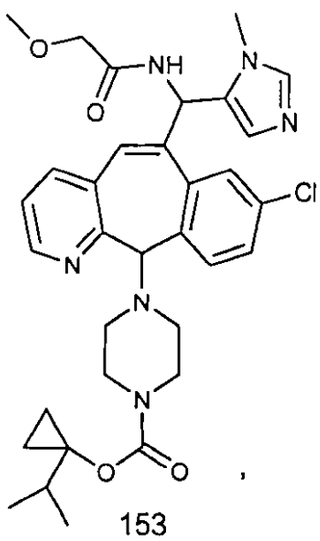
125



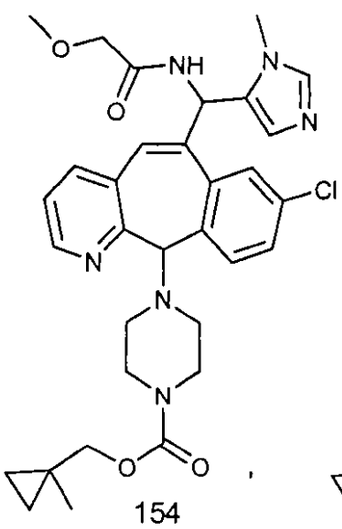
151 ,



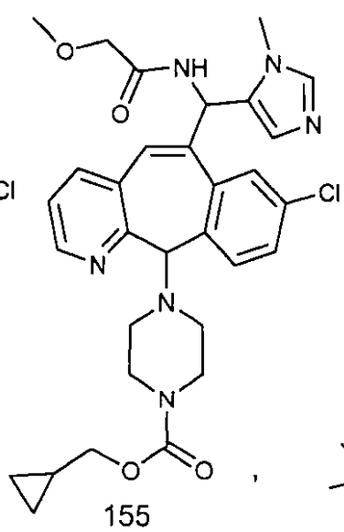
152 ,



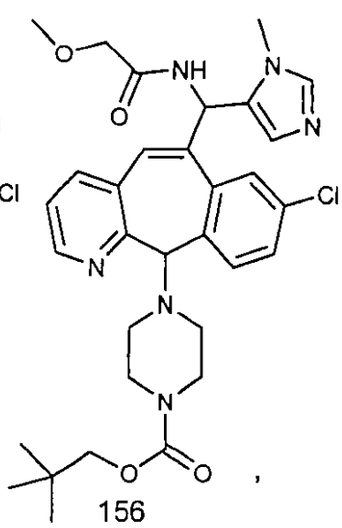
153 ,



154 ,

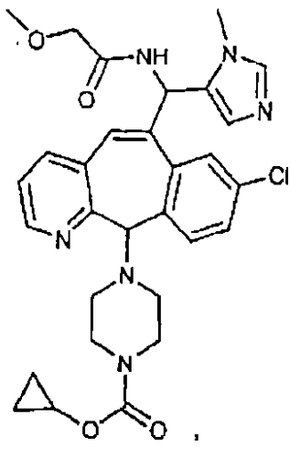


155 ,

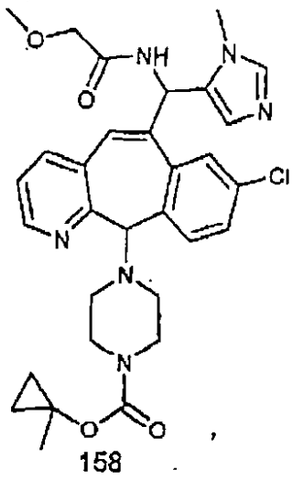


156 ,

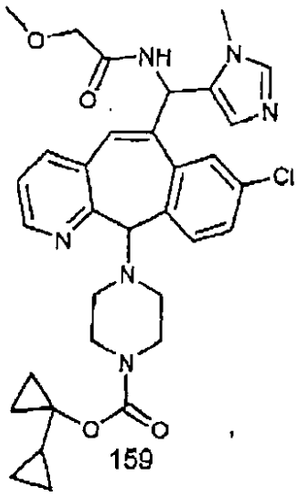
126



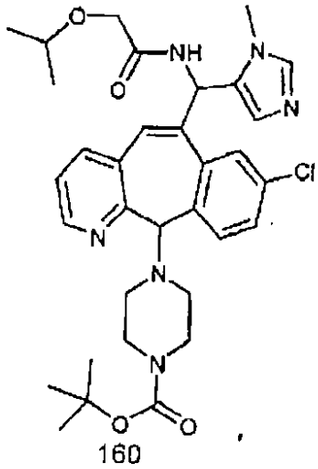
157



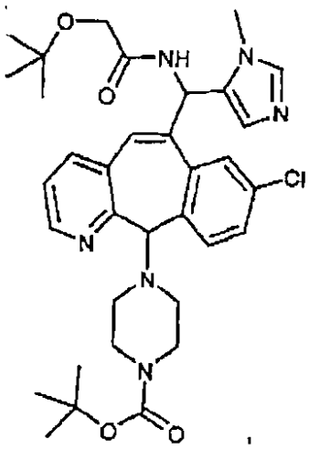
158



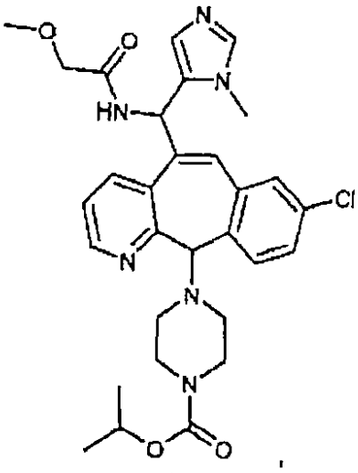
159



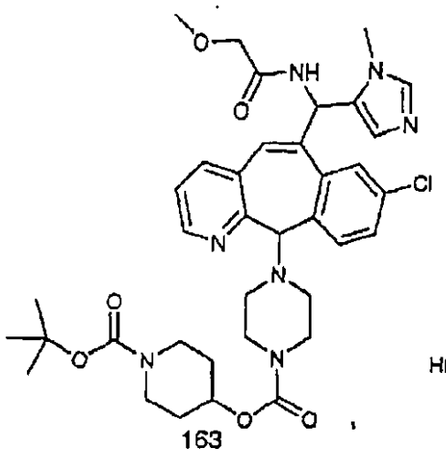
160



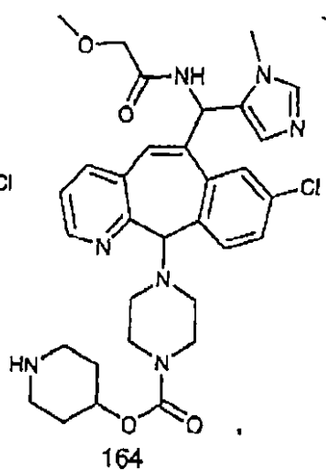
161



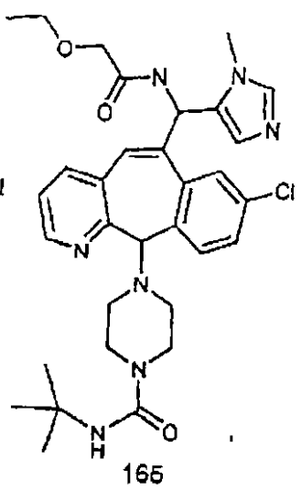
162



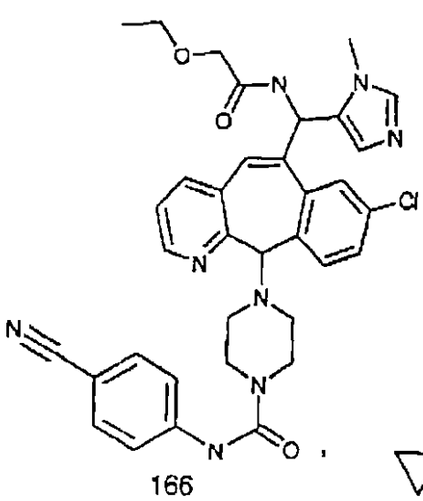
163



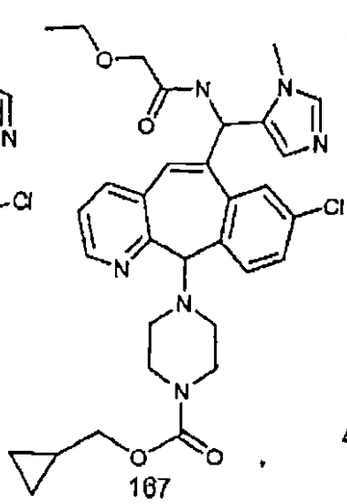
164



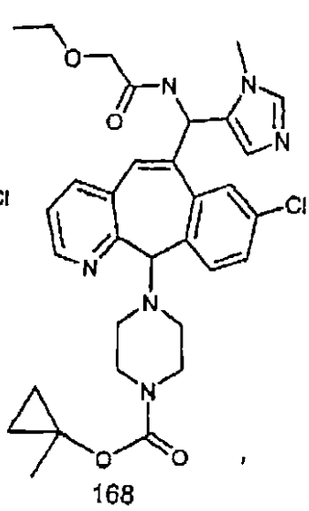
165



166

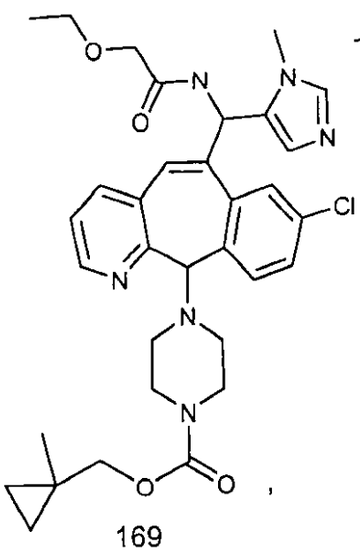


167

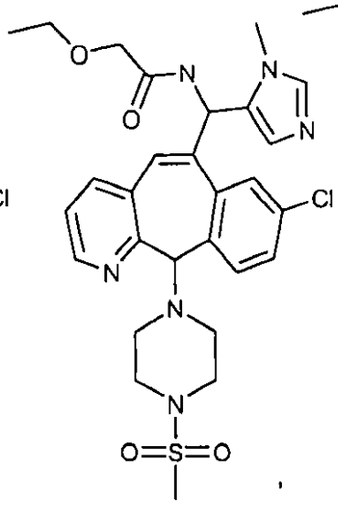


168

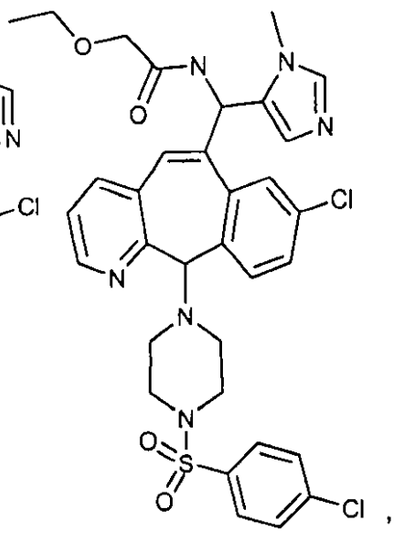
128



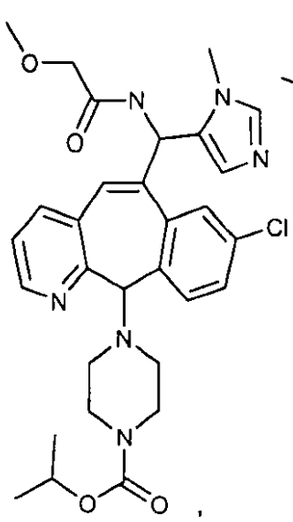
169 ,



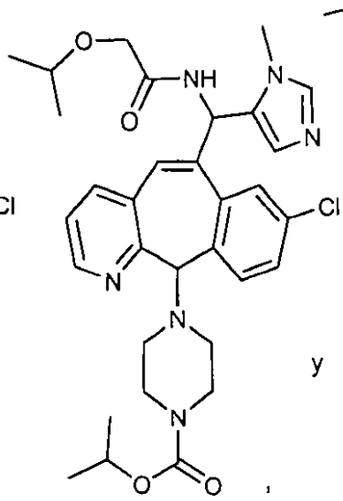
170 ,



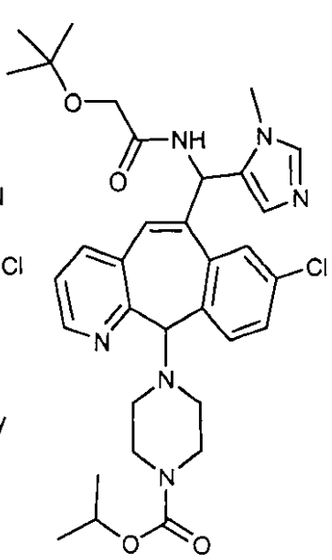
171 ,



172 ,

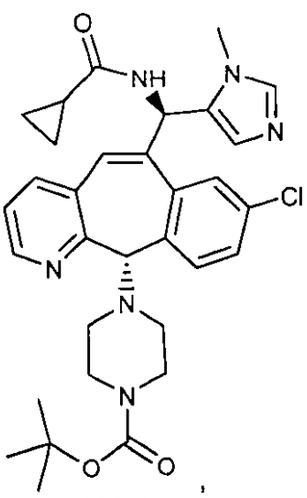


173 , y

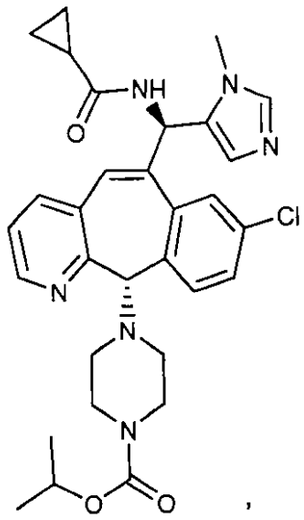


174

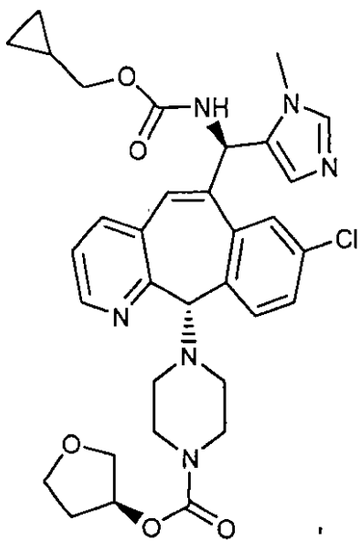
Compuestos representativos de los compuestos 100 a 174 incluyen, pero sin limitarse a:



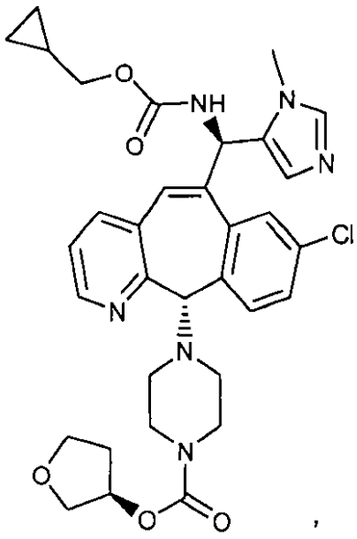
100.1



101.1

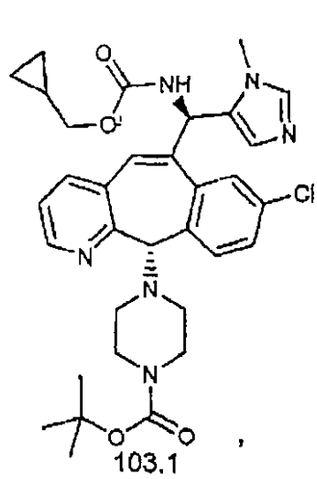


102.1

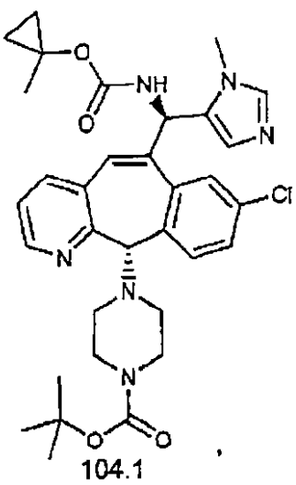


102.2

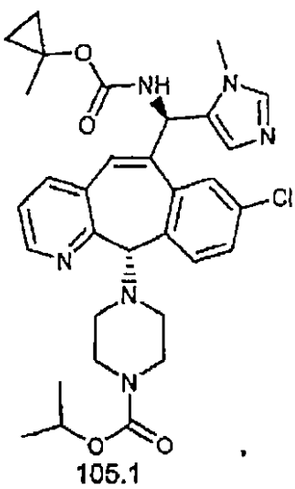
130



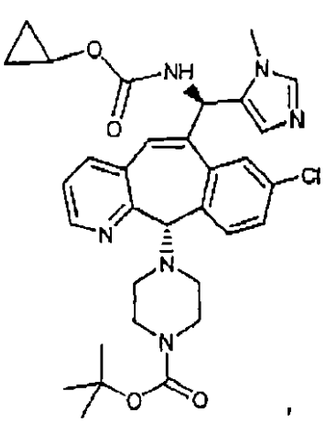
103.1



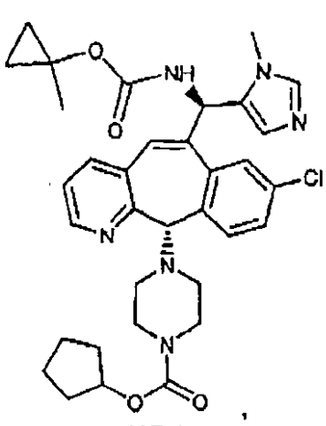
104.1



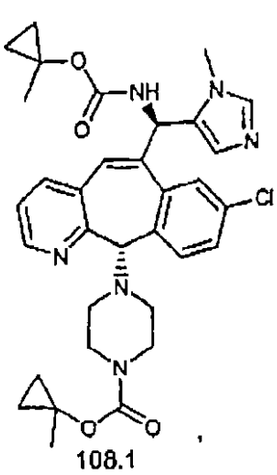
105.1



106.1

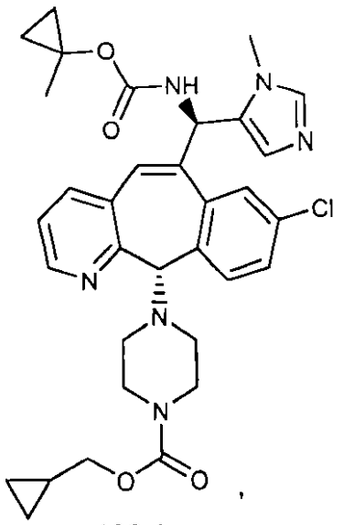


107.1

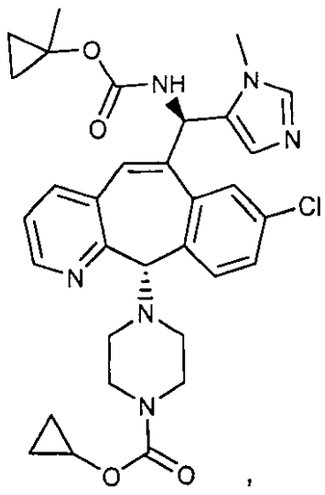


108.1

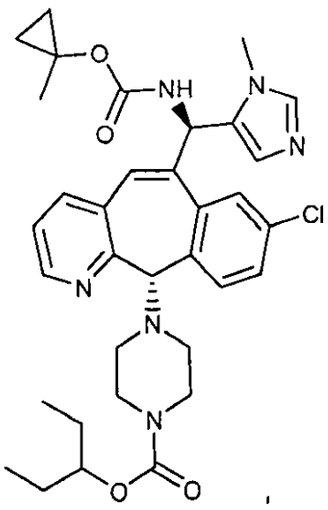
131



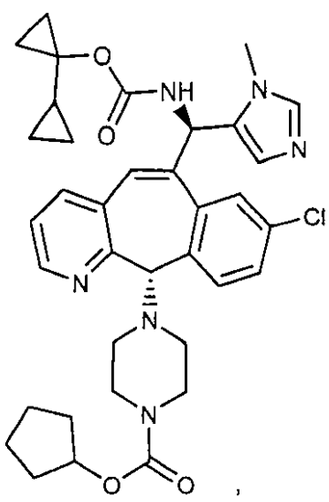
109.1



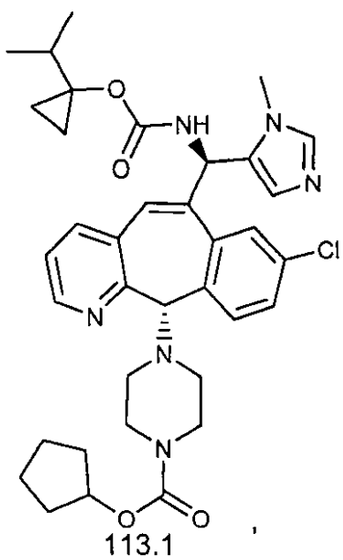
110.1



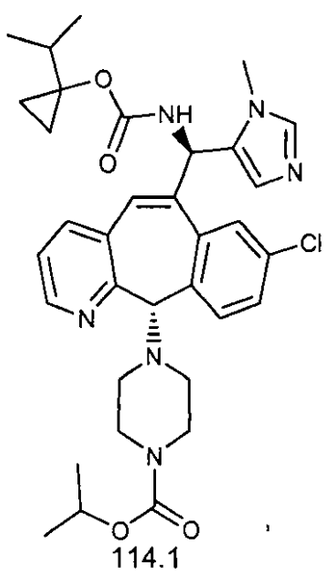
111.1



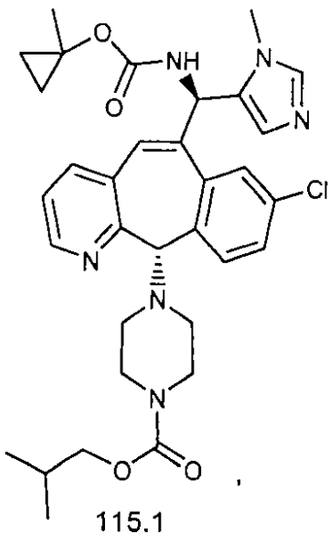
112.1



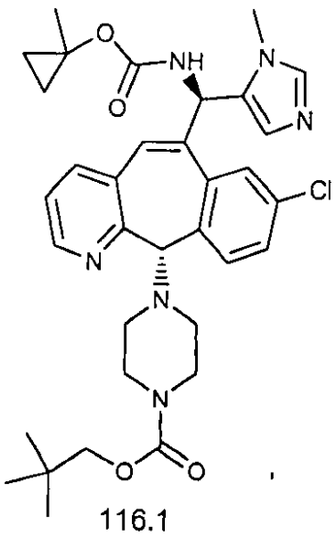
113.1



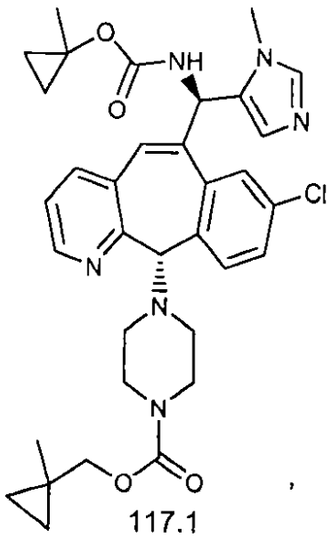
114.1



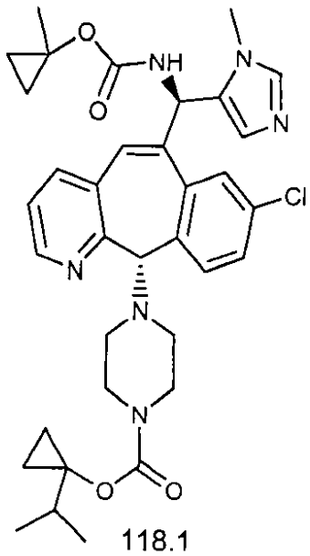
115.1



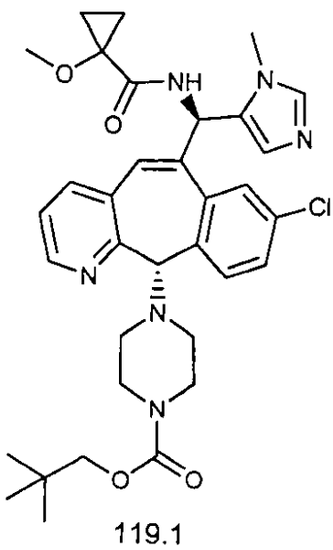
116.1



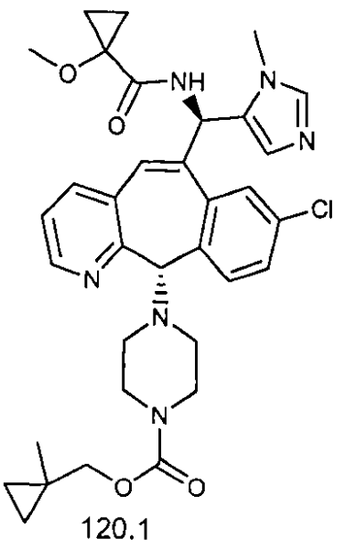
117.1



118.1

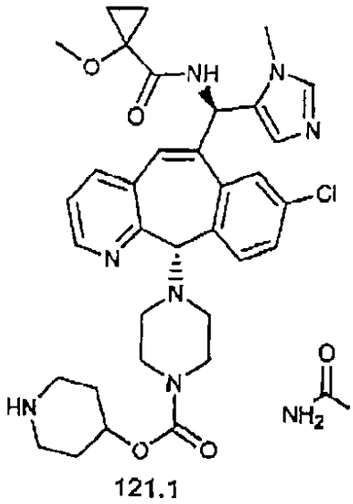


119.1

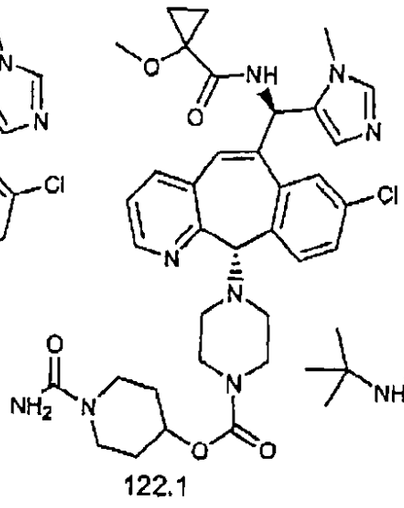


120.1

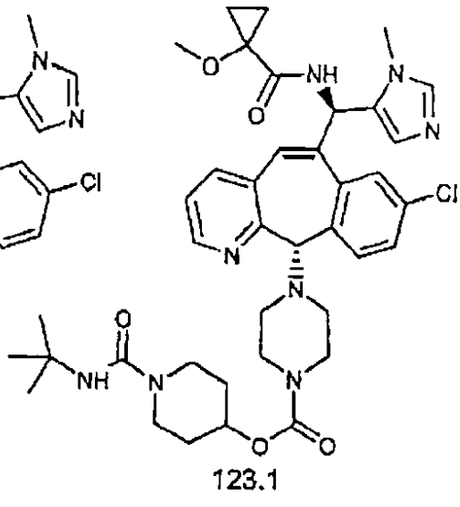
133



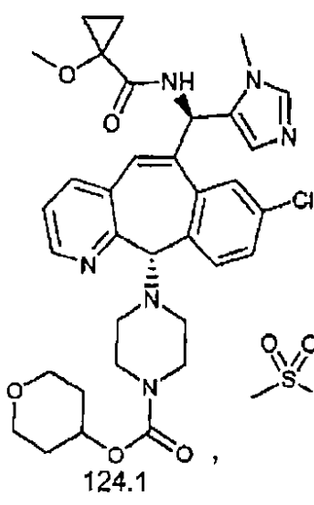
121.1



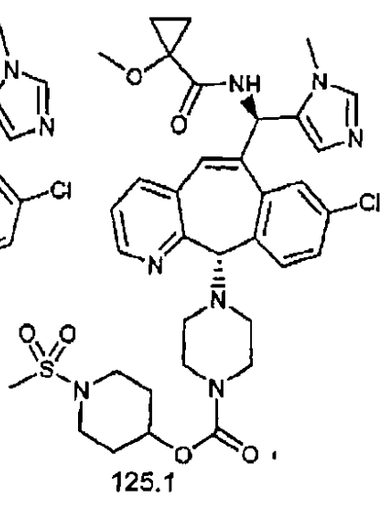
122.1



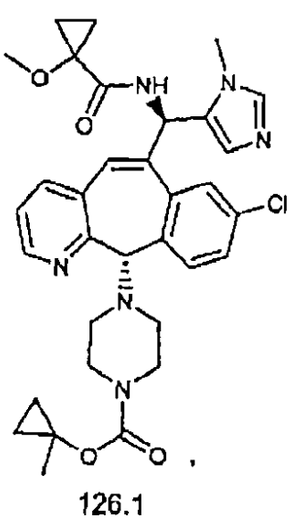
123.1



124.1 ,

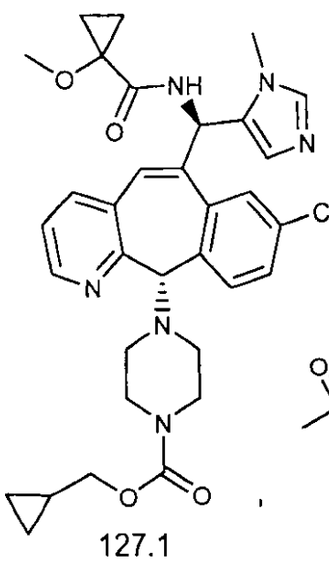


125.1 ,

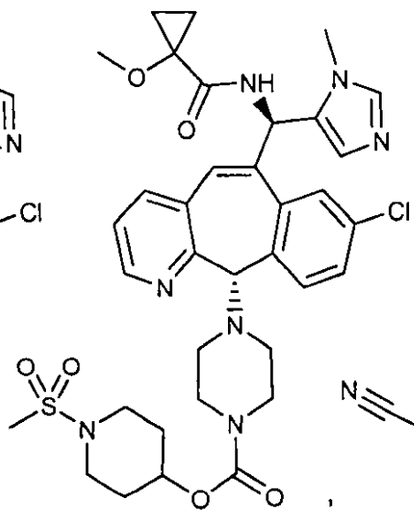


126.1 ,

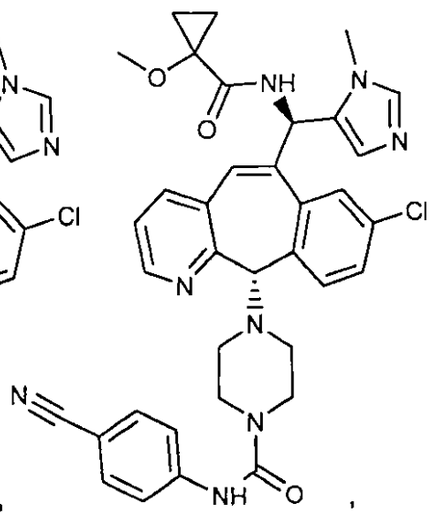
134



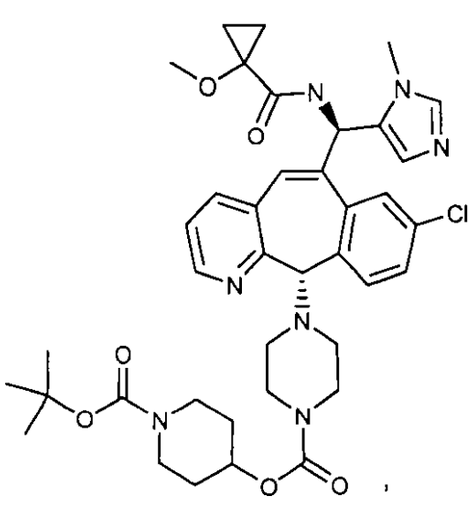
127.1



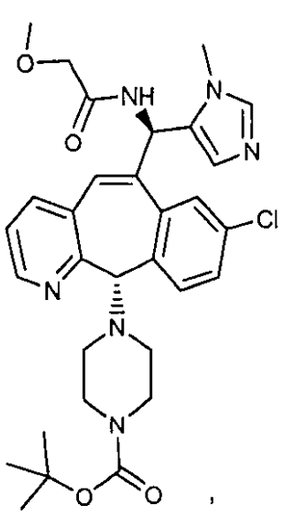
128.1



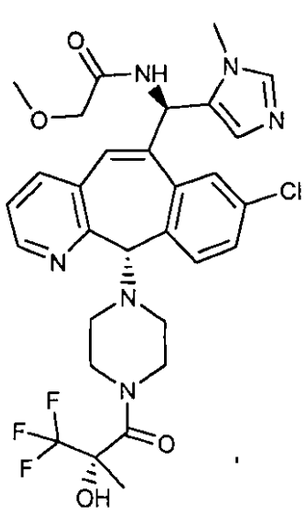
129.1



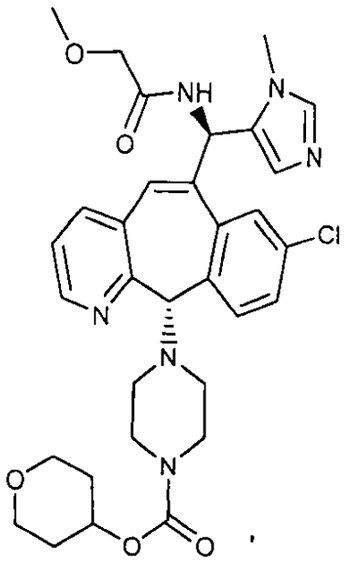
130.1



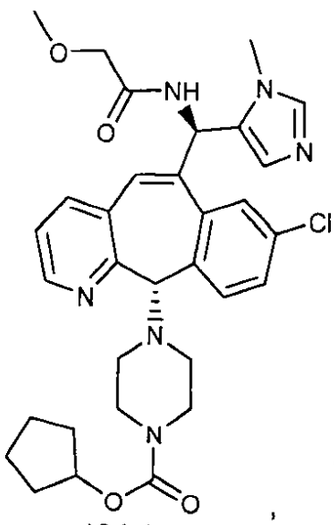
131.1



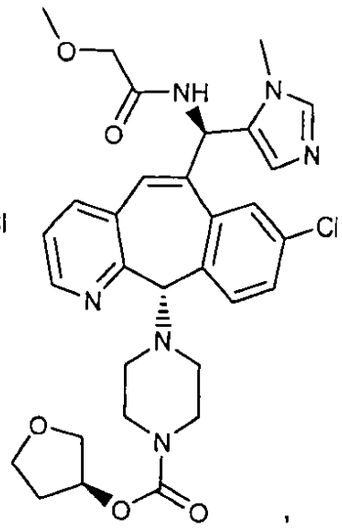
132.1



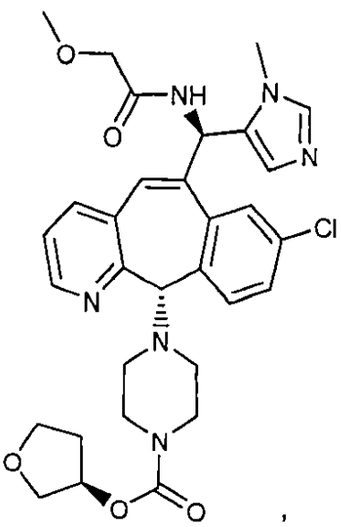
133.1



134.1

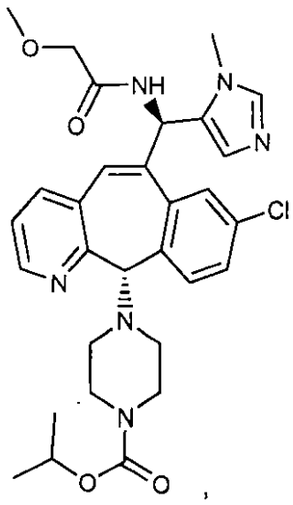


135.1

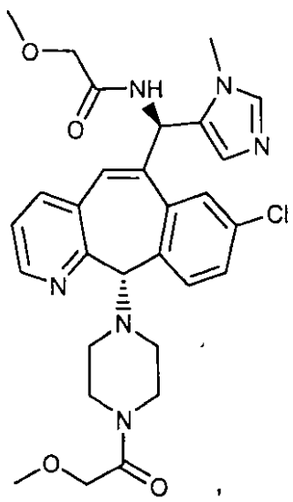


135.2

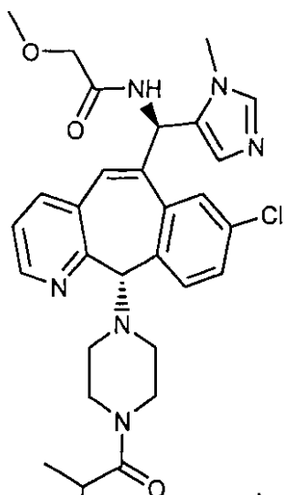
136



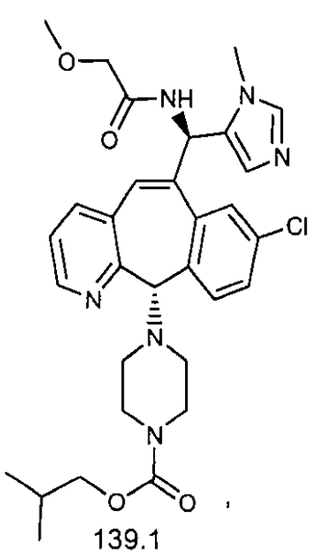
136.1



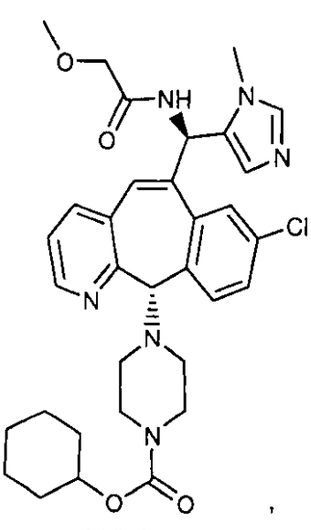
137.1



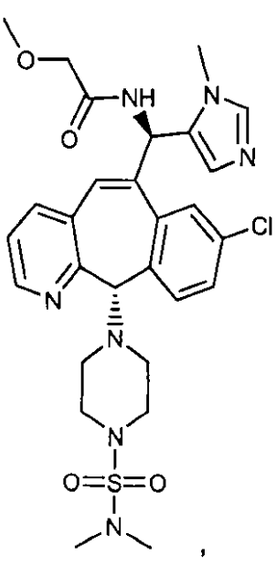
138.1



139.1

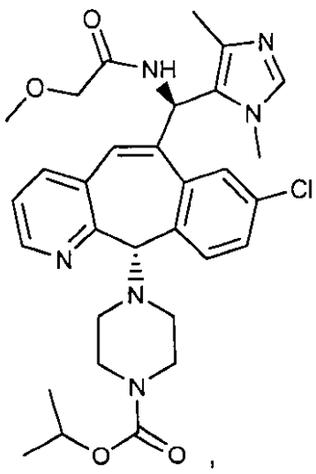


140.1

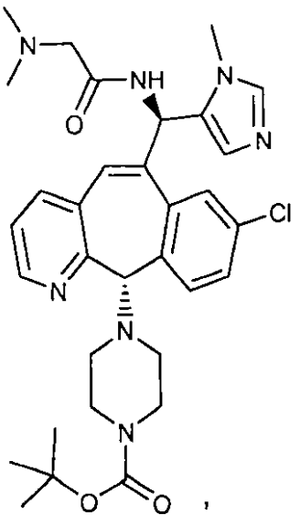


141.1

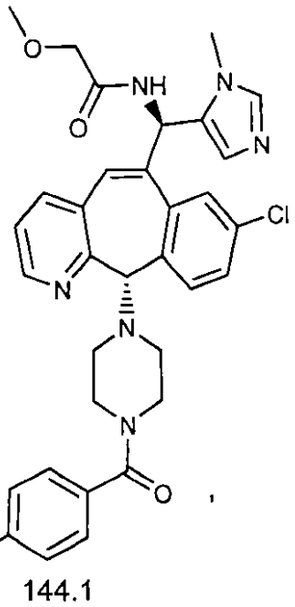
137



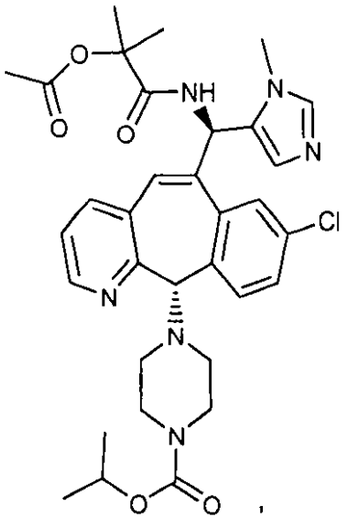
142.1 ,



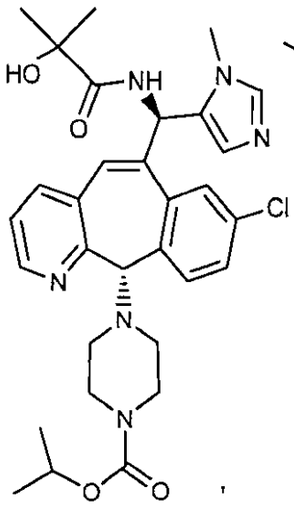
143.1 ,



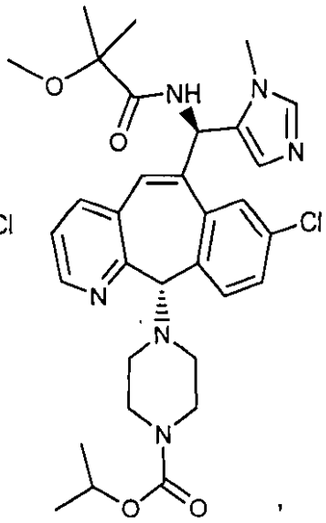
144.1 ,



145.1 ,

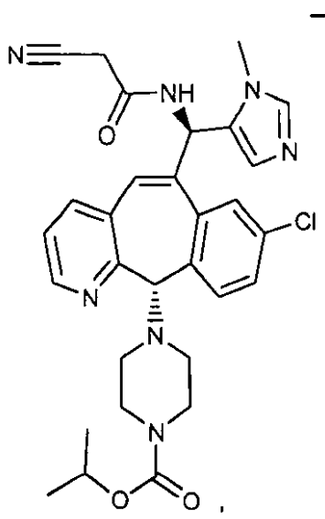


146.1 ,

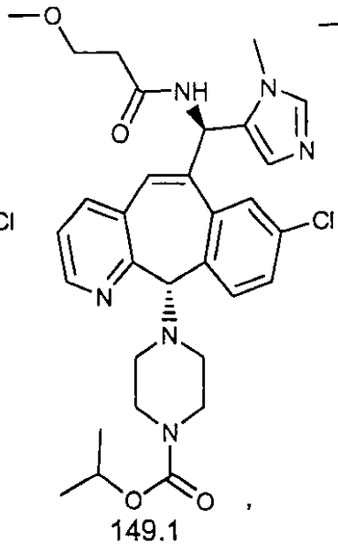


147.1 ,

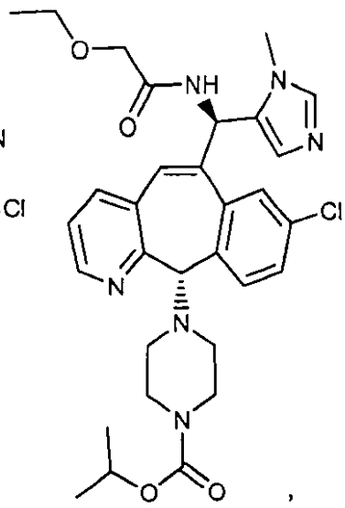
438



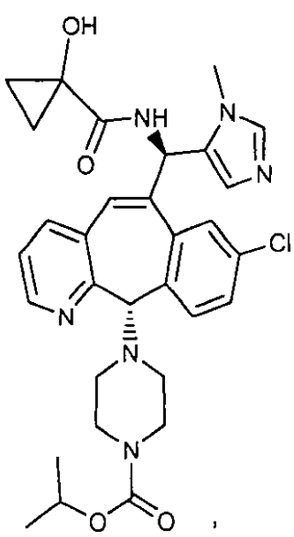
148.1 ,



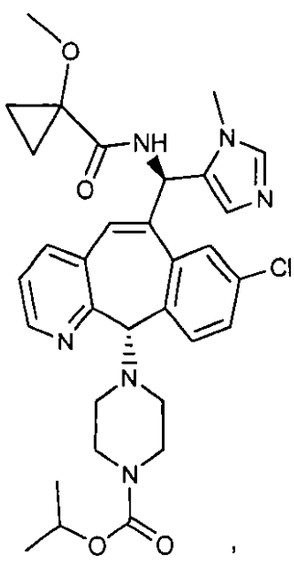
149.1 ,



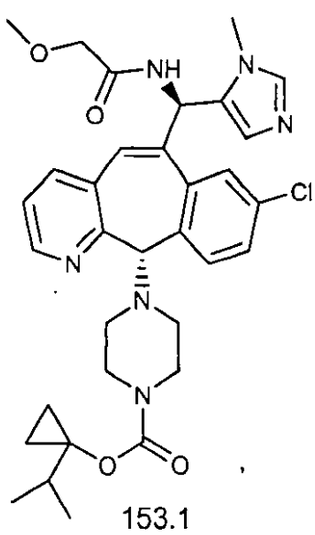
150.1 ,



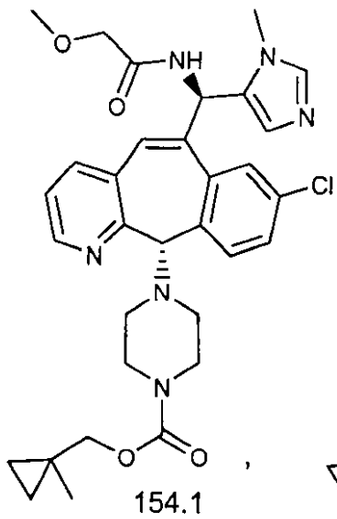
151.1 ,



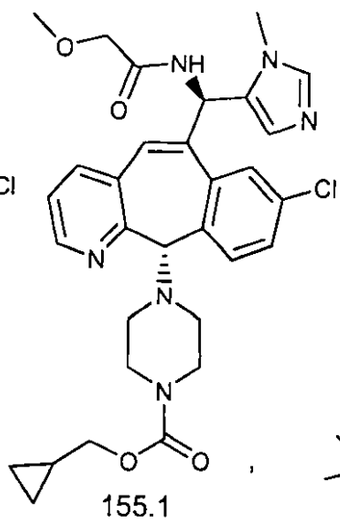
152.1 ,



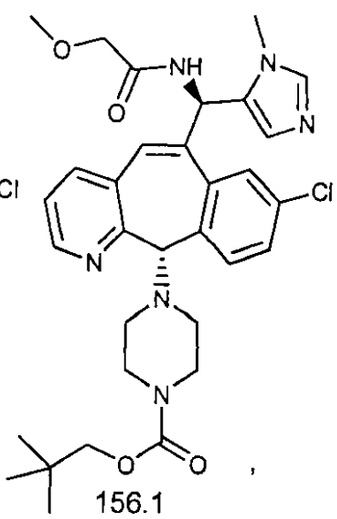
153.1 ,



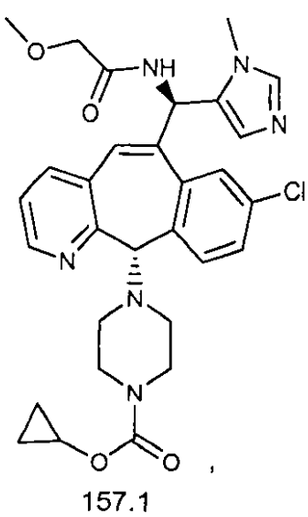
154.1



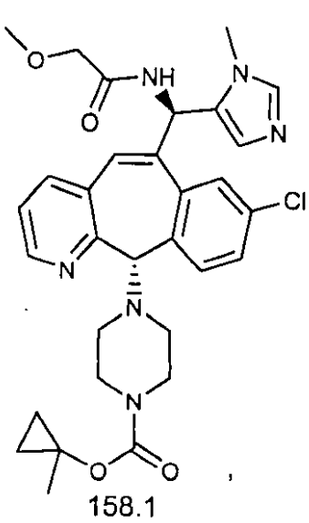
155.1



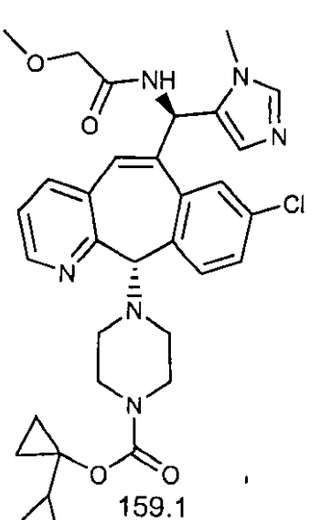
156.1



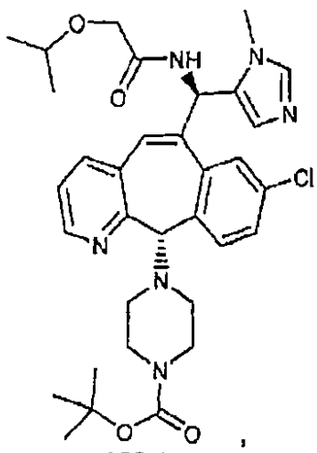
157.1



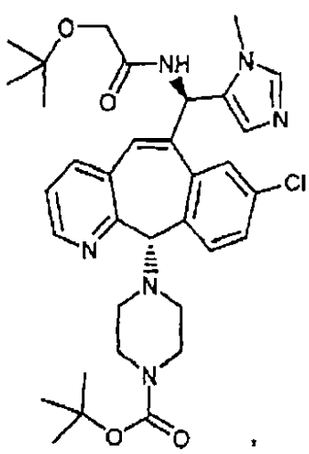
158.1



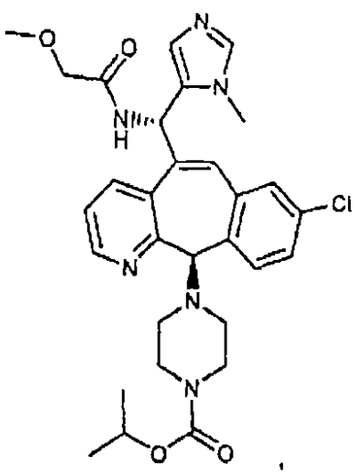
159.1



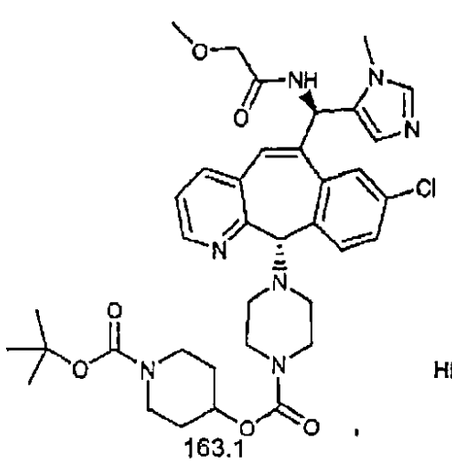
160.1



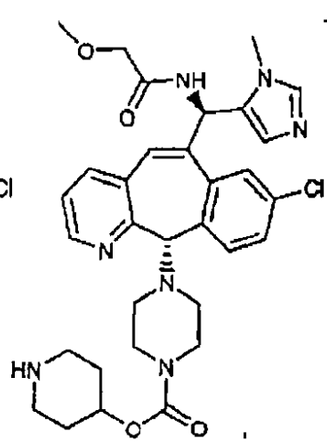
161.1



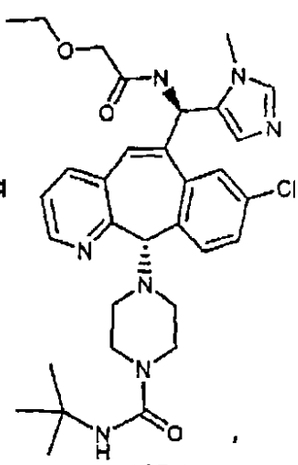
162.1



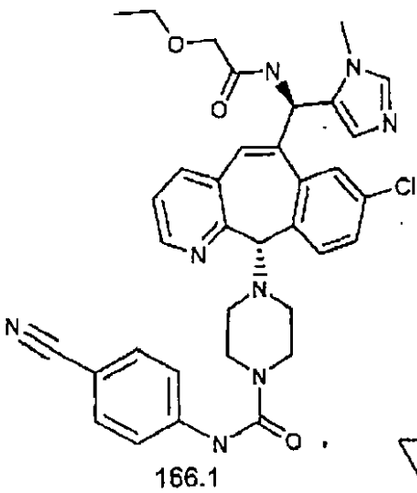
163.1



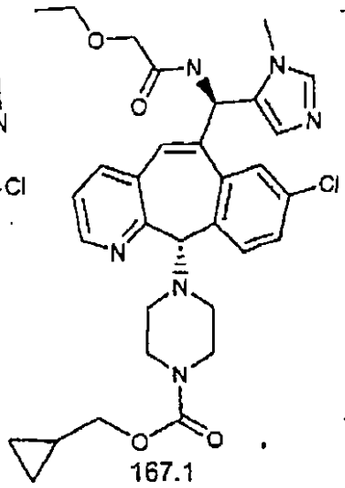
164.1



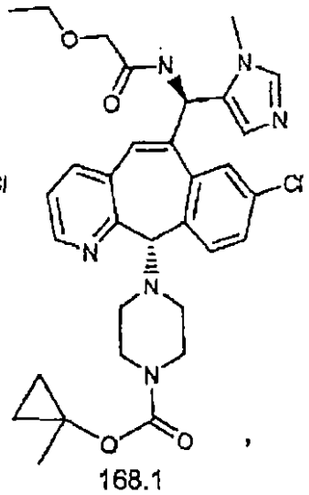
165.1



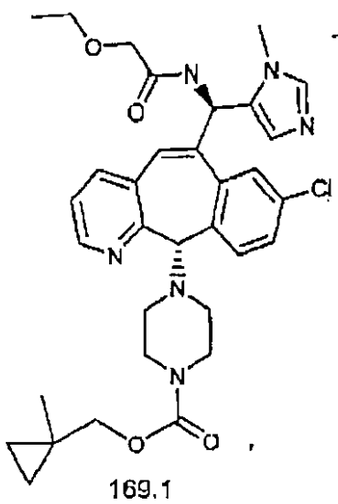
166.1



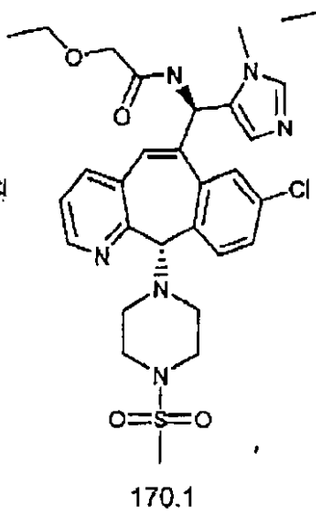
167.1



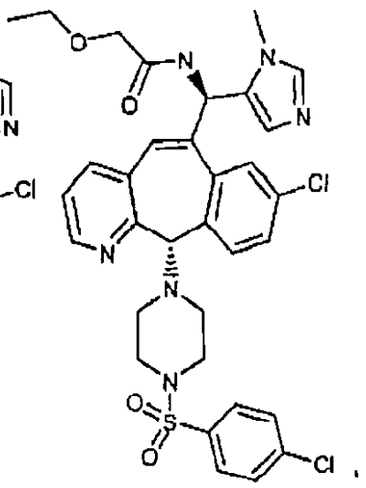
168.1



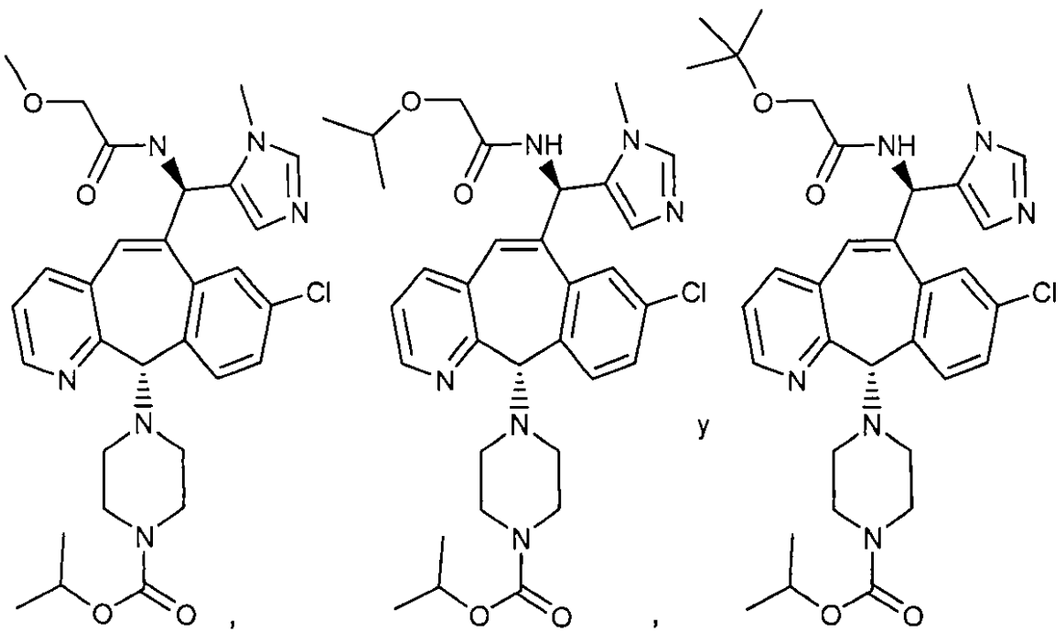
169.1



170.1

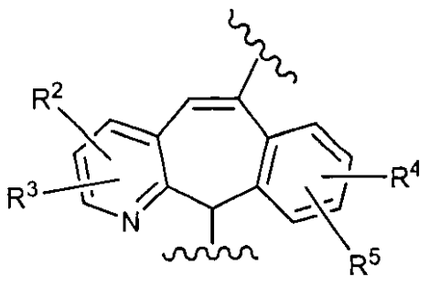


171.1



172.1 , 173.1 , y 174.1

Las líneas que se extienden hacia dentro de los sistemas anulares, tales como, por ejemplo:



significan que la línea (enlace) indicado puede estar unido a cualquiera de los átomos de carbono del anillo substituido.

Deberá notarse que cualquier átomo de carbono o heteroátomo con valencias insatisfechas en el texto, esquemas, ejemplos, formulas estructurales, y cualesquiera tablas en la presente, se supone que tienen el átomo o los átomos de hidrógeno para satisfacer las valencias.

Ciertos compuestos de la invención pueden existir en diferentes formas isoméricas (por ejemplo, enantiómeros, diasterómeros, atropisómeros). La inven-

ción contempla todos esos isómeros tanto en forma pura como en mezcla, incluyendo mezclas racémicas. Están incluidas también las formas de enol.

Todos los estereoisómeros (por ejemplo, isómeros geométricos, isómeros ópticos y similares) de los presentes compuestos (incluyendo aquéllos de las sales, solvatos y pro-drogas de los compuestos así como también las sales y solvatos de las pro-drogs), tales como aquéllos que puedan existir debido a carbonos asimétricos en varios substituyentes, incluyendo formas enantioméricas (que pueden existir aún en ausencia de carbonos asimétricos), formas rotaméricas, atropisómeros, y formas diasteroméricas, están contemplados dentro del ámbito de esta invención. Los estereoisómeros individuales de los compuestos de la invención pueden estar, por ejemplo, substancialmente libres de otros isómeros, o pueden estar en mezcla, por ejemplo, como racematos o con todos los otros estereoisómeros u otro estereoisómero seleccionado. Los centros quirales de la presente invención pueden tener la configuración R o S según ha sido definido por las recomendaciones *IUPAC* 1974. El empleo de los términos "sal", "solvato", "pro-droga" y similares, está previsto para ser aplicado a la sal, solvato y pro-droga de enantiómeros, estereoisómeros, rotámeros, tautómeros, racematos o pro-drogas de los compuestos de la presente invención.

Esta invención también incluye pro-drogas de los compuestos de esta invención. El término "pro-droga", tal como se lo utiliza aquí, representa compuestos que son fácilmente transformados *in vivo* en el compuesto madre de la fórmula anterior, por ejemplo, mediante hidrólisis en la sangre. Una discusión detallada es proporcionada en T. Higuchi y V. Stella, Pro-drugs as Novel Delivery Systems [Pro-drogas como Sistemas de Transferencia Novedosos], vol. 14 de la A.C.S. Symposium Series, y en Edward B. Roche, ed., Bioreversible Carriers in Drug Design [Vehículos Biorreversibles en Diseño de Drogas], American Pharmaceutical

Association y Pergamon Press, 1987, siendo ambas incorporadas a la presente a título referencial.

Esta invención también incluye los compuestos de esta invención en forma aislada y purificada.

Se pretende incluir en la presente invención las formas polimórficas de los compuestos de la fórmula I, y o de las sales, solvatos y pro-drogas de los compuestos de la fórmula I.

Ciertos compuestos tricíclicos serán de naturaleza ácida, por ejemplo, aquellos compuestos que poseen un grupo carboxilo o hidroxilo fenólico. Estos compuestos pueden formas sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de tales sales pueden incluir sales de sodio, potasio, calcio, aluminio, oro y plata. También están contempladas las sales formadas con aminas farmacéuticamente aceptables tales como amoníaco, alquil aminas, hidroxialquilaminas, N-metilglucamina y similares.

Ciertos compuestos tricíclicos básicos pueden formar sales farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, sales de adición de ácido. Por ejemplo, los átomos de nitrógeno piridínicos pueden formar sales con ácidos fuertes, mientras que los compuestos que tengan substituyentes básicos tales como grupos amino también forman sales con ácidos más débiles. Ejemplos de ácidos adecuados para la formación de sales son ácido clorhídrico, sulfúrico, fosfórico, acético, cítrico, oxálico, malónico, salicílico, málico, fumárico, succínico, ascórbico, maleico, metanosulfónico y otros ácidos minerales y carboxílicos bien conocidos en la especialidad. Las sales se preparan poniendo en contacto la forma de base libre con una cantidad suficiente del ácido deseado para producir una sal de la manera convencional. Las formas de base libre pueden ser regeneradas tratando la sal con una solución básica acuosa diluida tal como NaOH, carbonato de potasio, amoníaco y bicarbonato de sodio diluidos acuosos. Las formas de base libre difie-

145

ren de sus respectivas formas salinas en alguna medida en ciertas propiedades físicas, tales como solubilidad en solventes polares, pero las sales de ácido o de base son, aparte de eso, equivalentes a sus formas básicas libres respectivas a los fines de la invención.

Los compuestos de la fórmula I forman sales que están también comprendidas dentro de los alcances de esta invención. Se entiende que la referencia a un compuesto de la fórmula I en la presente incluye la referencia a sales del mismo, a menos que se indique lo contrario. El término "sal(es)", tal como se lo emplea aquí, denota sales ácidas formadas con ácidos inorgánicos y / u orgánicos, así como también sales básicas formadas con bases inorgánicas y / u orgánicas. Además, cuando un compuesto de la fórmula I contiene tanto una porción básica, tal como, pero sin limitarse a, piridina o imidazol, como una porción ácida, tal como, pero sin limitarse a, ácido carboxílico, pueden formarse zwitteriones ("sales internas") y se incluyen dentro del término "sal(es)", tal como se lo utiliza aquí. Son preferidas sales farmacéuticamente aceptables (es decir, sales no tóxicas, fisiológicamente aceptables). Pueden formarse sales de los compuestos de la fórmula I, por ejemplo, haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula I con una cantidad de ácido o base, tal como una cantidad equivalente, en un medio tal como uno en el cual la sal precipita o en un medio acuoso seguido de liofilización. Ácidos (y bases) que generalmente son consideradas adecuadas para la formación de sales farmacéuticamente útiles a partir de compuestos básicos (o ácidos) son tratados, por ejemplo, por S. Berge y otro(s), *Journal of Pharmaceutical Sciences*, (1977), 66(1), 1-19; P. Gould, *International J. of Pharmaceutics*, (1986), 33, 210-217; Anderson y otro(s), *The Practice of Medicinal Chemistry*, (1996), Academic Press, Nueva York; en *The Orange Book* (Food & Drug Administration, Washington, D.C. en su sitio de la web); y P. Heinrich Stahl, Camille G. Wermuth (editores), *Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use*,

(2002), International Union of Pure and Applied Chemistry, páginas 330-331. Estos documentos se incorporan a la presente a título referencial.

Sales de adición de ácido que se pueden tomar como ejemplo incluyen acetatos, adipatos, alginatos, ascorbatos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, boratos, butiratos, citratos, canforatos, canforsulfonatos, ciclopentanopropionatos, digluconatos, dodecilsulfonatos, etanosulfonatos, fumaratos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, clorhidratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxietanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, metilsulfatos, 2-naftalenosulfonatos, nicotinatos, nitratos, oxalatos, pamoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, fosfatos, picratos, pivalatos, propionatos, salicilatos, succinatos, sulfatos, sulfonatos (tales como aquéllos mencionados en la presente), tartratos, tiocianatos, toluenosulfonatos (también conocidos como tosilatos), undecanoatos, y similares.

Sales básicas que pueden servir como ejemplo incluyen sales de amonio, sales de metales alcalinos tales como sales de sodio, litio, y potasio, sales de metales alcalinotérreos tales como sales de calcio y de magnesio, sales de aluminio, sales de zinc, sales con bases orgánicas (por ejemplo, aminas orgánicas) tales como benzatinas, dietilamina, diciclohexilaminas, hidrabraminas (formadas con N,N-bis(deshidroabietil)etilendiamina), N-metil-D-glucaminas, N-metil-D-glucamidas, t-butil aminas, piperazina, fenilciclohexilamina, colina, trometamina, y sales con aminoácidos tales como arginina, lisina y similares. Los grupos básicos que contienen nitrógeno pueden ser cuaternizados con agentes tales como haluros de alquilo inferior (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo), sulfatos de dialquilo (por ejemplo, sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo, y diamilo), haluros de cadena larga (por ejemplo, cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y estearilo), haluros de aralquilo (por ejemplo, bromuros de bencilo y fenetilo), y otros.

Se pretende que todas las sales ácidas y básicas sean sales farmacéuticamente aceptables dentro de los alcances de la invención y se considera que todas las sales ácidas y básicas son equivalentes a las formas libres de los compuestos a los fines de la invención.

Los compuestos de la fórmula 1.0 y sales, solvatos y pro-drogas de los mismos, pueden existir en su forma tautómerica (por ejemplo, como una amida o imino éter). Todas formas tautóméricas están contempladas en la presente como parte de la presente invención.

Los compuestos de esta invención pueden existir tanto en forma sin solvatar como solvatada, incluyendo formas hidratadas, por ejemplo, hemi-hidrato. En general, las formas solvatadas, con solventes farmacéuticamente aceptables tales como agua, etanol y similares son equivalentes a los formas sin solvatar a los fines de la invención.

Los compuestos de esta invención: (i) inhiben potencialmente la transferasa de proteína de farnesilo, pero no la transferasa I de proteína de geranilgeranilo, *in vitro*; (ii) bloquean el cambio fenotípico inducido por una forma de Ras transformante que es un aceptor de farnesilo pero no por una forma de Ras transformante diseñada para que sea un aceptor de geranilgeranilo; (iii) bloquean el procesamiento intracelular de Ras que es un aceptor de farnesilo pero no de Ras que está diseñado para ser un aceptor de geranilgeranilo; y (iv) bloquean el crecimiento anormal en cultivo inducido por Ras transformante.

Los compuestos de esta invención inhiben las transferasa de proteína de farnesilo y la farnelización del Ras de proteína oncogénico. De esta manera, esta invención proporciona además un método para la inhibición de transferasa de proteína de farnesilo (por ejemplo, transferasa de proteína de farnesilo de ras) en mamíferos, especialmente seres humanos, mediante la administración de una cantidad efectiva (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva) de uno o

148
148

más (por ejemplo, un) compuestos de esta invención. La administración de los compuestos de esta invención a pacientes, para inhibir la transferasa de proteína de farnesilo, es útil en el tratamiento de los cánceres que se describen más adelante.

Esta invención proporciona un método para inhibir o tratar el crecimiento anormal de células, incluyendo células transformadas, mediante la administración de una cantidad efectiva (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva) de uno o más (por ejemplo, un) compuestos de esta invención. El crecimiento anormal de células se refiere al crecimiento celular independiente de mecanismos regulatorios normales (por ejemplo, pérdida de inhibición de contacto). Esto incluye el crecimiento anormal de: (1) células tumorales (tumores) que expresan un oncogen de Ras activado; (2) células tumorales en el cual la proteína de Ras es activada como resultado de mutación oncogénica en otro gen; y (3) células benignas y malignas de otras enfermedades proliferativas en las cuales tiene lugar activación de Ras aberrante.

Esta invención también proporciona un método para inhibir o tratar crecimiento de tumor (es decir, cáncer) mediante la administración de una cantidad efectiva (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva) de uno o más (por ejemplo, un) compuestos de esta invención a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita de tal tratamiento. En particular, esta invención proporciona un método para inhibir o tratar el crecimiento de tumores que expresan un oncogen de Ras activado mediante la administración de una cantidad efectiva (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva) de los compuestos descriptos anteriormente.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente cánceres (es decir, tumores), que comprende administrar una cantidad efectiva (por ejemplo, una cantidad terapéu-

ticamente efectiva) de uno o más (por ejemplo, un) compuestos de la invención, descriptos en la presente, a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita de tal tratamiento en combinación con una cantidad efectiva de al menos un agente anticanceroso (es decir, un agente quimioterapéutico) y / o radiación.

Ejemplos de agentes anticancerosos (es decir, agentes quimioterapéuticos) incluyen agentes anticancerosos seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos; (2) compuestos de coordinación de platino; (3) inhibidores de factor de crecimiento epidérmico (EGF) que son anticuerpos; (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas; (5) inhibidores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que son anticuerpos; (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptor de estrógeno o moduladores de receptor de estrógeno selectivos (SERMs); (8) derivados de nucleósido antitumorales; (9) epotilones; (10) inhibidores de topoisomerasa; (11) alcaloides de vinca; (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas $\alpha V\beta 3$; (13) moléculas pequeñas que son inhibidores de integrinas $\alpha V\beta 3$; (14) antagonistas de folato; (15) inhibidores de reductasa de ribonucleótido; (16) antraciclinas; (17) agentes biológicos; (18) talidomida (o imida relacionada); y (19) gleevec.

La presente invención también proporciona un método para el tratamiento de enfermedades proliferativas, especialmente cánceres (es decir, tumores), que comprende la administración de una cantidad efectiva (por ejemplo, una cantidad terapéuticamente efectiva) de uno o más (por ejemplo, un) compuestos de la invención a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que necesita de tal tratamiento en combinación con una cantidad efectiva de al menos un inhibidor de transducción de señal.

Ejemplos de enfermedades proliferativas (tumores, es decir, cánceres) que pueden ser inhibidas o tratadas incluyen, pero sin limitarse a: (A) cáncer pulmonar (por ejemplo, adenocarcinoma pulmonar y cáncer pulmonar de célula no peque-

ña); (B) cánceres pancreáticos (por ejemplo, carcinoma pancreático tal como, por ejemplo, carcinoma pancreático exocrino); (C) cánceres de colon (por ejemplo, carcinomas colorectales, tales como, por ejemplo, adenocarcinoma de colon y adenoma de colon); (D) leucemias mieloides (por ejemplo, leucemia mielógena agua (AML), CML, y CMML); (E) cáncer folicular tiroideo; (F) síndrome mielodisplásico (MDS); (G) carcinoma de vejiga; (H) carcinoma epidérmico; (I) melanoma; (J) cáncer de pecho; (K) cáncer de próstata; (L) cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de célula escamosa de la cabeza y el cuello); (M) cáncer ovárico; (N) cánceres de cerebro (por ejemplo, gliomas; (O) cánceres de origen mesencrimal (por ejemplo, fibrosarcomas y rabdomiosarcomas); (P) sarcomas; (Q) tetracarcoinomas; (R) neuroblastomas; (S) carcinomas renales; (T) hepatomas; (U) linfoma no de Hodgkin; (V) mieloma múltiple; y (W) carcinoma de tiroideo anaplásico.

Por ejemplo, realizaciones de esta invención incluyen métodos para el tratamiento de cáncer en pacientes que necesitan de tal tratamiento en los cuales tal cáncer es seleccionado del grupo que consiste en: cánceres pancreáticos, cánceres de pulmón, leucemias mieloides, tumores foliculares tiroideos, síndrome mielodisplásico, cánceres de cabeza y cuello, melanomas, cánceres de pecho, cánceres de próstata, cánceres de ovario, cánceres de vejiga, gliomas, cánceres epidérmicos, cánceres de colon, linfomas no de Hodgkin, y mielomas múltiples que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención.

También, por ejemplo, realizaciones de esta invención incluyen métodos para el tratamiento de cáncer en un paciente que necesita de tal tratamiento en los cuales dichos cánceres se seleccionan del grupo que consiste en: cáncer pulmonar (por ejemplo cáncer pulmonar de célula no pequeña), cánceres de cabeza y cuello (por ejemplo, cáncer de célula escamosa de la cabeza y el cuello, cáncer

de vejiga, cáncer de pecho, cáncer de próstata, y leucemias mieloides (por ejemplo, CML o AML), linfoma no de Hodgkin, y mieloma múltiple.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más (por ejemplo, un) compuestos de esta invención y cantidades terapéuticamente efectivas de al menos dos agentes antineoplásicos diferentes seleccionados de: (1) taxanos; (2) compuestos de coordinación de platino; (3) inhibidores de factor de crecimiento epidérmico (EGF) que son anticuerpos; (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas; (5) inhibidores de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que son anticuerpos; (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptor de estrógeno o moduladores de receptor de estrógeno selectivos (SERMs); (8) derivados de nucleósido antitumorales; (9) epotilones; (10) inhibidores de topoisomerasa; (11) alcaloides de vinca; (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas $\alpha V\beta 3$; (13) moléculas pequeñas que son inhibidores de integrinas $\alpha V\beta 3$; (14) antagonistas de folato; (15) inhibidores de reductasa de ribonucleótido; (16) antraciclinas; (17) agentes biológicos; (18) talidomida (o imida relacionada); y (19) gleevec.

Esta invención proporciona también un método para el tratamiento de cáncer en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más (por ejemplo, un) compuestos de esta invención y un agente antineoplásico seleccionado de: (1) inhibidores de EGF que son anticuerpos; (2) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas; (3) inhibidores de VEGF que son anticuerpos; y (4) inhibidores VEGF que son moléculas pequeñas. La terapia de radicación puede también ser utilizada en conjunción con la terapia de combinación anterior, es decir, el método anterior que emplea una combinación de compuestos de la invención y de agente anti-

neoplásico puede también comprender la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de radiación.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de leucemias (por ejemplo, leucemia mieloide aguda (AML), y leucemia mieloide crónica (CML)) en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más (por ejemplo, un) compuestos de esta invención y: (1) gleevec e interferon para el tratamiento de CML; (2) gleevec e interferon pegilado para el tratamiento de CML; (3) un derivado de nucleósido antitumoral (por ejemplo, Ara-C) para el tratamiento de AML; o (4) un derivado de nucleósido antitumoral (por ejemplo, Ara-C) en combinación con una antraciclina para el tratamiento de AML.

Esa invención también proporciona un método para el tratamiento de linfoma no de Hodgkin en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más (por ejemplo, un) compuestos de esta invención y: (1) un agente biológico (por ejemplo, rituxan); (2) un agente biológico (por ejemplo, rituxan) y un derivado de nucleósido antitumoral (por ejemplo, fludarabine); o (3) genasense (antisentido respecto de BCL-2).

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de mieloma múltiple en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de uno o más (por ejemplo, un) compuestos de esta invención y: (1) un inhibidor de proteosoma (por ejemplo, PS-341 a partir de Milenium); o (2) talidomida (o imida relacionada).

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de tal tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) al menos dos agentes antineoplásicos diferentes seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos; (2) com-

puestos de coordinación de platino; (3) inhibidores de EGF que son anticuerpos; (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas; (5) inhibidores de VEGF que son anticuerpos; (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptor de estrógeno o moduladores de receptor de estrógeno selectivos; (8) derivados de nucleósido antitumorales; (9) epotilones; (10) inhibidores de topoisomerasa; (11) alcaloides de vinca; (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas αVβ3; (13) moléculas pequeñas que son inhibidores de integrinas αVβ3; (14) antagonistas de folato; (15) inhibidores de reductasa de ribonucleótido; (16) antraciclinas; (17) agentes biológicos; (18) talidomida (o imida relacionada); y (19) gleevec.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de tal tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) al menos dos agentes antineoplásicos diferentes seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos; (2) compuestos de coordinación de platino; (3) inhibidores de EGF que son anticuerpos; (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas; (5) inhibidores de VEGF que son anticuerpos; (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptor de estrógeno o moduladores de receptor de estrógeno selectivos; (8) derivados de nucleósido antitumorales; (9) epotilones; (10) inhibidores de topoisomerasa; (11) alcaloides de vinca; (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas αVβ3; (13) moléculas pequeñas que son inhibidores de integrinas αVβ3; (14) antagonistas de folato; (15) inhibidores de reductasa de ribonucleótido; (16) antraciclinas; (17) agentes biológicos; y (18) talidomida (o imida relacionada).

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de tal tratamiento can-

tidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) al menos dos agentes antineoplásicos diferentes seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos; (2) compuestos de coordinación de platino; (3) inhibidores de EGF que son anticuerpos; (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas; (5) inhibidores de VEGF que son anticuerpos; (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptor de estrógeno o moduladores de receptor de estrógeno selectivos; (8) derivados de nucleósido antitumorales; (9) epotilones; (10) inhibidores de topoisomerasa; (11) alcaloides de vinca; (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas αVβ3; (13) moléculas pequeñas que son inhibidores de integrinas αVβ3; (14) antagonistas de folato; (15) inhibidores de reductasa de ribonucleótido; (16) antraciclinas; y (17) agentes biológicos.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer que comprende administrar a un paciente que necesita de tal tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) al menos dos agentes antineoplásicos diferentes seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos; (2) compuestos de coordinación de platino; (3) inhibidores de EGF que son anticuerpos; (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas; (5) inhibidores de VEGF que son anticuerpos; (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptor de estrógeno o moduladores de receptor de estrógeno selectivos; (8) derivados de nucleósido antitumorales; (9) epotilones; (10) inhibidores de topoisomerasa; (11) alcaloides de vinca; (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas αVβ3 y (13) moléculas pequeñas que son inhibidores de integrinas αVβ3.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña que comprende administrar a un paciente que

155

necesita de tal tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) al menos dos agentes antineoplásicos diferentes seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos; (2) compuestos de coordinación de platino; (3) inhibidores de EGF que son anticuerpos; (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas; (5) inhibidores de VEGF que son anticuerpos; (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas de receptor de estrógeno o moduladores de receptor de estrógeno selectivos; (8) derivados de nucleósido antitumorales; (9) epotilones; (10) inhibidores de topoisomerasa; (11) alcaloides de vinca; (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas $\alpha V\beta 3$ y (13) moléculas pequeñas que son inhibidores de integrinas $\alpha V\beta 3$.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña que comprende administrar a un paciente que necesita de tal tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) al menos dos agentes antineoplásicos diferentes seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos; (2) compuestos de coordinación de platino; (3) derivados de nucleósido antitumorales; (4) inhibidores de topoisomerasa; y (5) alcaloides de vinca.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) carboplatino, y (c) paclitaxel.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un in-

156
450

hibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) cisplatino, y (c) gemcitabine.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, (b) carboplatino, y (c) gemcitabine.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, (b) carboplatino, y (c) docetaxel.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (1) inhibidores de EGF que son anticuerpos; (2) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas; (3) inhibidores de VEGF que son anticuerpos; (4) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer de célula escamosa de la cabeza y cuello en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) uno o más agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos, y (2) compuestos de coordinación de platino.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de cáncer de célula escamosa de la cabeza y cuello en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) al menos dos agentes antineoplásicos diferentes seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos, y (2) compuestos de coordinación de platino, y (3) derivados de nucleósido antitumorales (por ejemplo, 5-fluorouracilo).

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de CML en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, (b) gleevec, y (c) interferon (por ejemplo, intron.A).

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de CML en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, (b) gleevec, y (c) interferon pegilado (por ejemplo, peg-intron, y pegasys).

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de CML en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) gleevec.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de CMML en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de AML en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar canti-

158

dades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) un derivado de nucleósido antitumoral (por ejemplo, citarabine (es decir, Ara-C)).

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de AML en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, (b) un derivado de nucleósido antitumoral (por ejemplo, citarabine (es decir, Ara-C)), y (c) una antraciclina.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de linfoma no de Hodgkin en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) rituximab (rituxan).

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de linfoma no de Hodgkin en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, (b) rituximab (rituxan), y (c) un derivado de nucleósido antitumoral (por ejemplo, fludarabine (es decir, F-Ara-A)).

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de linfoma no de Hodgkin en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) genasense (antisentido respecto de BCL-2)-

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de mieloma múltiple en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de

esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) un inhibidor de proteosoma (por ejemplo, PS-341 (Millenium)).

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de mieloma múltiple en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) talidomida o imi8da relacionada.

Esta invención también proporciona un método para el tratamiento de mieloma múltiple en un paciente que necesita de tal tratamiento que comprende administrar cantidades terapéuticamente efectivas de: (a) un inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención, y (b) talidomida.

Esta invención se relaciona también con los métodos de tratamiento de cáncer descriptos en la presente, particularmente aquéllos descriptos anteriormente, en donde además de la administración del inhibidor de FPT y agentes de antineoplásicos se administra también terapia de radiación antes de, durante o después del ciclo de tratamiento.

Se cree que esta invención también proporciona un método para inhibir o tratar enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en las cuales son activadas de modo aberrante proteínas de Ras como un resultado de mutación oncogénica para dar otros genes – es decir, el gen de Ras en sí mismo no es activado por mutación dando como resultado una forma oncogénica – lográndose dicha inhibición o tratamiento mediante la administración de una cantidad efectiva (por ejemplo, cantidad terapéuticamente efectiva) de uno o más (por ejemplo, un) compuestos de la invención a un mamífero (por ejemplo, un ser humano) que requiera de tal tratamiento. Por ejemplo, el trastorno proliferativo benigno neurofibromatosis, o tumores en los cuales el Ras es activado a causa de mutación o sobreexpresión de oncogenes de quinasa de tirosina (por ejemplo, nau, src, abl,

460

ick, y fyn), pueden ser inhibidos o tratados por medios de los compuestos tricíclicos descriptos en la presente.

Los compuestos de esta invención útiles en los métodos de esta invención inhiben o tratan el crecimiento anormal de células. Si bien no se pretende adherir a ninguna teoría, se cree que estos compuestos pueden operar a través de la inhibición de la función de proteína G, tal como Ras p21, mediante el bloqueo de la isoprenilación de la proteína G, haciéndolos útiles de tal modo en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como crecimiento de tumores y cáncer. Si bien no se pretende adherir a ninguna teoría, se cree que estos compuestos inhiben la transferasa de proteína de farnesilo de ras, mostrando así actividad antiproliferativa contra células transformadas por ras.

El método para el tratamiento de enfermedades proliferativas (cánceres, es decir, tumores), de acuerdo con esta invención, incluye un método para el tratamiento (inhibición) del crecimiento anormal de células, incluyendo células transformadas, en un paciente que requiere de tal tratamiento, mediante la administración, concurrente o secuencial, de una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención y una cantidad efectiva de un agente quimioterapéutico y / o radiación.

En realizaciones, los métodos de la presente invención incluyen métodos para el tratamiento o inhibición de crecimiento de tumores en un paciente que requiere de tal tratamiento mediante la administración, concurrente o secuencial, de (1) una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención y (2) una cantidad efectiva de al menos un agente antineoplásico, agente que afecta los microtúbulos y / o terapia de radiación. Por ejemplo, una realización de estos métodos se refiere a un método de tratamiento de cánceres seleccionados del grupo que consiste en: cáncer pulmonar, cáncer de próstata y leucemias mieloides.

Los métodos para el tratamiento de enfermedades proliferativas, de acuerdo con esta invención, también incluyen métodos para el tratamiento (inhibición)

de enfermedades proliferativas, tanto benignas como malignas, en las cuales son activadas de modo aberrante proteínas de Ras como un resultado de mutación oncogénica para dar otros genes, es decir, el gen de Ras en sí mismo no es activado por mutación dando como resultado un forma oncogénica. Este método comprende la administración, concurrente o secuencial, de una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención y una cantidad efectiva de un agente antineoplásico y / o terapia de radiación a un paciente que requiere de tal tratamiento. Ejemplos de tales enfermedades proliferativas que pueden ser tratadas incluyen: el trastorno proliferativo benigno neurofibromatosis, o tumores en los cuales el ras es activado a causa de mutación o sobreexpresión de oncogenes de quinasa de tirosina (por ejemplo, neu, src, abl, lck, lyn, fyn).

En el caso de terapia de radiación, se prefiere radiación γ.

Los métodos de tratamiento de enfermedades proliferativas (cánceres, es decir, tumores), de acuerdo con esta invención, incluyen también un método para el tratamiento (inhibición) de crecimiento anormal de células, incluyendo células transformadas, en un paciente que requiere de tal tratamiento, mediante la administración, concurrente o secuencial, de una cantidad efectiva de un compuesto de esta invención y una cantidad efectiva de al menos un inhibidor de transducción de señal.

Inhibidores de transducción de señal típicos incluyen, pero sin limitarse a: (i) inhibidores de quinasa de Bcr/abl tales como, por ejemplo, STI 571 (gleevec); (ii) inhibidor de receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGF) tales como, por ejemplo, inhibidores de quinasa (iressa, OSI-774) y anticuerpos (Imclone: C225 [Goldstein y otro(s), (1995), Clin. Cancer Res. 1 : 1311-1318]. y Abgenix: ABX-EGF) y (iii) inhibidores de receptor de HER-2/neu tales como, por ejemplo, herceptin® (trastuzumab).

Realizaciones de los métodos de tratamiento de esta invención se refieren al uso de una combinación de drogas (compuestos) para el tratamiento de cáncer, es decir, esta invención se relaciona con una terapia de combinación para el tratamiento de cáncer. Aquéllos con experiencia en la especialidad apreciarán que las drogas son administradas generalmente individualmente como una composición farmacéutica. El uso de una composición farmacéutica que comprende más de una droga se encuentra dentro de los alcances de esta invención.

Los agentes antineoplásicos son administrados usualmente en las formas de dosificación que son de fácil acceso para el médico especialista, y son en general administradas en sus cantidades normalmente prescriptas (como, por ejemplo, las cantidades descriptas en el Physician's Desk Reference, 56ª edición, 2002 (publicada por Medical Economics Company, Inc, Montvale, NJ 07645-1742, y en el Physician's Desk Reference, 57ª edición, 2003 (publicada por Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742, las exposiciones de los cuales se incorporan a la presente a título referencial), o las cantidades descriptas en la literatura del fabricante para el uso del agente).

Por ejemplo, el inhibidor de FPT de esta invención, es decir, un compuesto de esta invención: puede ser administrado oralmente (por ejemplo, como una cápsula), y los agentes antineoplásicos pueden ser administrados por vía intravenosa, usualmente como una solución IV. El uso de una composición farmacéutica que comprende más de una droga se encuentra dentro de los alcances de la presente invención.

El inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) y los agentes antineoplásicos son administrados en dosis terapéuticamente efectivas para obtener resultados clínicamente aceptables, por ejemplo, reducción o eliminación de síntomas o del tumor. De este modo, el inhibidor de FPT y el agente antineoplásico pueden ser administrados en forma concurrente o consecutiva en un protocolo

de tratamiento. La administración de los agentes antineoplásicos puede realizarse de acuerdo a protocolos de tratamiento ya conocidos en la especialidad.

El inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) y los agentes antineoplásicos son administrados en un protocolo de tratamiento que dura usualmente de una a siete semanas, y se repite típicamente de 6 a 12 veces. Generalmente el protocolo de tratamiento dura de una a cuatro semanas. Pueden usarse también protocolos de tratamiento de una a tres semanas. Puede usarse también un protocolo de tratamiento de una a dos semanas. Durante este protocolo o ciclo de tratamiento el inhibidor de FPT es administrado diariamente mientras que los agentes antineoplásicos son administrados una o más veces por semana. Generalmente, el inhibidor de FPT puede ser administrado diariamente (es decir, una vez por día), y en una realización dos veces por día, y el agente antineoplásico es administrado una vez por semana o una vez cada tres semanas. Por ejemplo, los taxanos (por ejemplo, paclitaxel (por ejemplo, taxol®) o docetaxel (por ejemplo, taxotere®)) pueden ser administrados una vez por semana o una vez cada tres semanas.

Sin embargo, aquéllos con conocimientos en la especialidad apreciarán que el tratamiento puede variarse de acuerdo con las necesidades del paciente. Así, la combinación de compuestos (drogas) utilizadas en los métodos de esta invención puede ser administrada en variaciones de los protocolos descriptos anteriormente. Por ejemplo, el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) puede ser administrado de forma discontinua antes que continua durante el ciclo de tratamiento. Así, por ejemplo, durante el ciclo de tratamiento el inhibidor de FPT puede ser administrado diariamente por una semana y luego discontinuado durante una semana, siendo esta administración repetida durante el ciclo de tratamiento, o el inhibidor de FPT puede ser administrado diariamente durante dos semanas y luego discontinuado durante una semana, siendo esta administración

repetida durante el ciclo de tratamiento. Así, el inhibidor de FPT puede ser administrado diariamente durante una o más semanas a lo largo del ciclo y discontinuado durante una o más semanas a lo largo del ciclo, repitiéndose este patrón de administración durante el ciclo de tratamiento. Este tratamiento discontinuo puede también basarse en números de días antes que una semana entera. Por ejemplo, dosificación diaria durante 1 a 6 días, no dosificación durante 1 a 6 días, repitiéndose este patrón durante el protocolo de tratamiento. El número de días (o semanas) en el cual el inhibidor de FPT no es dosificado no tiene que ser igual al número de días (o semanas) en los cuales el inhibidor de FPT es dosificado. Usualmente, si se emplea un protocolo de dosificación discontinuo, el número de días o semanas que el inhibidor de FPT es dosificado es por lo menos igual o mayor que el número de días o semanas que el inhibidor de FPT no es dosificado.

El agente antineoplásico podría ser administrado por medio de bolo o infusión continua. El agente antineoplásico podría ser administrado de diario a una vez por semana, o una vez cada dos semanas, o una vez cada tres semanas, o una vez cada cuatro semanas, durante el ciclo de tratamiento. Si se administra diariamente durante un ciclo de tratamiento, esta dosificación diaria puede ser discontinua a lo largo de un número de semanas del ciclo de tratamiento. Por ejemplo, dosificación durante una semana (o un número de días), no dosificación durante una semana (o un número de días), repitiéndose el patrón durante el ciclo de tratamiento.

El inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) puede ser administrado oralmente, preferentemente como una forma de dosificación sólida, y en una realización como una cápsula, y si bien la dosis diaria terapéuticamente efectiva total puede ser administrada en de una a cuatro, o de una o dos dosis divididas por día, generalmente, la dosis diaria terapéuticamente efectiva es administrada una o dos veces por día, y en una realización dos veces por día. El

inhibidor de FPT puede ser administrado en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 400 mg por día, y puede ser administrado en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 300 mg por día. El inhibidor de FPT es administrado generalmente en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 350 mg dos veces por día, usualmente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en una realización de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrado dos veces por día, y en otra realización de aproximadamente 100 mg administrado dos veces por día,

Si el paciente responde, o es estable, después de que se completa el ciclo de terapia, el mismo puede ser repetido de acuerdo con el criterio del médico especialista. Después de completar los ciclos de terapia, el paciente pueden continuar con el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) a la misma dosis que fue administrada en el protocolo de tratamiento, o, si la dosis era menor de 200 mg dos veces por día, la dosis puede ser elevada a 200 mg dos veces por día. Esta dosis de mantenimiento puede continuarse hasta que el paciente progrese o no pueda tolerar ya más la dosis (en cuyo caso la dosis puede ser reducida y el paciente puede continuar sobre la base de la dosis reducida).

Los agentes antineoplásicos utilizados con el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) son administrados en sus dosis normalmente prescriptas durante el ciclo de tratamiento (es decir, los agentes antineoplásicos son administrados de acuerdo con el standard de práctica para la administración de estas drogas). Por ejemplo: (a) de aproximadamente 30 a aproximadamente 300 mg/m^2 en el caso de los taxanos; (b) de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mg/m^2 en el caso del cisplatino; (c) AUC de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 en el caso del cisplatino; (d) de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 mg/m^2 en el caso de inhibidores de EGF que son anticuerpos; (e) de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg/m^2 en el caso de inhibidores de EGF

160

que son moléculas pequeñas; (f) de aproximadamente 1 a aproximadamente 10 mg/m^2 en el caso de inhibidores de quinasa de VEGF que son anticuerpos; (g) de aproximadamente 50 a aproximadamente 2400 mg/m^2 en el caso de inhibidores de VEGF que son moléculas pequeñas; (h) de aproximadamente 1 a aproximadamente 20 mg en el caso de SERMs; (i) de aproximadamente 500 a aproximadamente 1250 mg/m^2 en el caso de los nucleósidos antitumorales 5-fluoro-uracilo, gemcitabine y capecitabine; (j) para el nucleósido antitumoral cytarabine (Ara-C) 100–200 mg/m^2/día durante 7 a 10 días cada 3 ó 4 semanas, y dosis más elevadas para leucemia y linfoma refractarios, es decir, de 1 a 3 g/m^2 durante una hora cada 12 horas durante 4–8 dosis cada 3 a 4 semanas; (k) para el nucleósido antitumoral fludarabine (F-ara-A) 10–25 mg/m^2/día cada 3 ó 4 semanas; (l) para el nucleósido antitumoral decitabine de 30 a 75 mg/m^2 durante tres días cada 6 semanas durante un máximo de 8 ciclos; (m) para el nucleósido antitumoral clorodesoxiadenosina (CdA, 2-CdA) 0,05–0,1 mg/kg/día como una infusión continua durante hasta 7 días cada 3 a 4 semanas; (n) de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mg/m^2 en el caso de epotilones; (o) de aproximadamente 1 a aproximadamente 350 mg/m^2 en el caso de inhibidores de topoisomerasa; (p) de aproximadamente 1 a aproximadamente 50 mg/m^2 en el caso de alcaloides de vinca; (q) para el antagonista de folato metotrexato (MTX) 20–60 mg/m^2 por vía oral, IV o IM cada 3 a 4 semanas, siendo el régimen de dosis intermedia de 80–250 mg/m^2 por vía IV durante 60 minutos cada 3 a 4 semanas, y el régimen de dosis alta es de 250–1000 mg/m^2 por vía IV administrado con leucovorin cada 3 a 4 semanas; (r) para el antagonista de folato premetrexed (Alimta) 300–600 mg/m^2 (infusión IV de 10 minutos día 1) cada 3 semanas; (s) para el inhibidor de reductasa de ribonucleótido hidroxiurea (HU) 20–50 mg/kg/día (según se requiera para bajar los conteos de células sanguíneas); (t) para el compuesto de coordinación de platino oxaliplatino (eloxatin) 50-100 mg/m^2 cada 3 a 4 semanas (utilizado pre-

ferentemente para tumores sólidos tales como cáncer pulmonar de célula no pequeña, cáncer colorectal y cáncer de ovario); (u) en el caso de la antraciclina daunorubicina 10–50 mg/m^2/día por vía IV durante 3–5 días cada 3 a 4 semanas; (v) en el caso de la antraciclina doxorubicina (adriamicina) 50–100 mg/m^2/día de infusión continua IV a lo largo de 1–4 días cada 3 a 4 semanas, o 10–40 mg/m^2 por vía IV semanales; (w) en el caso de la antraciclina idarubicina 10–30 mg/m^2 diarios como una infusión IV lenta a lo largo de 10–20 minutos cada 3 a 4 semanas; (x) en el caso del agente biológico interferon (Intron-A, roferon) de 5 a 20 UI tres veces por semana; (y) en el caso del agente biológico interferon pegilado (pegintron, pegasys) de 3 a 4 microgramos/kg/día crónicos por vía subcutánea (hasta recidiva o pérdida de actividad); y (z) en el caso del agente biológico rituximab (rituxan) (anticuerpo utilizado para el linfoma no de Hodgkin) 200–400 mg/m^2 por vía IV semanalmente a lo largo de 4–8 semanas durante 6 meses.

El gleevec puede ser utilizado por vía oral en una cantidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mg/día.

La talidomida (e imidas trelacionadas) puede ser utilizada oralmente en cantidades de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mg/día, y puede ser dosificada continuamente o utilizada hasta recidiva o toxicidad. Véase, por ejemplo, Mitsiades y otro(s), "Apoptotic signaling induced by immumodulatory thalidomide analogs in human multiple myeloma cells; therapeutic implications" ["señalización apoptótica inducida por análogos de talidomida inmunomodulatorios en células de mieloma múltiple humanas; implicaciones terapéuticas"], Blood, 99 (12): 4525-30, 15 de junio, 2002, la exposición de la cual se incorpora a la presente como referencia.

Por ejemplo, el paclitaxel (por ejemplo, taxol®) puede ser administrado una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m^2 y en otro ejemplo de aproximadamente 60 a aproximadamente 80

168

mg/m^2. En otro ejemplo, el paclitaxel (por ejemplo, taxol®) puede ser administrado una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg/m^2 y en otro ejemplo de aproximadamente 175 a aproximadamente 225 mg/m^2.

En otro ejemplo, el docetaxel (por ejemplo, taxotere®) puede ser administrado una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 45 mg/m^2. En otro ejemplo el docetaxel (por ejemplo, taxotere®) puede ser administrado una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m^2.

En otro ejemplo, el cisplatino puede ser administrado una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/m^2. En otro ejemplo, el cisplatino puede ser administrado una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m^2.

En otro ejemplo el carboplatino puede ser administrado una vez por semana en una cantidad para proporcionar un AUC de aproximadamente 2 a aproximadamente 3. En otro ejemplo el carboplatino puede ser administrado una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar un AUC de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

Así, por ejemplo, en un ejemplo (por ejemplo, tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, y además en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; (2) el paclitaxel (por ejemplo, taxol®) es administrado una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m^2, y en otro ejemplo de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 mg/m^2; y (3) el car-

boplatino es administrado una vez por semana en una cantidad para proporcionar un AUC de aproximadamente 2 a aproximadamente 3.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, y aún en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; (2) el paclitaxel (por ejemplo, taxol®) es administrado una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m^2, y en otro ejemplo de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 mg/m^2; y (3) el cisplatino es administrado una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/m^2.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, y aún en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; (2) el docetaxel (por ejemplo, taxotere®) es administrado una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 45 mg/m^2; y (3) el carboplatino es administrado una vez por semana en una cantidad para proporcionar un AUC de aproximadamente 2 a aproximadamente 3.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproxima-

damente 125 mg administrados dos veces por día, y aún en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; (2) el docetaxel (por ejemplo, taxotere®) es administrado una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 45 mg/m^2; y (3) el cisplatino es administrado una vez por semana en una cantidad de aproximadamente 20 a aproximadamente 40 mg/m^2.

De este modo, en un ejemplo (por ejemplo, tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, y aún en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; (2) el paclitaxel (por ejemplo, taxol®) es administrado una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg/m^2, y en otro ejemplo de aproximadamente 175 a aproximadamente 225 mg/m^2; y aún en otro ejemplo 175 mg/m^2; y (3) el carboplatino es administrado una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar un AUC de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, y en otro ejemplo 6.

En otro ejemplo de tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña: (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; (2) el paclitaxel (por ejemplo, taxol®) es administrado una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 175 mg/m^2; y (3) el carboplatino es administrado una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar un AUC de aproximadamente 6.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es ad-

171

ministrado en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, y además en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; (2) el paclitaxel (por ejemplo, taxol®) es administrado una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg/m^2, y en otro ejemplo de aproximadamente 175 a aproximadamente 225 mg/m^2; y (3) el cisplatino es administrado una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 mg/m^2.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, y además en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; (2) el docetaxel (por ejemplo, taxotere®) es administrado una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m^2, y (3) el carboplatino es administrado una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar un AUC de aproximadamente 5 a aproximadamente 8.

En otro ejemplo (por ejemplo, tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, y además en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; (2) el docetaxel (por ejemplo, taxotere®) es administrado una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg/m^2, y (3) el cisplatino es ad-

ministrado una vez cada tres semanas en una cantidad de aproximadamente 60 a aproximadamente 100 mg/m^2.

En otro ejemplo para tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña utilizando el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), docetaxel y carboplatino: (1) el inhibidor de FPT es administrado en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, y además en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; (2) el docetaxel (por ejemplo, taxotere®) es administrado una vez cada tres semanas en una cantidad de 75 mg/m^2, y (3) el carboplatino es administrado una vez cada tres semanas en una cantidad para proporcionar un AUC de aproximadamente 6.

En otro ejemplo de los ejemplos anteriores el docetaxel (por ejemplo, taxotere®) y cisplatino, el docetaxel (por ejemplo, taxotere®) y carboplatino, el paclitaxel (por ejemplo, taxol®) y carboplatino, o el paclitaxel (por ejemplo, taxol®) y cisplatino son administrados en el mismo día.

En otro ejemplo (por ejemplo, CML): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg administrados dos veces por día; (2) el gleevec es administrado en una cantidad de aproximadamente 400 a aproximadamente 800 mg/día por vía oral; y (3) el interferon (Intron-A) es administrado en una cantidad de aproximadamente 5 a aproximadamente 20 millones de UI tres veces por semana.

En otro ejemplo (por ejemplo, CML): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg administrados dos veces por día; (2) el gleevec es administrado en una cantidad de aproximadamente 400 a aproximadamen-

te 800 mg/día por vía oral; y (3) el interferon pegilado (peg-intron o pegasys) es administrado en una cantidad de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 microgramos/kg/día.

En otro ejemplo (por ejemplo, linfoma no de Hodgkin): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, y además en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; y (2) el genasense (antisentido respecto de BCL-2) es administrado como una infusión IV continua a una dosis de aproximadamente 2 a aproximadamente 5 mg/kg/día (por ejemplo, 3 mg/kg/día) durante de 5 a 7 días cada 3 a 4 semanas.

En otro ejemplo (por ejemplo, mieloma múltiple): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, y además en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; y (2) el inhibidor de proteosoma (por ejemplo, PS.341 – Millenium) es administrado en una cantidad de aproximadamente 1,5 mg/m^2 dos veces por semana durante dos semanas consecutivas con una semana de período de descanso.

En otro ejemplo (por ejemplo, mieloma múltiple): (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) es administrado en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg dos veces por día, y en otro ejemplo de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg administrados dos veces por día, y además en otro ejemplo de aproximadamente 100 mg administrados dos veces por día; y (2) la talidomida (o imida relacionada) es adminis-

trada por vía oral en una cantidad de aproximadamente 200 a aproximadamente 800 mg/día, con dosificaciones que son continuas hasta recidiva o toxicidad

En otro ejemplo de los ejemplos anteriores el taxotere y cisplatino, el taxotere y carboplatino, el taxol y carboplatino, o el taxol y cisplatino son administrados en el mismo día.

Agentes antineoplásicos que pueden ser usados en combinación con el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) son: (1) taxanos, tales como paclitaxel (taxol®) y / o docetaxel (taxotere®); (2) compuestos de coordinación de platino, tales como, por ejemplo, carboplatino, cisplatino y oxaliplatino; (3) inhibidores de EGF que son anticuerpos, tales como anticuerpos HER2 (tales como, por ejemplo trastuzumab (herceptin®, Genentech, Inc.), cetuximab (erbitux, IMC-C225, ImClone Systems), EMD 72000 (Merck KGaA), anticuerpo monoclonal anti-EFGR ABX (Abgenix), TheraCIM-h-R3 (Center of Molecular Immunology), anticuerpo monoclonal 425 (Merck KGaA), anticuerpo monoclonal ICR-62 (ICR, Sutton, Inglaterra), Herzyme (Elan Pharmaceutical Technologies y Ribozyme Pharamaceuticals), PKI 168 (Novartis), EKB 569 (Wyeth-Ayerst), GW 572016 (GlaxoSmithKline), CI 1033 (Pfizer Global Research and Development), conjugado de trastuzumab-maytansinoide (Genentech, Inc.), mitumomab (ImClone Systems y Merck KGaA) y melvax II (ImClone Systems y Merck KGaA); (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas, tales como tarceva (TM) (OSI-774, OSI Pharmaceuticals, Inc.), e Iressa (ZD 1839, Astra Zeneca); (5) inhibidores de VEGF que son anticuerpos, tales como: bevacizumab (Genentech, Inc.), e IMC-1C11 (ImClone Systems), DC 101 (un receptor 2 de VEGF de KDR de ImClone Systems); (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, tales como SU 5416 (de Sugen, Inc.), SU 6688 (de Sugen, Inc.), Bay 43-9006 (un inhibidor de VEGF y bRAF dual de Bayer Pharmaceuticals y Onyx Pharmaceuticals); (7) antagonistas de receptor de estrógeno o moduladores de receptor de

estrógeno selectivos (SERMs), tales como tamoxifen, idoxifene, raloxifene, trans-2,3-dihidroraloxifene, levormeloxifene, droloxifene, MDL 103,323, y acolbifene (Schering Corp.); (8) derivados de nucleósido antitumorales tales como 5-fluorouracilo, gemcitabine o capecitabine; (9) epotilones tales como BMS-247550 (Bristol-Myers Squibb), y EPO906 (Novartis Pharmaceuticals); (10) inhibidores de topoisomerasa tales como topotecan (GlaxoSmithKline), y camptosar (Pharmacia); (11) alcaloides de vinca, tales como navelbine (Anvar y Fabre, Francia), vinocristine y vinblastine; y (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas $\alpha V\beta 3$, tales como, LM-609 (véase Clinical Cancer Research, vol. 6, páginas 3056-3061, agosto 2000, la exposición de la cual se incorpora a la presente como referencia).

En una realización los agentes antineoplásicos se seleccionan del grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, gemcitabine, tamoxifen, herceptin, cetuximab, tarceva, iressa, bevacizumab, navelbine, IMC-1C11, SU5416 y SU6688. En otra realización los agentes antineoplásicos se seleccionan del grupo que consiste en: paclitaxel, docetaxel, carboplatino, cisplatino, navelbine, gemcitabine y herceptin.

En general cuando se emplea más de un agente antineoplásico en los métodos de esta invención, los agentes antineoplásicos son administrados en el mismo día ya sea en forma concurrente o consecutiva en su forma de dosificsación standard. Por ejemplo, los agentes antineoplásicos son administrados usualmente por vía intravenosa, preferentemente mediante un goteo IV utilizando soluciones IV bien conocidas en la especialidad (por ejemplo, solución de cloruro de sodio isotónica (NaCl al 0,9 %) o solución de dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5 %)).

Cuando se emplean dos o más agentes antineoplásicos, los agentes antineoplásicos son administrados generalmente en el mismo día; sin embrago, aquéllos con conocimientos en la especialidad apreciarán que los agentes antineoplá-

sicos pueden ser administrados en días diferentes y en semanas diferentes. El médico especialista puede administrar los agentes antineoplásicos de acuerdo con su programa de dosificación recomendado provisto por el fabricante del agente y puede ajustar el programa de acuerdo con las necesidades del paciente, por ejemplo, en base a la respuesta del paciente al tratamiento. Por ejemplo, cuando se utiliza gemcitabine en combinación con un compuesto de coordinación de platino, tal como, por ejemplo, cisplatino, para tratar cáncer pulmonar, tanto el gemcitabine como el cisplatino son administrados en el mismo día en el día uno del ciclo de tratamiento, y luego el gemcitabine es administrado solo en el día 8 y nuevamente administrado solo en el día 15.

De este modo, una realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende administrar a un paciente que requiera dicho tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), un taxano, y un compuesto de coordinación de platino.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), un taxano, y un compuesto de coordinación de platino, en el cual el inhibidor de FPT es administrado cada día, siendo dicho taxano administrado una vez por semana por ciclo, y siendo dicho compuesto de coordinación de platino administrado una vez por semana por ciclo. En otra realización el tratamiento tiene lugar durante una a cuatro semanas por ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), un taxano, y un compuesto de coordinación

de platino, en el cual el inhibidor de FPT es administrado cada día, siendo dicho taxano administrado una vez cada tres semanas por ciclo, y siendo dicho compuesto de coordinación de platino administrado una vez cada tres semanas por ciclo. En otra realización el tratamiento tiene lugar durante una a tres semanas por ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), paclitaxel, y carboplatino. En otra realización, dicho inhibidor de FPT es administrado cada día, siendo el paclitaxel administrado una vez por semana por ciclo, y siendo dicho carboplatino administrado una vez por semana por ciclo. En otra realización el tratamiento tiene lugar durante una a cuatro semanas por ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), paclitaxel, y carboplatino. En otra realización, dicho inhibidor de FPT es administrado cada día, siendo el paclitaxel administrado una vez cada tres semanas por ciclo, y siendo dicho carboplatino administrado una vez cada tres semanas por ciclo. En otra realización el tratamiento tiene lugar durante una a tres semanas por ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña en un paciente que requiera de tal tratamiento que comprende la administración diaria de una cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de carboplatino una vez por semana por ciclo, y la administración de una cantidad terapéuticamente efec-

tiva de paclitaxel una vez por semana por ciclo, siendo el tratamiento brindado durante una a cuatro semanas por ciclo. En otra realización, dicho inhibidor de FPT es administrado dos veces por día. En otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel son administrados en el mismo día y en otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel son administrados en forma consecutiva, y en otra realización dicho carboplatino es administrado después de dicho paclitaxel.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña en un paciente que requiera de tal tratamiento que comprende la administración diaria de una cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de carboplatino una vez cada tres semanas por ciclo, y la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de paclitaxel una vez cada tres semanas por ciclo, siendo el tratamiento brindado durante una a tres semanas. En otra realización, dicho inhibidor de FPT es administrado dos veces por día. En otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel son administrados en el mismo día y en otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel son administrados en forma consecutiva, y en otra realización dicho carboplatino es administrado después de dicho paclitaxel.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña en un paciente que requiera de tal tratamiento que comprende la administración de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) dos veces por día, la administración de carboplatino una vez por semana por ciclo en una cantidad para proporcionar un AUC de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 (y en otra realización de aproximadamente 2 a aproximadamente 3), y la administración una vez por semana por ciclo de aproximadamente 60 a aproximadamente 300 mg/m^2 (y en otra realización de aproximadamente 50 a 100

mg/m^2 y aún en otra realización de aproximadamente 60 a aproximadamente 80 mg/m^2) de paclitaxel, siendo el tratamiento brindado durante una a cuatro semanas por ciclo. En otra realización, dicho inhibidor de FPT es administrado en una cantidad de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mg dos veces por día y en otra realización de aproximadamente 100 mg dos veces por día. En otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel son administrados en el mismo día y en otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel son administrados en forma consecutiva, y en otra realización dicho carboplatino es administrado después de dicho paclitaxel.

En otra realización, esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña en un paciente que requiera de tal tratamiento que comprende la administración de aproximadamente 50 a aproximadamente 200 mg del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) dos veces por día, la administración de carboplatino una vez cada tres semanas por ciclo en una cantidad para proporcionar un AUC de aproximadamente 2 a aproximadamente 8 (en otra realización de aproximadamente 5 a aproximadamente 8, y en otra realización 6), y la administración una vez cada tres semanas por ciclo de aproximadamente 150 a aproximadamente 250 mg/m^2 (y en otra realización de aproximadamente 175 a aproximadamente 225 mg/m^2, y en otra realización 175 mg/m^2) de paclitaxel, siendo el tratamiento brindado durante una a tres semanas. En otra realización, dicho inhibidor de FPT es administrado en una cantidad de aproximadamente 75 a aproximadamente 125 mg dos veces por día y en otra realización de aproximadamente 100 mg dos veces por día. En otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel son administrados en el mismo día y en otra realización dicho carboplatino y dicho paclitaxel son administrados en forma consecutiva, y en otra realización dicho carboplatino es administrado después de dicho paclitaxel.

180

Otras realizaciones de esta invención se refieren a métodos para el tratamiento de cáncer como se describe en las realizaciones anteriores excepto que en lugar de paclitaxel y carboplatino los taxanos y compuestos de coordinación de platino empleados conjuntamente en los métodos son: (1) docetaxel (taxotere®) y cisplatino; (2) paclitaxel y cisplatino; y (3) docetaxel y carboplatino. En otra realización de los métodos de esta invención el cisplatino se utiliza en cantidades de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mg/m^2. En la otra realización de estos métodos de esta invención se emplea docetaxel en cantidades de aproximadamente 30 a aproximadamente 100 mg/m^2.

En otra realización esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), un taxano, y un inhibidor de EGF que es un anticuerpo. En otra realización el taxano utilizado es paclitaxel, y el inhibidor de EGF es un anticuerpo de HER2 (en una realización herceptin) o cetuximab, siendo utilizada en otra realización herceptin. La duración del tratamiento, y las cantidades y administración del inhibidor de FPT y del taxano son como se ha descripto en las realizaciones anteriores. El inhibidor de EGF que es un anticuerpo es administrado una vez por semana por ciclo, y en otra realización es administrado en el mismo día que el taxano, y en otra realización es administrado consecutivamente con el taxano. Por ejemplo, el herceptin es administrado en una dosis de carga de aproximadamente 3 a aproximadamente 5 mg/m^2.(en otra realización aproximadamente 4 mg/m^2), y luego es administrado en una dosis de mantenimiento de aproximadamente 2 mg/m^2 una vez por semana por ciclo durante el resto del ciclo de tratamiento (usualmente el ciclo es de 1 a 4 semanas). En una realización el cáncer tratado es cáncer de pecho.

En otra realización esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas de: (1) el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), (2) un taxano, y (3) un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (a) un inhibidor de EGF que es una molécula pequeña, (b) un inhibidor de VEGF que es un anticuerpo, y (c) un inhibidor de quinasa de VEGF que es una molécula pequeña. En otra realización, se utiliza el taxano paclitaxel o docetaxel. En otra realización el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en: tarceva, iressa, bevacizumab, SU5416, SU6688 y BAY 43-9006. La duración del tratamiento, y las cantidades y administración del inhibidor de FPT y del taxano son como se ha descripto en las realizaciones anteriores. El inhibidor de quinasa de VEGF que es un anticuerpo es administrado usualmente una vez por semana por ciclo. Los inhibidores de EGF y de VGEF que son moléculas pequeñas son administrados habitualmente diariamente durante el ciclo. En otra realización, el inhibidor de VEGF que es un anticuerpo es administrado en el mismo día que el taxano, y en otra realización es administrado concurrentemente con el taxano. En otra realización, cuando el inhibidor de EGF que es una molécula pequeña o el inhibidor de VEGF que es una molécula pequeña son administrados en el mismo día que el taxano, la administración se realiza en forma concurrente con el taxano. El inhibidor de EGF y de quinasa de VEGF es administrado generalmente en una cantidad de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg/m^2.

En otra realización esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), un derivado de nucleósido antitumoral, y un compuesto de coordinación de platino.

182

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), un derivado de nucleósido antitumoral, y un compuesto de coordinación de platino, en donde dicho inhibidor de FPT es administrado todo los días, dicho derivado de nucleósido antitumoral es administrado una vez por semana por ciclo, y dicho compuesto de coordinación de platino es administrado una vez por semana por ciclo. Si bien el tratamiento puede tener lugar durante una a cuatro semanas por ciclo, en una realización el tratamiento tiene lugar durante una a siete semanas por ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), un derivado de nucleósido antitumoral, y un compuesto de coordinación de platino, en donde dicho inhibidor de FPT es administrado todo los días, dicho derivado de nucleósido antitumoral es administrado una vez por semana por ciclo, y dicho compuesto de coordinación de platino es administrado una vez cada tres semanas por ciclo. Si bien el tratamiento puede tener lugar durante una a cuatro semanas por ciclo, en una realización el tratamiento tiene lugar durante una a siete semanas por ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), gemcitabine, y cisplatino, En otra realización, dicho inhibidor de FPT es administrado todo los días, dicho gemcitabine es administrado una vez por semana por ciclo, y dicho cisplatino es administrado una vez

por semana por ciclo. En una realización el tratamiento tiene lugar durante una a siete semanas por ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), gemcitabine, y cisplatino, En otra realización, dicho inhibidor de FPT es administrado todo los días, dicho gemcitabine es administrado una vez por semana por ciclo, y dicho cisplatino es administrado una vez cada tres semanas por ciclo. En otra realización el tratamiento tiene lugar durante una a siete semanas.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), gemcitabine, y carboplatino, En otra realización, dicho inhibidor de FPT es administrado todo los días, dicho gemcitabine es administrado una vez por semana por ciclo, y dicho carboplatino es administrado una vez por semana por ciclo. En otra realización el tratamiento tiene lugar durante una a siete semanas por ciclo.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer que comprende la administración a un paciente que requiera de tal tratamiento de cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), gemcitabine, y carboplatino, En otra realización, dicho inhibidor de FPT es administrado todo los días, dicho gemcitabine es administrado una vez por semana por ciclo, y dicho carboplatino es administrado una vez cada tres semanas por ciclo. En otra realización el tratamiento tiene lugar durante una a siete semanas.

En las realizaciones anteriores que emplean gemcitabine, el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), y el compuesto de coordinación de platino son administrados como se describió anteriormente para las realizaciones que emplean taxanos. El gemcitabine es administrado en una cantidad de aproximadamente 500 a aproximadamente 1250 mg/m^2. En una realización el gemcitabine es administrado en el mismo día que el compuesto de coordinación de platino, y en otra realización consecutivamente con el compuesto de coordinación de platino y en otra realización el gemcitabine es administrado después que el compuesto de coordinación de platino.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento de cáncer en un paciente que requiera de tal tratamiento que comprende la administración a dicho paciente del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) y un agente antineoplásico seleccionado de: (1) inhibidores de EGF que son anticuerpos, (2) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas, (3) inhibidores de VEGF que son anticuerpos, y (4) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas. El tratamiento tiene lugar durante una a siete semanas por ciclo, y generalmente durante una a cuatro semanas por ciclo. El inhibidor de FPT es administrado de la misma manera que la descripta anteriormente para las otras realizaciones de esta invención. Los agentes antineoplásicos de molécula pequeña son administrados usualmente en forma diaria, y los agentes antineoplásicos de anticuerpo son administrados normalmente una vez por semana por ciclo. En una realización los agentes antineoplásicos se seleccionan del grupo que consiste en: herceptin, cetuximab, tarceva, iressa, bevacizumab, IMC-1C11, SU5416, SU6688 y BAY 43-9006.

En las realizaciones de esta invención en las cuales se utiliza un compuesto de coordinación de platino así como también al menos otro agente antineoplásico, siendo estas drogas administradas consecutivamente, el compuesto de

185

coordinación de platino es generalmente administrado después que han sido administrados los otros agentes antineoplásicos.

Otras realizaciones de esta invención incluyen la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de radiación a un paciente además de la administración del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) y agentes antineoplásicos en las realizaciones descriptas anteriormente. La radiación es administrada de acuerdo con técnicas y protocolos bien conocidos por aquéllos con experiencia en la especialidad.

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende al menos dos agentes antineoplásicos diferentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración intravenosa. Preferentemente el vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución de cloruro de sodio isotónica (NaCl al 0,9 %) o una solución de dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5 %).

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) y al menos dos agentes antineoplásicos diferentes y un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración intravenosa. Preferentemente el vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución de cloruro de sodio isotónica (NaCl al 0,9 %) o una solución de dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5 %).

Otra realización de esta invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) y al menos un agente antineoplásico y un vehículo farmacéuticamente aceptable para administración intravenosa. Preferentemente el vehículo farmacéuticamente aceptable es una solución de cloruro de sodio isotónica (NaCl al 0,9 %) o una solución de dextrosa (por ejemplo, dextrosa al 5 %).

Aquéllos con conocimientos en la especialidad apreciarán que los compuestos (drogas) utilizadas en los métodos de esta invención están a la disposi-

186

ción del médico especialista en composiciones farmacéuticas (formas de dosificación) a partir del fabricante y son utilizados en estas composiciones. De este modo, la mención del compuesto o clase de compuestos en los métodos descriptos anteriormente puede ser reemplazada por una mención de una composición farmacéutica que comprenda el compuesto o clase de compuestos particulares. Por ejemplo, la realización referida a un método para el tratamiento de cáncer que comprende administrar a un paciente que requiera de tal tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención), un taxano, y un compuesto de coordinación de platino, incluye dentro de sus alcances un método para el tratamiento de cáncer que comprende administrar a un paciente que requiera de tal tratamiento cantidades terapéuticamente efectivas de una composición farmacéutica que comprende el inhibidor de FPT, una composición farmacéutica que comprende un taxano, y una composición farmacéutica que comprende un compuesto de coordinación de platino.

La dosis real utilizada puede variar en función de los requerimientos del paciente y la severidad de la condición a ser tratada. La determinación de la dosis apropiada para una situación particular esta comprendida dentro de la pericia en la especialidad.

La cantidad y frecuencia de administración del inhibidor de FPT (es decir, compuesto de esta invención) y de los agentes antineoplásicos será regulada de acuerdo con el criterio del médico (facultativo) actuante tomando en consideración factores tales como la edad, la condición y el tamaño del paciente así como también la severidad del cáncer a ser tratado.

El agente antineoplásico puede ser administrado de acuerdo con protocolos terapéuticos bien conocidos en la especialidad. Será evidente para aquéllos con conocimientos en la materia que la administración del agente antineoplásico puede variar en función del cáncer que esté tratando y de los efectos conocidos

del agente antineoplásico sobre dicha enfermedad. También, de acuerdo con el conocimiento del médico especialista, los protocolos terapéuticos (por ejemplo, cantidades de dosificación y tiempos de administración) pueden variar en vista de los efectos observados sobre el paciente de los agentes terapéuticos administrados, y en vista de las respuestas observadas del cáncer a los agentes terapéuticos administrados.

La administración inicial puede efectuarse de acuerdo con protocolos establecidos conocidos en la especialidad, y luego, en base a los efectos observados, pueden ser modificados la dosificación, modos de administración y momentos de administración por el médico especialista.

La elección particular del agente antineoplásico dependerá del diagnóstico de los médicos actuantes y su evaluación de la condición del paciente y del protocolo de tratamiento apropiado.

La determinación del orden de administración, y el número de repeticiones de administración del agente antineoplásico durante un protocolo de tratamiento, se encuentran comprendidos dentro del conocimiento del médico especialista después de la evaluación del cáncer a ser tratado y de la condición del paciente.

Así, de acuerdo con la experiencia y el conocimiento, el médico practicante puede modificar cada protocolo para la administración de un agente antineoplásico de acuerdo con las necesidades del paciente individual, a medida que el tratamiento avanza. Todas estas modificaciones se encuentran dentro de los alcances de la presente invención.

El médico actuante, al evaluar si el tratamiento es efectivo para la dosis administrada, tomará en consideración el bienestar general del paciente así como signos más definidos tales como el alivio de los síntomas relacionados con el cáncer (dolor, tos (para cáncer pulmonar), y deficiencia respiratoria (para cáncer pulmonar), inhibición del crecimiento tumoral, contracción real del tumor, o inhibi-

188

ción de metástasis. El tamaño del tumor puede ser medido mediante métodos standard tales como estudios radiológicos, por ejemplo, escaneo CAT o MRI, y se pueden utilizar mediciones sucesivas para evaluar si el crecimiento del tumor ha sido retardado o incluso revertido o no. El alivio de síntomas relacionados con la enfermedad tales como dolor, y mejoramiento en la condición general puede ser también utilizados para ayudar a evaluar la efectividad del tratamiento.

Otras realizaciones de esta invención se refieren al uso de una combinación de al menos un (por ejemplo, un) compuesto de la fórmula I y drogas para el tratamiento de cáncer de pecho, es decir, esta invención se refiere a una terapia de combinación para el tratamiento de cáncer de pecho. Aquéllos con conocimientos en la materia apreciarán que los compuestos de la fórmula I y las drogas son administradas generalmente como composiciones farmacéuticas individuales. El uso de una composición farmacéutica que comprende más de una droga se encuentra también comprendido dentro de los alcances de esta invención.

De este modo, otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento (o prevención) de cáncer de pecho (es decir, cáncer de pecho post-menopáusico o pre-menopáusico, por ejemplo, cáncer de pecho dependiente de hormonas) en un paciente que requiera de dicho tratamiento que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (por ejemplo, un) compuesto de la fórmula I y una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa, (b) antiestrógenos, y (c) análogos de LHRH; incluyendo opcionalmente dicho tratamiento la administración de al menos un agente quimioterapéutico.

El compuesto de la fórmula I es preferentemente administrado por vía oral, y en una realización es administrado en forma de cápsula.

Ejemplos de inhibidores de aromatasa incluyen, pero sin limitarse a: anastrozole (por ejemplo, arimidex), letrozole (por ejemplo, femara), exemestane (aromasin), fadrozole y formestane (por ejemplo, lentaron).

Ejemplos de antiestrógenos incluyen, pero sin limitarse a: tamoxifen (por ejemplo, nolvadex), fulvestrant (por ejemplo, faslodex), raloxifene (por ejemplo, evista), y acolbifene.

Ejemplos de análogos de LHRH incluyen, pero sin limitarse a: goserelin (por ejemplo, zoladex) y leuprolide (por ejemplo, acetato de leuprolide, tal como lupron o lupron depot).

Ejemplos de agentes quimioterapéuticos incluyen, pero sin limitarse a: trastuzumab (por ejemplo, herceptin), gefitinib (por ejemplo, iressa), erlotinib (por ejemplo, erlotinib HCl, tal como tarceva), bevacizumab (por ejemplo, avastatin), cetuximab (por ejemplo, erbitux), y bortezomib (por ejemplo, velcade).

Preferentemente, cuando se emplea más de un agente antihormonal, cada agente es seleccionado de una categoría diferente de agente. Por ejemplo, un agente es un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozole, letrozole, o exemestane) y un agente es un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifen o fulvestrant).

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un (por ejemplo, un) compuesto de la fórmula I y al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa, (b) antiestrógenos, y (c) análogos de LHRH; y la administración de al menos un agente quimioterapéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad

terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa, (b) antiestrógenos, y (c) análogos de LHRH.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa y (b) antiestrógenos.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa y (b) antiestrógenos, y al menos un agente quimioterapéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y al menos un inhibidor de aromatasa.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), al menos un inhibidor de aromatasa y al menos un agente quimioterapéutico.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno); y (2) al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa que se seleccionan del grupo que consiste en: anastrozole, letrozole, exemestane, fadrozole y formestane; (b) antiestrógenos que se seleccionan del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene y acolbifene y (c) análogos de LHRH que se seleccionan del grupo que consiste en: goserelin y leuprolide; y la administración de una cantidad efectiva de al menos un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno); y (2) al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa que se seleccionan del grupo que consiste en: anastrozole, letrozole, exemestane, fadrozole y formestane; (b) antiestrógenos que se seleccionan del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene y acolbifene y (c) análogos de LHRH que se seleccionan del grupo que consiste en: goserelin y leuprolide.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno); y (2) al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que

consiste en: (a) inhibidores de aromatasa que se seleccionan del grupo que consiste en: anastrozole, letrozole, exemestane, fadrozole y formestane y (b) antiestrógenos que se seleccionan del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene y acolbifene.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno); y (2) al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa que se seleccionan del grupo que consiste en: anastrozole, letrozole, exemestane, fadrozole y formestane; (b) antiestrógenos que se seleccionan del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene y acolbifene; y la administración de una cantidad efectiva de al menos un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno); y (2) al menos un inhibidor de aromatasa que se selecciona del grupo que consiste en: anastrozole, letrozole, exemestane, fadrozole y formestane.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno); y (2) al menos un inhibidor de aromatasa que se selecciona del

grupo que consiste en: anastrozole, letrozole, exemestane, fadrozole y formestane; y (3) la administración de una cantidad efectiva de al menos un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno); y (2) al menos un inhibidor de aromatasa y (3) al menos un análogo de LHRH.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno); (2) al menos un antiestrógeno; y (3) al menos un análogo de LHRH.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de: (1) al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno); y (2) al menos un inhibidor de aromatasa que se selecciona del grupo que consiste en: anastrozole, letrozole, exemestane, fadrozole y formestane; y (3) al menos un análogo de LHRH que se selecciona del grupo que consiste en: goserelin y leuprolide.

. Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una can-

tidad terapéuticamente efectiva de: (1) al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno); y (2) al menos un antiestrógeno que se selecciona del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene y acolbifene; y (3) al menos un análogo de LHRH que se selecciona del grupo que consiste en: goserelin y leuprolide.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y anastrozole.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y letrazole.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y exemestane.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y fadrozole.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho trata-

miento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y formestane.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y tamoxifen.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y raloxifene.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y acolbifene.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad

terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y goserelin.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y leuprolide.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), anastrozole, y un antiestrógeno seleccionado del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene..

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), letrozole, y un antiestrógeno seleccionado del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene..

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), exemestane, y un antiestrógeno seleccionado del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene..

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho trata-

miento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), fadrozole, y un antiestrógeno seleccionado del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene..

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), formestane, y un antiestrógeno seleccionado del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene..

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), anastrozole, y tamoxifen.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), letrozole, y tamoxifen.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), exemestane, y tamoxifen.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho trata-

miento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), fadrozole, y tamoxifen.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), formestane, y tamoxifen.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), anastrozole, y fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), letrozole, y fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), exemestane, y fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad

terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), fadrozole, y fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), formestane, y fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), anastrozole, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), letrozole, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), exemestane, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), fadrozole, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), formestane, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), tamoxifen, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), fulvestrant, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad

terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), raloxifene, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), acolbifene, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), goselerin, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), leuprolide, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), anastrozole, un antiestrógeno seleccionado del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene, y un agente quimioterapéutico selec-

cionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), letrozole, un antiestrógeno seleccionado del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), exemestane, un antiestrógeno seleccionado del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), fadrozole, un antiestrógeno seleccionado del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), formestane, un antiestrógeno seleccionado del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), anastrozole, tamoxifen, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), letrozole, tamoxifen, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), exemestane, tamoxifen, y un agente quimioterapéutico seleccionado del

grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), fadrozole, tamoxifen, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), formestane, tamoxifen, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), anastrozole, fulvestrant, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo,

uno), letrozole, fulvestrant, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), exemestane, fulvestrant, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), fadrozole, fulvestrant, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), formestane, fulvestrant, y un agente quimioterapéutico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad

terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), goserelin y tamoxifen.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), goserelin y fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), goserelin y raloxifene.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), goserelin y acolbifene.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), leuprolide y tamoxifen.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), leuprolide y fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), leuprolide y raloxifene.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), leuprolide y acolbifene.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), goselerin y anastrozole.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), goselerin y letrozole.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), goselerin y exemestane.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho trata-

miento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), goselerin y fadrozole.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), goselerin y formestane.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), leuprolide y anastrozole.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), leuprolide y letrozole.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), leuprolide y exemestane.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad

terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), leuprolide y fadrozole.

Otra realización de esta invención se refiere a un método para el tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), leuprolide y formestane.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y anastrozole.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y letrozole.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y exemestane.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y tamoxifen.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno) y fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), anastrozole, y fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), letrozole, y fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), exemestane, y fulvestrant.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), anastrozole, y tamoxifen.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento, comprendiendo dicho tratamiento la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), letrozole, y tamoxifen.

Otra realización de esta invención se refiere al tratamiento o prevención de cáncer de pecho en un paciente que requiera de dicho tratamiento, comprendien-

do dicho tratamiento la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de al menos un compuesto de la fórmula I (por ejemplo, uno), exemestane, y tamoxifen.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a cualquiera de las realizaciones descriptas anteriormente para el tratamiento de cáncer de pecho en los cuales el agente quimioterapéutico es trastuzumab.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a cualquiera de las realizaciones descriptas anteriormente para el tratamiento de cáncer de pecho en los cuales el método se refiere a un método para el tratamiento de cáncer de pecho.

El compuesto de la fórmula I, los agentes antihormonales y los agentes quimioterapéuticos pueden ser administrados de modo concurrente o secuencial.

.Los agentes antihormonales y los agentes quimioterapéuticos opcionales son administrados de acuerdo con sus protocolos, cantidades de dosificación, y formas de dosificación que son bien conocidos por aquéllos con conocimientos en la especialidad (por ejemplo, el Physician's Desk Reference o la literatura publicada). Por ejemplo, para el tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, anastrozole, letrozole, exemestane, leuprolide y goselerin, véase el Physician's Desk Reference, 57ª edición, 2003, publicado por Thomas PDR en Montvale, N. J. 07645-1742, la exposición de la cual se incorpora a la presente a título referencial.

En general, en las realizaciones que se refieren a los métodos de tratamiento de cáncer de pecho: (1) el compuesto de la fórmula I puede ser administrado diariamente (es decir, una vez al día, y en una realización dos veces por día); (2) los inhibidores de aromatasa pueden ser administrados de acuerdo con el protocolo conocido para el inhibidor de aromatasa utilizado (por ejemplo, una vez al día); (3) los antiestrógenos pueden ser administrados de acuerdo con el protocolo conocido para el antiestrógeno empleado (por ejemplo, de una vez al día a una vez por mes); (4) el análogo de LHRH puede ser administrado de acuerdo

212

con el protocolo conocido para el antiestrógeno usado (por ejemplo, de una vez al mes a una vez cada tres meses); y (5) el agente quimioterapéutico puede ser administrado de acuerdo con el protocolo conocido para el agente quimioterapéutico usado (por ejemplo, de una vez al día a una vez por semana).

La terapia de radiación, si se administra, es administrada generalmente de acuerdo con protocolos conocidos antes de la administración del compuesto de la fórmula I, agentes antihormonales y agentes quimioterapéuticos opcionales.

El tratamiento de acuerdo con los métodos de tratamiento de cáncer de pecho es continuo (es decir, se sigue un programa de dosificación continuo). El tratamiento se continúa hasta que existe una respuesta completa, o hasta que el médico especialista determine que el paciente no se está beneficiando con el tratamiento (por ejemplo, cuando se presenta un progreso de la enfermedad).

El protocolo de tratamiento continuo para cánceres de pecho puede ser modificado a un programa de tratamiento discontinuo si, a juicio del médico especialista, el paciente se beneficiaría con un programa de tratamiento discontinuo con una o más de las drogas administradas. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula I puede ser administrado utilizando un programa de tratamiento discontinuo mientras que las drogas restantes utilizadas en el tratamiento son administradas como se describe en la presente, Un ejemplo de un protocolo de tratamiento discontinuo para el compuesto de la fórmula I es un ciclo de repetición de tres semanas con el compuesto de la fórmula I seguido de una semana sin el compuesto de la fórmula I.

Después de que se haya logrado una respuesta completa con el tratamiento de cáncer de pecho, puede continuarse una terapia de mantenimiento con el compuesto de la fórmula I utilizando la dosificación descripta en los métodos de esta invención. La terapia de mantenimiento puede incluir también la administración de los agentes antihormonales utilizando la dosificación descripta en los mé-

213

todos de esta invención. La terapia de mantenimiento puede tener lugar solo con los agentes antihormonales. Por ejemplo, después de que se haya logrado una respuesta completa, un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozole, letrozole o exemestane) puede ser continuado por hasta cinco años. O, por ejemplo, un antiestrógeno, por ejemplo, tamoxifen, puede ser utilizado por hasta cinco años después de haber logrado una respuesta completa. O, por ejemplo, un antiestrógeno (por ejemplo, tamoxifen) puede ser utilizado por hasta cinco años después de haber logrado una respuesta completa seguido del uso de un inhibidor de aromatasa (por ejemplo, anastrozole, letrozole o exemestane) por hasta cinco años.

En las realizaciones que se refieren al tratamiento de cáncer de pecho descriptas anteriormente, el compuesto de la fórmula I es administrado de forma continua en una dosis diaria total de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg. Usualmente esta cantidad es administrada en dosis divididas, y en una realización esta cantidad es administrada dos veces por día. En una realización el compuesto de la fórmula I es dosificado dos veces por día en una cantidad de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis. En otra realización el compuesto de la fórmula I es dosificado dos veces por día en una cantidad de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 200 mg por dosis. Ejemplos incluyen al compuesto de la fórmula I que es dosificado dos veces por día a razón de 100 mg por dosis. Ejemplos incluyen también al compuesto de la fórmula I que es dosificado dos veces por día a razón de 200 mg por dosis.

El anastrozole es administrado por vía oral y es dosificado una vez al día en cantidades de desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg por dosis.

El letrozole es administrado por vía oral y es dosificado una vez al día en cantidades de desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por dosis.

El exemestane es administrado por vía oral y es dosificado una vez al día en cantidades de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 25 mg por dosis.

El fadrozole es administrado por vía oral y es dosificado dos veces al día en cantidades de desde aproximadamente 0,5 a aproximadamente 10 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 2,0 mg por dosis.

El formestane es administrado por vía intramuscular y es dosificado una vez cada dos semanas en cantidades de desde aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis.

El tamoxifen es administrado por vía oral y es dosificado una vez al día en cantidades de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis.

El fulvestrant es administrado por vía intramuscular y es dosificado una vez por mes en cantidades de desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis.

El raloxifene es administrado por vía oral y es dosificado una vez al día en cantidades de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 120 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 60 mg por dosis.

El acolbifene es administrado por vía oral y es dosificado una vez al día en cantidades de desde aproximadamente 5 a aproximadamente 20 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis.

El goselerin es administrado por vía subcutánea y es dosificado una vez por mes, o una vez cada tres meses, en cantidades de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 3,6 mg por dosis cuando es administrado una vez por mes, y

en otra realización en una cantidad de aproximadamente 10,8 mg por dosis cuando es administrado una vez cada tres meses.

El leuprolide es administrado por vía subcutánea y es dosificado una vez por mes, o una vez cada tres meses, en cantidades de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 3,75 mg por dosis cuando es administrado una vez por mes, y en otra realización en una cantidad de aproximadamente 11,25 mg por dosis cuando es administrado una vez cada tres meses.

El trastuzumab es administrado por vía endovenosa y es dosificado una vez por semana en cantidades de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 20 mpk por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 2 mpk por dosis. El trastuzumab es administrado inicialmente por lo regular en una dosis de carga que es generalmente el doble de la dosis correspondiente a la dosis semanal. Así, por ejemplo, una dosis de carga de 4 mpk es administrada y luego la dosificación es de 2 mpk por dosis por semana.

El gefitinib es administrado por vía oral y es dosificado una vez al día en cantidades de desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis.

El erlotinib es administrado por vía oral y es dosificado una vez al día en cantidades de desde aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 150 mg por dosis.

El bevacizumab es administrado por vía endovenosa y es dosificado una vez cada dos semanas en cantidades de desde aproximadamente 2,5 a aproximadamente 15 mg por kilogramo de peso corporal por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 10 mg por kilogramo por dosis.

El cetuximab es administrado por vía endovenosa y es dosificado una vez por semana en cantidades de desde aproximadamente 200 a aproximadamente

216

500 mg por metro cuadrado por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 250 mg por metro cuadrado por dosis.

El bortezomib es administrado por vía endovenosa y es dosificado dos veces por semana durante 2 semanas seguido de un período de descanso de 10 días (ciclo de tratamiento de 21 días) durante un máximo de 8 ciclos de tratamiento en cantidades de desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 2,5 mg por metro cuadrado por dosis, y en una realización en una cantidad de aproximadamente 1,3 mg por metro cuadrado por dosis.

De este modo, en una realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, y (2) anastrozole por vía oral, en una cantidad de desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, y (2) anastrozole, en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximada-

mente 300 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, y (2) letrozole por vía oral, en una cantidad de desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I en una cantidad de desde aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, y (2) letrozole por vía oral, en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, y (2) exemestane por vía oral, en una cantidad de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I en una cantidad de desde aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, y (2) exemestane, en una cantidad de aproximadamente 25 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento

comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, y (2) fulvestrant por vía intramuscular, en una cantidad de desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, y (2) fulvestrant por vía intramuscular, en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, y (2) tamoxifen por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, y (2) tamoxifen por vía oral en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

En otra realización de la invención el cáncer de pecho es tratado en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración del compuesto de la fórmula I, uno de los inhibidores de aromatasa (por ejemplo, anastrozole, letrozole, o exemestane, y en una realización anostrozole), y una de los antiestrógenos (por ejemplo, fulvestrant o tamoxifen), en el cual el compuesto de la fórmula I, el inhibidor de aromatasa y el antiestrógeno son administrados en las dosificaciones descriptas anteriormente.

De tal modo, por ejemplo, en otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, (2) anastrozole por vía oral, en una cantidad de desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día, y (3) fulvestrant por vía intramuscular, en una cantidad de desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, (2) anastrozole por vía oral en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día, y (3) fulvestrant por vía intramuscular, en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, (2) letrozole por vía oral, en una cantidad de desde aproximadamente 1,0 mg a aproximadamente 10 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día, y (3) fulvestrant en una cantidad de desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, (2) letrozole por vía oral en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día, y (3) fulvestrant por vía intramuscular, en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al mes. En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, (2) exemestane por vía oral, en una cantidad de desde aproximadamente 10 mg a aproximadamente 50 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día, y (3) fulvestrant por vía intramuscular, en una cantidad de desde aproximadamente 100 a aproximadamente 1000 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, (2) exemestane por vía oral en una cantidad de aproximadamente 25 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día, y (3) fulvestrant por vía intramuscular, en una cantidad de aproximadamente 250 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, (2) anastrozole por vía oral, en una cantidad de desde aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 10 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día, y (3) tamoxifen por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, (2) anastrozole por vía oral en una cantidad de aproximadamente 1,0 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día, y (3) tamoxifen por vía oral en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al mes.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, (2) letrozole por vía oral, en una cantidad de desde aproximadamente 1,0 a aproximadamente 10 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día, y (3) tamoxifen por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, (2) letrozole por vía oral en una cantidad de aproximadamente 2,5 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día, y (3) tamoxifen por vía oral en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 50 mg a aproximadamente 300 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, (2) exemestane por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 50 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día, y (3) tamoxifen por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

En otra realización de esta invención el cáncer de pecho es tratado (o prevenido) en un paciente que requiera de tal tratamiento en el cual dicho tratamiento comprende la administración a dicho paciente de: (1) el compuesto de la fórmula I por vía oral en una cantidad de desde aproximadamente 100 a 200 mg por dosis, siendo cada dosis administrada dos veces al día, (2) exemestane por vía oral en una cantidad de aproximadamente 25 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día, y (3) tamoxifen por vía oral en una cantidad de aproximadamente 20 mg por dosis, siendo cada dosis administrada una vez al día.

Aquéllos con experiencia en la especialidad apreciarán que cuando se utilicen otras combinaciones de agentes antihormonales, el agente antihormonal individual es empleado en las cantidades especificadas anteriormente para ese agente antihormonal en particular.

Otras realizaciones del tratamiento de cáncer de pecho se refiere a los métodos para el tratamiento del cáncer de pecho descriptos anteriormente en los cuales el compuesto de la fórmula I es dosificado dos veces por día en una cantidad de aproximadamente 100 mg por dosis.

Otras realizaciones del tratamiento de cáncer de pecho se refiere a los métodos para el tratamiento del cáncer de pecho descriptos anteriormente en los cuales el compuesto de la fórmula I es dosificado dos veces por día en una cantidad de aproximadamente 200 mg por dosis.

Otras realizaciones del tratamiento de cáncer de pecho se refieren a los métodos para el tratamiento de cáncer de pecho descriptos anteriormente en los cuales se administra un agente quimioterapéutico además del compuesto de la fórmula I y un agente (agentes) antihormonal(es). En estas realizaciones las gamas de dosis del compuesto de la fórmula I y de los agentes antihormonales son como se ha descripto anteriormente en las terapias de combinación, o aquéllas descriptas anteriormente para el compuesto de la fórmula I y los agentes antihor-

monales en particular, y las dosis de los agentes quimioterapéuticos son aquéllas descriptas anteriormente para el agente quimioterapéutico individual. Las dosis para los agentes quimioterapéuticos son bien conocidos en la especialidad.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden al compuesto de la fórmula I y al menos un agente antihormonal y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden al compuesto de la fórmula I, al menos un agente antihormonal, al menos un agente quimioterapéutico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Otras realizaciones de esta invención se refieren a composiciones farmacéuticas que comprenden al compuesto de la fórmula I, al menos un agente quimioterapéutico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Aquéllos con experiencia en la especialidad reconocerán que las dosis reales y protocolos para administración empleados en los métodos de esta invención puede ser variados de acuerdo con el criterio del médico especialista. Una determinación para variar las dosis y protocolos para administración pueden ser realizados después de que los médicos especialistas tomen en cuenta factores tales como la edad del paciente, la condición y tamaño, así como también la severidad del cáncer que se esté tratando y la respuesta del paciente al tratamiento.

La elección particular de agentes antihormonales, agentes quimioterapéuticos opcionales y radiación opcional dependerá del diagnóstico de los médicos actuantes y de su evaluación de la condición del paciente y del protocolo de tratamiento apropiado.

La determinación del orden de administración, y del número de repeticiones de administración de los agentes antihormonales, agentes quimioterapéuticos opcionales y radiación opcional durante un protocolo de tratamiento, podrá ser ade-

cuadamente resuelta por el médico especialista en función de sus conocimientos, después de la evaluación del cáncer de pecho a ser tratado y la condición del paciente.

De este modo, de acuerdo con la experiencia y conocimiento, el médico actuante puede modificar cada protocolo para la administración de agentes antihormonales, agentes quimioterapéuticos y radiación opcional de acuerdo con las necesidades del paciente individual, a medida que el tratamiento avanza. Todas estas modificaciones se encuentran comprendidas dentro de los alcances de la presente invención.

El médico actuante, al evaluar si el tratamiento es efectivo a la dosis administrada, tomará en consideración el bienestar general del paciente así como signos más definidos tales como el alivio de los síntomas relacionados con el cáncer (por ejemplo, dolor), inhibición del crecimiento tumoral, contracción real del tumor, o inhibición de metástasis. El tamaño del tumor puede ser medido mediante métodos standard tales como estudios radiológicos, por ejemplo, escaneo CAT o MRI, y se pueden utilizar mediciones sucesivas para evaluar si el crecimiento del tumor ha sido retardado o incluso revertido o no. El alivio de síntomas relacionados con la enfermedad tales como dolor, y mejoramiento en la condición general puede ser también utilizados para ayudar a evaluar la efectividad del tratamiento.

Agentes quimioterapéuticos

Clases de compuestos que pueden ser utilizados como agentes quimioterapéuticos (agentes antineoplásicos / agentes que afectan microtúbulos) incluyen, pero sin limitarse a: agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales y sus derivados, hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos), y productos sintéticos. Ejemplos de compuestos dentro de estas clases se exponen a continuación.

Agentes alquilantes (incluyendo mostazas de nitrógeno, derivados de etilenimina, sulfonatos de alquilo, nitrosoureas y triazenos): mostaza de uracilo, clormetine, ciclofosfamida (cytoxan®), ifosfamida, melfalan, clorambucil, pipobroman, trietilen-melamina, trietilentiofosforamina, busulfan, carmustine, lomustine, estreptozocin, dacarbazine, y temozolomide.

Antimetabolitos (incluyendo antagonistas de ácido fólico, análogos de pirimidina, análogos de purina e inhibidores de desaminasa de adenosina): metotrexato, 5-fluorouracilo, floxuridine, cytarabine, 6-mercaptopurina, 6-tioguanina, fosfato de fludarabine, pentostatine, y gemcitabine.

Productos naturales y sus derivados (incluyendo alcaloides de vinca, antibióticos antitumorales, enzimas, linfoquinas y epipodofilotoxinas): vinblastine, vincristine, vindesine, bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina, epirubicina, idarubicina, paclitaxel (el paclitaxel es obtenible comercialmente cómo taxol® y es descripto de forma más detallada más adelante en la subsección titulada "agentes que afectan microtúbulos"), derivados de paclitaxel (por ejemplo, taxotere), mitramicina, desoxico-formicina, mitomicina.C, L-asparaginasa, interferones (especialmente IFN-a), etoposide, y teniposide.

Hormonas y esteroides (incluyendo análogos sintéticos): 17α-etinilestradiol, dietilestilbestrol, testosterona, prednisona, fluoximesterona, dromostanolona, propionato, testolactona, acetato de megestrol, tamoxifen, metilprednisolona, metiltestosterona, prednisolona, triamcinolona, clorotrianisene, hidroxiprogesterona, aminoglutetimida, estramustine, acetato de medroxiprogesterona, leuprolide, flutamide, toremifene, zolladex.

Productos sintéticos (incluyendo complejos inorgánicos tales como complejos de coordinación de platino): cisplatino, carboplatino, hidroxiurea, amsacrine, procarbazine, mitotane, mitoxantrone, levamisole, y hexametilmelamina.

Otros agentes quimioterapéuticos incluyen navelbene, CPT-11, anastrazole, letraxole, capecitabine, reloxafine, y droloxafine.

En una realización los agentes antineoplásicos se seleccionan de ciclofosfamida, 5-fluorouracilo, temozolomide, vincristine, cisplatino, carboplatino, y gemcitabine. En otra realización, el agente antineoplásico se selecciona de gemcitabine, cisplatino y carboplatino.

Métodos para la administración segura y efectiva de la mayoría de estos agentes quimioterapéuticos son conocidos por aquéllos con conocimientos en la especialidad. Además, su administración es descripta en la literatura standard. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describe en el "Physician's Desk Reference" (PDR), por ejemplo, edición 1996 (Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, Estados Unidos de Norteamérica); Physician's Desk Reference, 56ª edición, 2002 (publicada por Medical Economics Company, Montvale, NJ 07645-1742, Estados Unidos de Norteamérica); y el Physician's Desk Reference, 57ª edición, 2003 (publicada por Thompson PDR, Montvale, NJ 07645-1742); las exposiciones de los cuales se incorporan a la presente a título referencial.

Agentes que afectan microtúbulos

Tal como se lo emplea aquí, un agente que afecta microtúbulos (por ejemplo, paclitaxel, un derivado de paclitaxel o un compuesto similar a paclitaxel) es un compuesto que interfiere con la mitosis celular, es decir, tiene un efecto antimitótico, afectando la formación y / o acción de microtúbulos. Tales agentes pueden ser, por ejemplo, agentes que estabilizan microtúbulos o agentes que interrumpen la formación de microtúbulos.

Agentes que afectan microtúbulos útiles en la invención son bien conocidos para aquéllos con pericia en la especialidad e incluyen, pero sin limitarse a: alocolquicina (NSC 406042), halicondrin B (NSC 609395), colquicina (NSC 757), de-

rivados de colquicina (por ejemplo, NSC 33410), dolastatin 10 (NSC 376128), maytansine (NSC 153858), rizoxin (NSC 332598), paclitaxel (taxol®, NSC 125973), derivados de paclitaxel (por ejemplo, taxotere, NSC 608832), tiocolquicina (NSC 361792), tritil cisteína (NSC 83265), sulfato de vinblastine (NSC 49842), sulfato de vincristine (NSC 67574), epotilone A, epotilone, y discodermolide (véase Service, (1996), Science, 274: 2009), estramustine, nocodazole, MAP4, y similares. Ejemplos de tales agentes se describen también en la literatura científica y de patentes, véase, por ejemplo, Bullinski, (1997) J. Cell. Sci., 110: 3055-3064; Panda, (1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 94: 10560-10564; Muhiradt, (1997) Cancer Res., 57: 3344-3346; Nicolaou, (1997) Nature, 387: 268-272; Vasquez, (1997) Mol. Biol. Cell, 8: 973-985; Panda, (1996) J. Biol. Chem., 271: 29807-29812.

En una realización los agentes son compuestos con actividad similar a paclitaxel. Estos incluyen, pero sin limitarse a paclitaxel y derivados de paclitaxel (compuestos similares a paclitaxel) y análogos. El paclitaxel y sus derivados (por ejemplo, taxol y taxotere) son obtenibles en el comercio. Además, son bien conocidos por aquéllos con conocimientos en la especialidad métodos para fabricar paclitaxel y derivados de paclitaxel y análogos (véase, por ejemplo, las patentes estadounidenses Nos.: 5,569,729; 5,565,478; 5,530,020; 5,527,924; 5,508,447; 5,489,589; 5,488,116; 5,484,809; 5,478,854; 5,478,736; 5,475,120; 5,468,769; 5,461,169; 5,440,057; 5,422,364; 5,411,984; 5,405,972; y 5,296,506).

Más específicamente, el término "paclitaxel" tal como se lo utiliza aquí se refiere a la droga obtenible comercialmente como taxol® (número NSC: 125973). el taxol® inhibe la replicación celular eucariótica aumentando la polimerización de porciones de tubulina dando lugar a haces de microtúbulos que son incapaces de reorganizarse para formar estructuras apropiadas para mitosis. De las muchas drogas quimioterapéuticas disponibles, el paclitaxel a generado interés debido a

su eficacia en ensayos clínicos contra tumores refractarios a las drogas, incluyendo tumores de glándula ováricos y mamarios (Hawkins, (1992) Oncology, 6: 17-23; Horwitz, (1992), Trends Pharmacol. Sci., 13: 134-146; Rowinsky, (1990), J. Natl. Canc. Inst., 82: 1247-1259).

Agentes adicionales que afectan microtúbulos pueden ser evaluados utilizando uno de los muchos ensayos conocidos en la especialidad, por ejemplo, un ensayo semiautomatizado que mide la actividad de polimerización de tubulina de análogos de paclitaxel en combinación con un ensayo celular para medir el potencial de estos compuestos para bloquear células en mitosis (véase Lopes, (1997) Cancer Chemother. Pharmacol., 41: 37-47).

Generalmente, la actividad de un compuesto de ensayo se determina poniendo en contacto una célula con dicho compuesto y determinando si el ciclo celular es interrumpido o no, en particular, a través de la inhibición de un episodio mitótico. Tal inhibición puede ser mediada por interrupción del aparato mitótico, por ejemplo, interrupción de la formación normal de husillos. Las células en las cuales se interrumpe la mitosis pueden ser caracterizadas por morfología alterada (por ejemplo, compactación de microtúbulos, número de cromosomas incrementado, etc.).

Los compuestos con actividad posible de polimerización de tubulina pueden ser investigados *in vitro*. Por ejemplo, los compuestos son investigados respecto de células WR21 cultivadas (derivadas de ratones wap-ras de línea 69-2) para determinar inhibición de proliferación y / o para determinar morfología celular alterada, en particular para la determinación de compactación de microtúbulos. La investigación *in vivo* de compuestos de ensayo positivo puede entonces llevarse a cabo utilizando ratones "nude" que portan las células tumorales WR21. Protocolos detallados para este método de investigación son descriptos por Porter, (1995), Lab. Anim. Sci., 45 (2): 145-150.

231

Otros métodos de investigación de compuestos para determinar la actividad deseada son bien conocidos por aquéllos con conocimientos en la especialidad. Tales ensayos implican típicamente pruebas para determinar la actividad para el ensamblado y el desensamblado de microtúbulos. Los ensayos para determinar el ensamblado de microtúbulos son descriptos, por ejemplo, por Gaskin y otro(s), (1974) J. Molec. Biol., 89: 737-758. La patente estadounidense № 5,569,720 provee también ensayos *in vitro* e *in vivo* para compuestos con actividad similar a paclitaxel.

Métodos para la administración segura y efectiva de los agentes que afectan microtúbulos anteriormente mencionados son conocidos por aquéllos con conocimientos en la especialidad. Además, su administración es descripta en la literatura standard. Por ejemplo, la administración de muchos de los agentes quimioterapéuticos se describen en el "Physician's Desk Reference" (citado anteriormente).

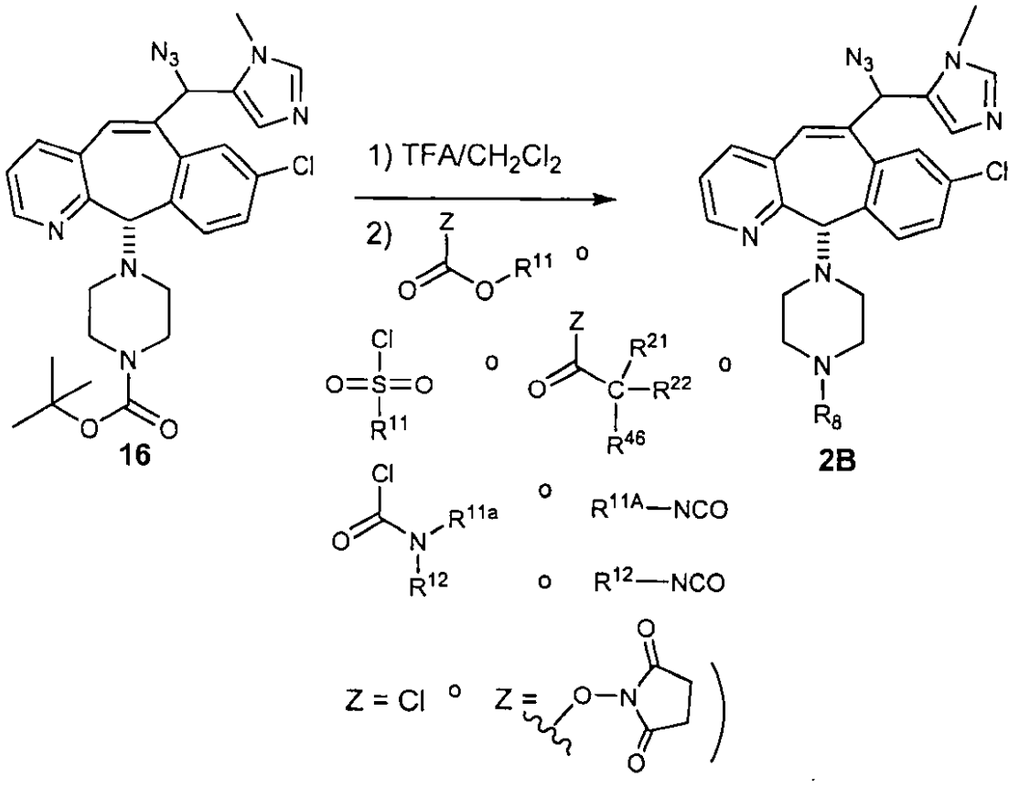
Los compuestos de esta invención pueden ser utilizados de acuerdo con los métodos descriptos en la solicitud de patente estadounidense № de acta 10/303259 presentada el 25 de noviembre de 2002, y la WO 03/047697 publicada el 12 de junio de 2003, las exposiciones de cada una de las cuales se incorpora a la presente a título referencial.

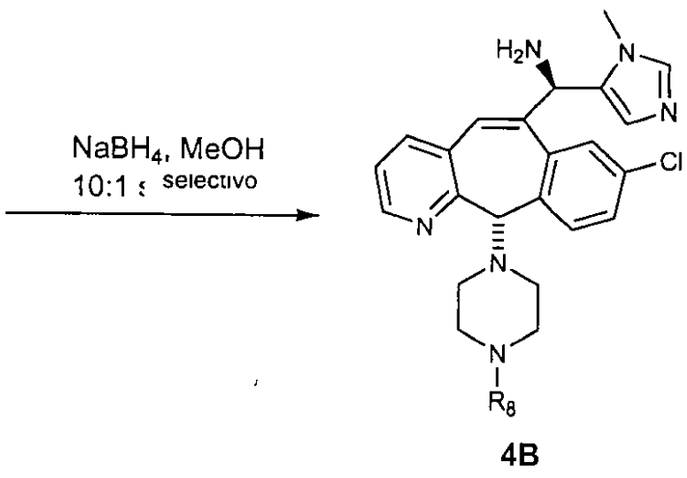
Compuestos de esta invención se ejemplifican en los siguientes ejemplos, que no deberán ser interpretados como limitando los alcances de la memoria descriptiva. Vías mecánicas alternativas y estructuras análogas que se encuentran dentro de los alcances de la invención pueden ser obvias para aquéllos con conocimientos en la especialidad.

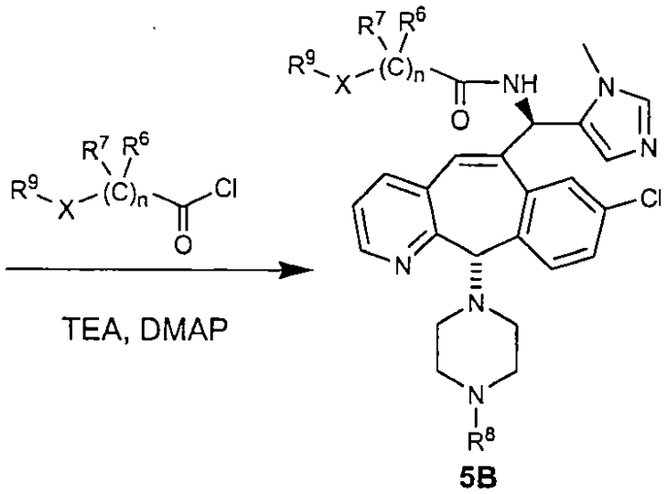
Los compuestos de la invención pueden ser preparados siguiendo los esquemas de reacción siguientes, y utilizando procedimientos conocidos en la especialidad, por ejemplo, véase WO 02/18368 publicada el 7 de marzo de 2002 y la

U.S. 4,874,442, las exposiciones de cada una de las cuales se incorpora a la presente a título de referencia.

Esquema 1A

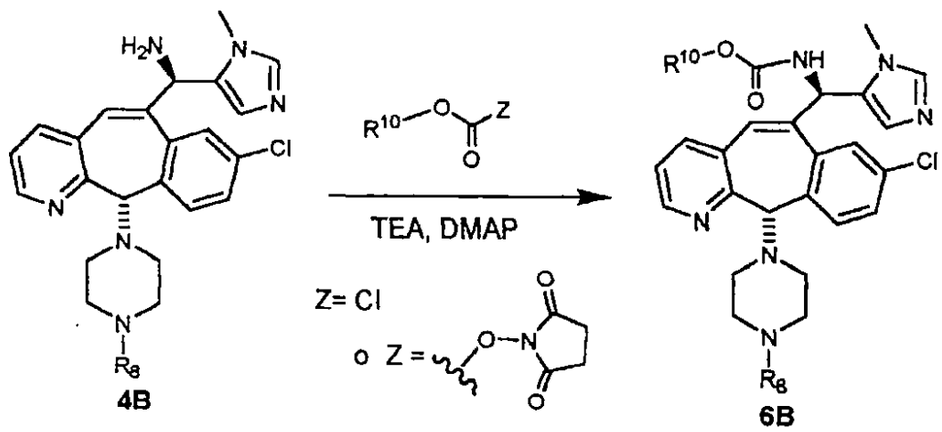






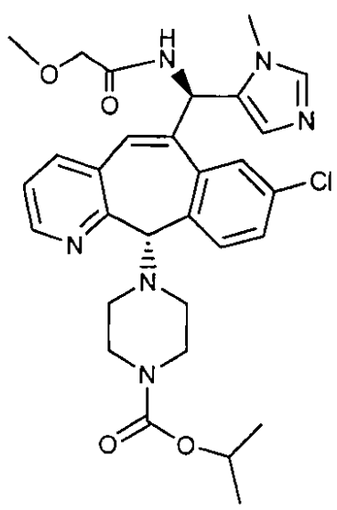
5B

Esquema 2A

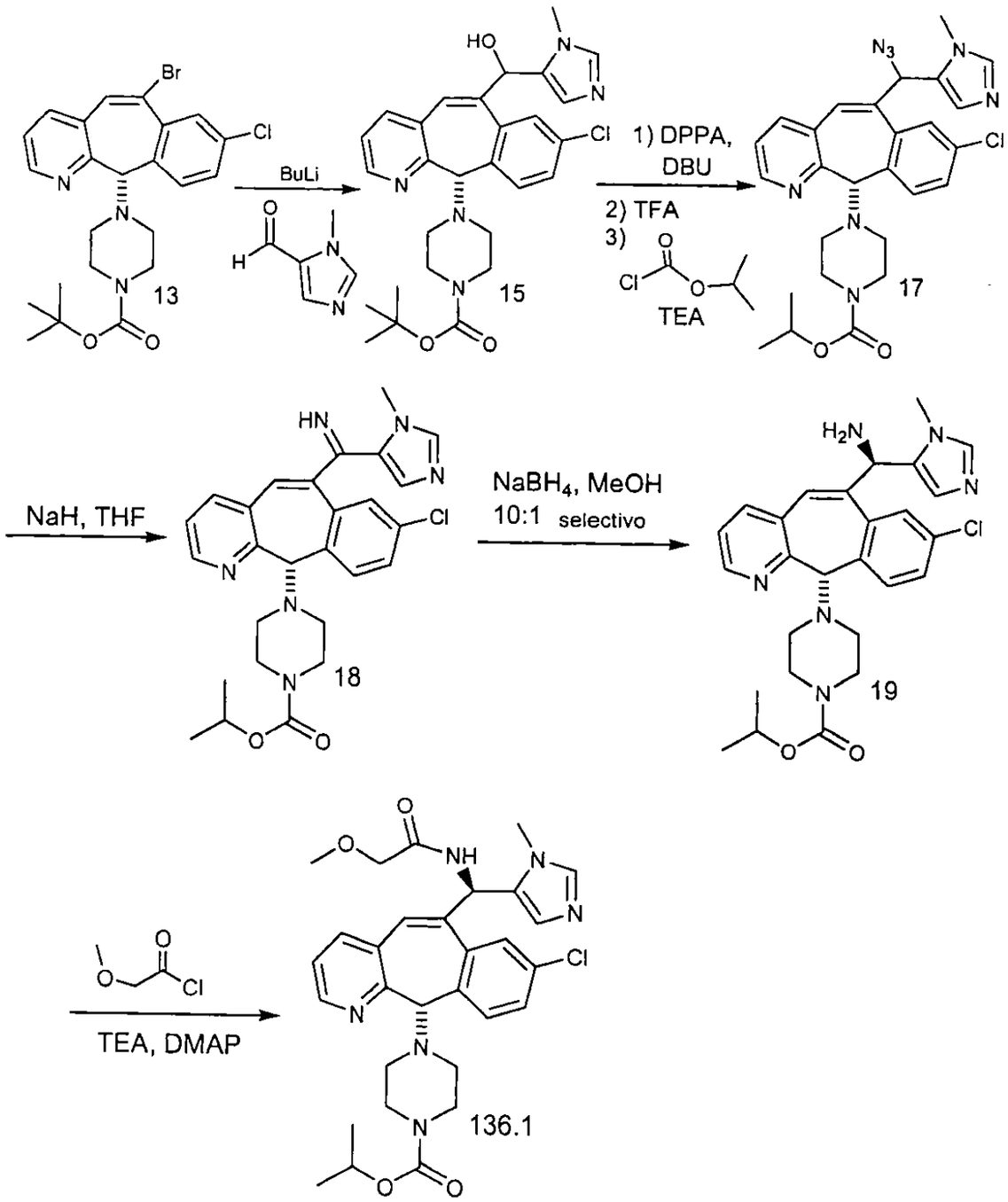


4B **6B**

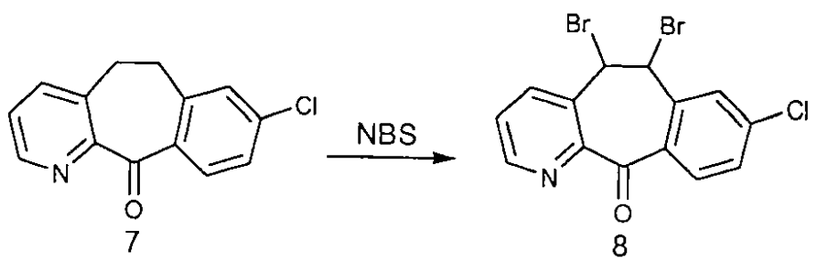
Ejemplo 1



Esquema 1

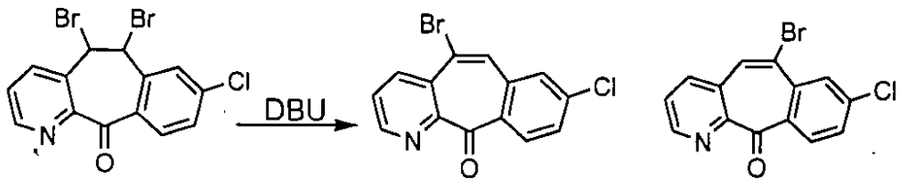


Etapa A



El ceto-compuesto tricíclico (dado a conocer en la patente US № 5,151,423) (30,0 g; 123,2 mmoles) se combinó con NBS (48,2 g; 271,0 mmoles) y peróxido de benzoílo (0,42 g) en CCl_4 (210 ml). La reacción se calentó a 80° C durante 10 horas. La mezcla se enfrió y se dejó reposar durante 8 horas. El precipitado resultante se filtró. Se agregó MeOH (200 ml) y se agitó la mezcla en el transcurso de 2 días. El sólido se filtró y se secó al vacío hasta un peso constante para obtener el compuesto 8.

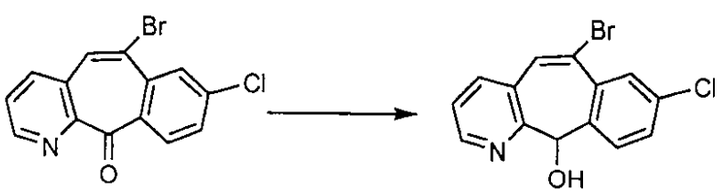
Etapa B



8 9 10

El compuesto de dibromo (8) de la Etapa A (35,72 g; 88,97 mmoles) anterior se disolvió en CH_2Cl_2 (1,5 L) y se enfrió a 0° C. Se agregó, gota a gota, DBU (15,96 ml) y la suspensión se agitó durante 3 horas. La mezcla de reacción se concentró, se redisolvió en CH_2Cl_2 (1,5 L) y se filtró a través de un lecho de gel de sílice y se lavó con 5 % de EtOAc/CH_2Cl_2 (4 L). Los líquidos de lavado combinados se concentraron y purificaron mediante cromatografía flash de columna con gel de sílice para dar los compuestos mono-bromo-substituidos 5 (compuesto 9) y 6 (compuesto 10) puros eluyendo con 10-30 % de EtOAc / hex., luego con 3% de EtOAc / CH_2Cl_2.

Etapa C

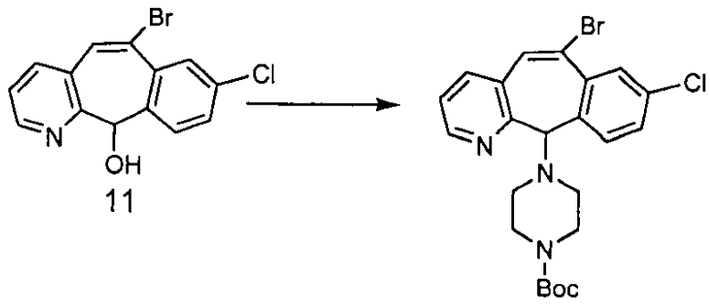


10 11

236

A una solución bajo agitación del compuesto de mono-bromo (10) de la etapa B (10,0 g; 35,07 mmoles) en MeOH (200 ml) bajo nitrógeno a 0° C se le adicionó $NaBH_4$ (1,94 g; 51,2 mmoles). La solución resultante se agitó a 0° C durante 1,5 horas, luego se evaporó, a lo que le siguió extracción con CH_2Cl_2-H_2O. La capa orgánica combinada se secó sobre $MgSO_4$, se filtró, y se evaporó hasta sequedad para dar un sólido blanco (11) (10,3 g; 100 %, M = 287).

Etapa D

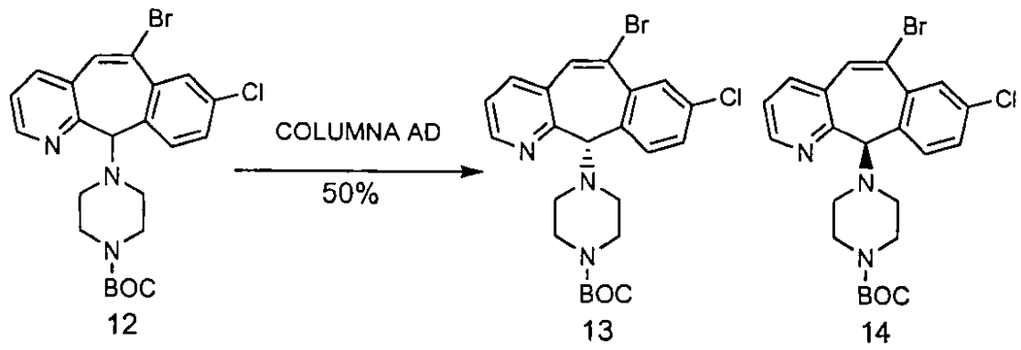


11 12

A una solución bajo agitación del alcohol (11) de la etapa C (10,0 g; 34,8 mmoles) en CH_2Cl_2.(200 ml) a 0° C se le agregó 2,6-lutidina (14,9 g; 139,3 mmoles) y cloruro de tionilo (8,28 g; 69,66 mmoles). La solución resultante se calentó a la temperatura ambiente y se agitó durante toda la noche. La solución se vertió entonces sobre solución de NaOH 0,5 N, a lo que le siguió extracción con CH_2Cl_2. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se filtró, y se concentró hasta sequedad para dar un aceite marrón crudo (15,5 g). A una solución de este aceite crudo (15,5 g) en acetonitrilo (200 ml) se le agregó 2,6-bis(dimetil)-1-metil piperidina (10,81 g; 69,66 mmoles) y N-Boc piperidina (6,49 g; 34,83 mmoles). La mezcla resultante se calentó a 65° C durante toda la noche. La mezcla se evaporó hasta sequedad, a lo que le siguió extracción con CH_2Cl_2./ solución saturada de $NaHCO_3$. La capa orgánica combinada se secó sobre Na_2SO_4, se concentró y se purificó mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice, eluyendo con 5 %

de EtOAc/95 % de hexano para dar el compuesto de N-Boc protegido (12) (5,68 g; 36 % de rendimiento, MH^+ = 455).

Etapa E

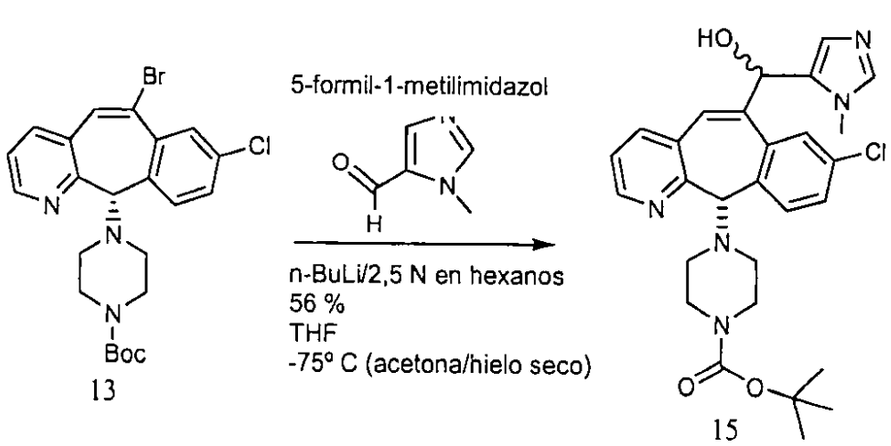


Las separaciones de los enantiómeros 13 y 14 se llevaron a cabo mediante HPLC quiral utilizando una columna Chiralpak AD y eluyendo con IPA (20 %) hexanos (80 %) + 0,2 % de DEA.

Isómero 13: tiempo de retención = 7,65 min; MH^+ = 492,

Isómero 14: tiempo de retención = 12,16 min; MH^+ = 492, punto de fusión 95-100° C.

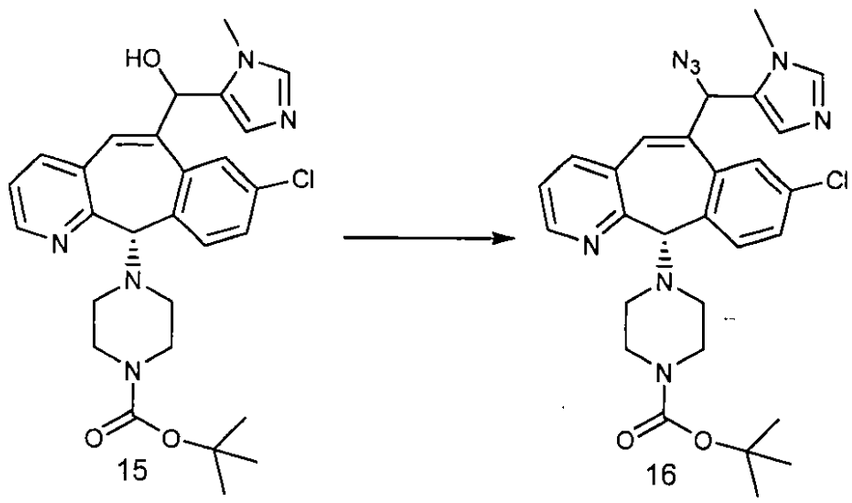
Etapa F



238

Se disolvió 13 (0,9 g; 1,83 mmoles) en THF seco (15 ml) y se enfrió a -75° C (baño de hielo seco/acetona). Se agregó N-BuLi (2,5 N en hexanos; 1,5 ml; 3,74 mmoles) gota a gota a -75° C y se agitó durante ~ 20 minutos. Se añadió rápidamente 5-formil-1-metil imidazol (0,3 g; 2,75 mmoles) en 2 ml de THF y se agitó a -75° C durante 3 horas. Se procesó mediante la adición de 10 ml de H_2O y se extrajo con acetato de etilo y se lavó con salmuera, se secó sobre $MgSO_4$, se filtró y se evaporó para dar producto crudo. El producto crudo se purificó mediante cromatografía flash (columna de gel de sílice) utilizando CH_2Cl_2./ 5 % de CH_3OH (15% de NH_4OH) para dar 0,54 g de compuesto 15, 56 % de rendimiento.

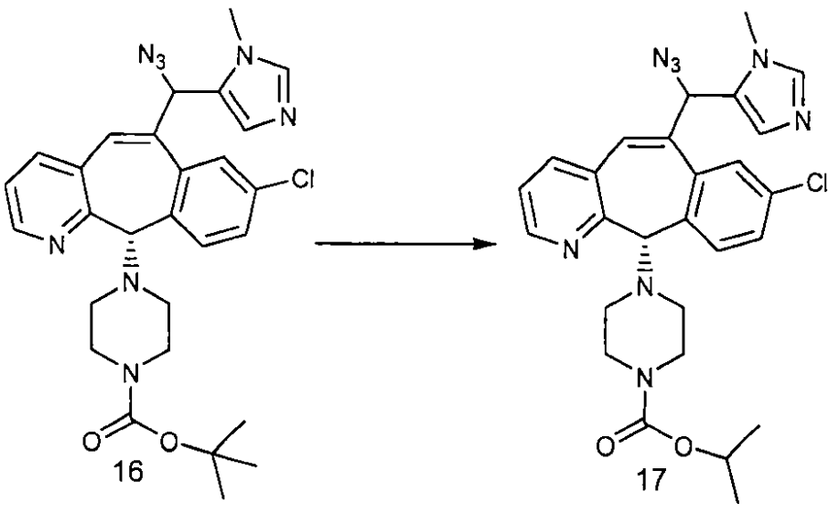
Etapa G



A una solución de tolueno (100 ml) de (15) (6,2 g; 11,9 mmoles) a temperatura ambiente se le adicionó DPPA (8,5 g; 30,9 mmoles), a lo que le siguió adición de DBU (6,5 ml; 43,5 mmoles). La mezcla se agitó durante 4 horas y luego se diluyó con acetato de etilo (300 ml), se lavó dos veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó y se evaporó el solvente. El residuo se purificó mediante columna de gradiente (1% a 10 % de MeOH en CH_2Cl_2) para dar el producto (16) (5,6 g; MH^+ = 547,1).

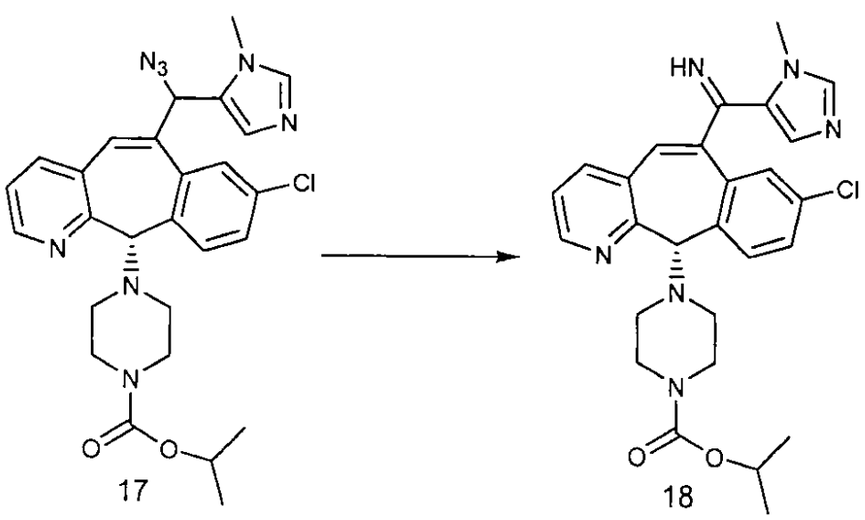
239

Etapa H



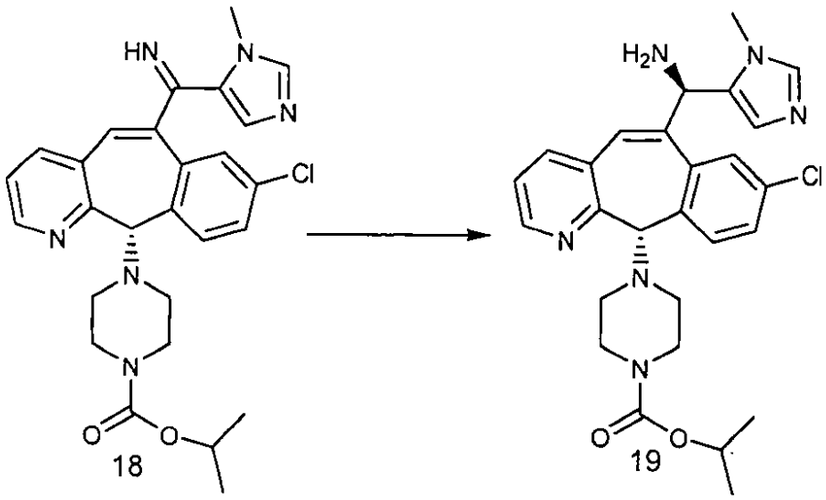
A una solución de 16 (13,26 g; 24,7 mmoles) en 88 ml de diclorometano se le agregaron 24 ml de ácido trifluoracético. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se evaporó hasta sequedad, a lo que le siguió evaporación a partir de tolueno. El producto crudo se disolvió en 19 ml de piridina y 137 ml de diclorometano. Se adicionó cloroformiato de isopropilo (29 ml de una solución 1 N en diclorometano) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en salmuera, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y evaporó para obtener 14,66 g de compuesto 17 (MH^+ = 533).

Etapa I



A una solución de 17 (24,7 mmoles) en 230 ml de tetrahidrofurano se le agregó hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %; 1,5 g; 39,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60° C durante 2 horas. Después de 2 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en salmuera. La salmuera se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó para obtener 13,84 g de compuesto crudo 18 (MH^+ = 505).

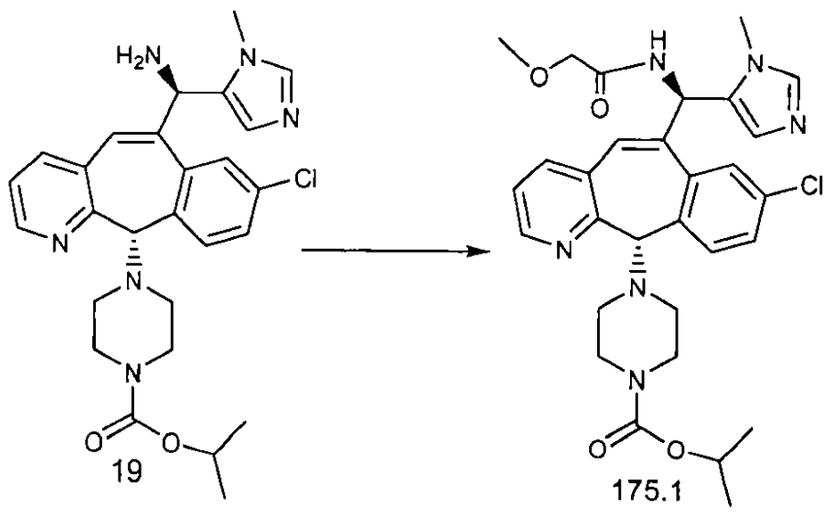
Etapa J



A una solución bajo agitación refrigerada con un baño de hielo de 18 (13,84 g; ~ 24,7 mmoles) en 250 ml de metanol a 0° C se le agregó borohidruro de sodio (4,13 g; 100 mmoles) en el transcurso de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió lentamente en HCl agitado frío (330 ml). La mezcla se vertió en 385 ml de hidróxido de sodio 1 N y la mezcla acuosa se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó para dar 11,94 g de compuesto 19 (MH^+ = 507).

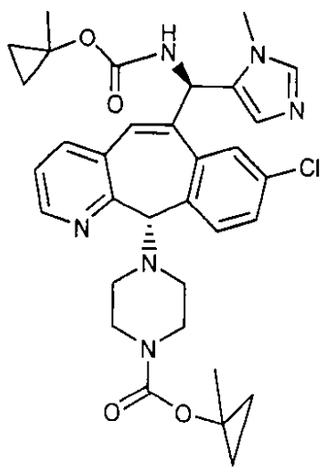
241

Etapa K

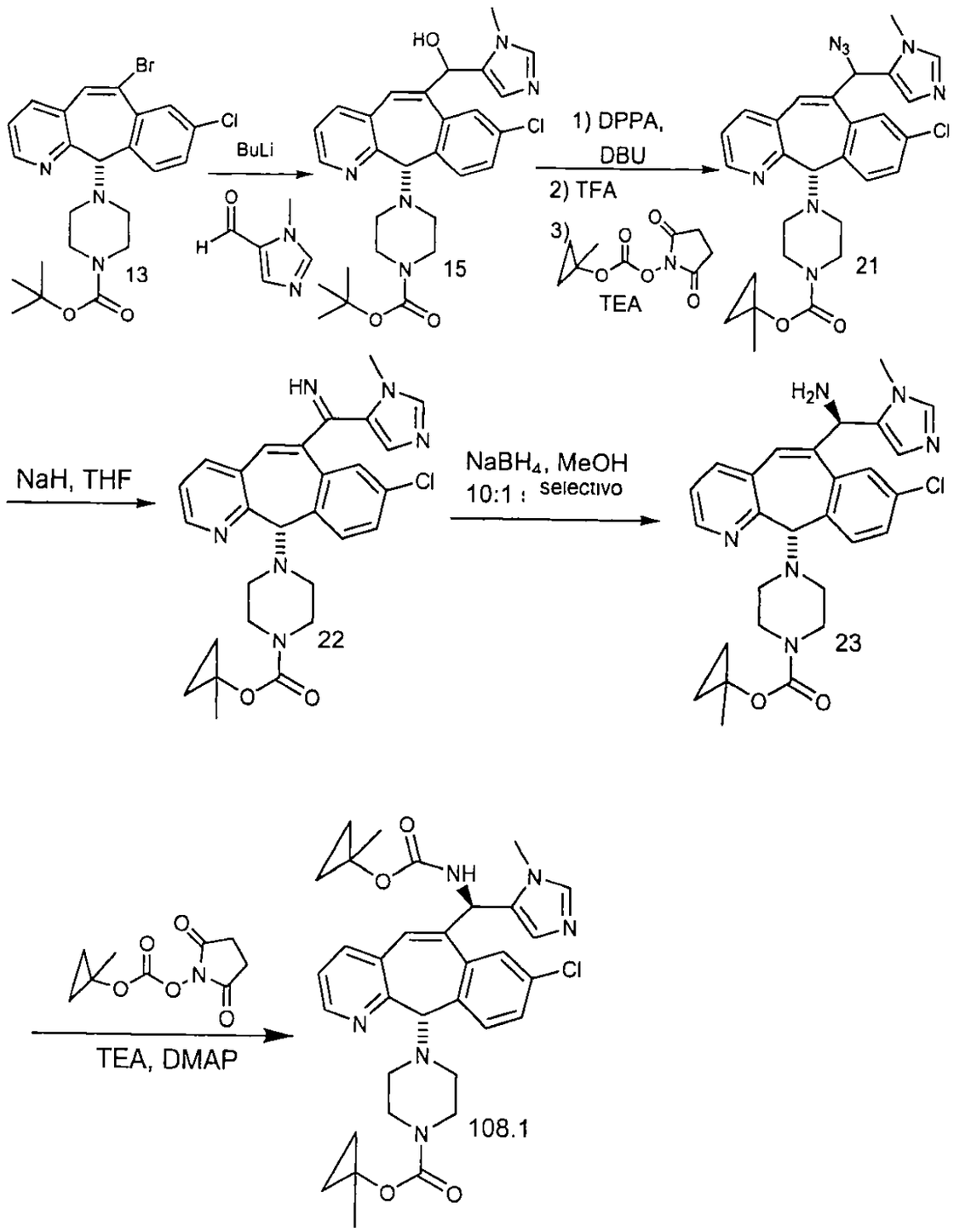


A una solución refrigerada con baño de hielo de 19 (~ 24,7 mmoles) en 217 ml de diclorometano se le agregó trietilamina (10,3 ml; 74 mmoles). Se adicionó cloruro de metoxiacetilo (2,7 ml; 29 mmoles) gota a gota y se agitó. Después de 2 horas la mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. El producto crudo se cromatografió en una columna de gel de sílice utilizando 20 % de hexano /acetona con 0,2 % de hidróxido de amonio para obtener 7,9 g de compuesto que se purificó ulteriormente sobre gel de sílice utilizando 2 % de metanol / diclorometano para obtener 7 g de 20 (MH^+ = 579).

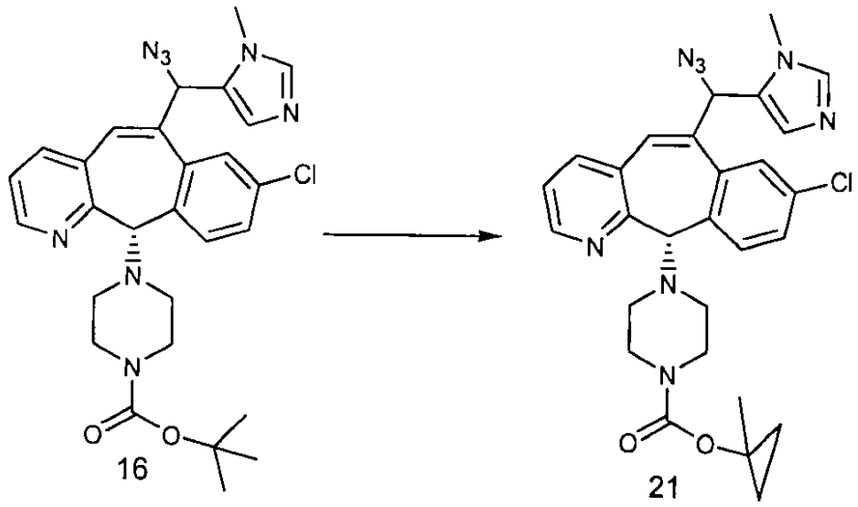
Ejemplo 2



Esquema 2

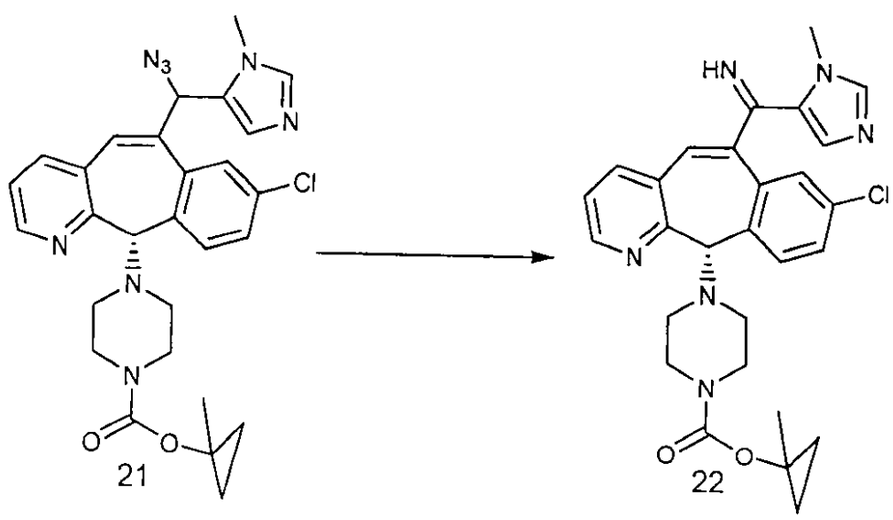

Br
Cl
BuLi
HO
13
15
1) DPPA,
DBU
2) TFA
3)
TEA
N3
21
NaH, THF
HN
22
NaBH4, MeOH
10:1 : selectivo
H2N
23
TEA, DMAP
NH
108.1

Etapa A



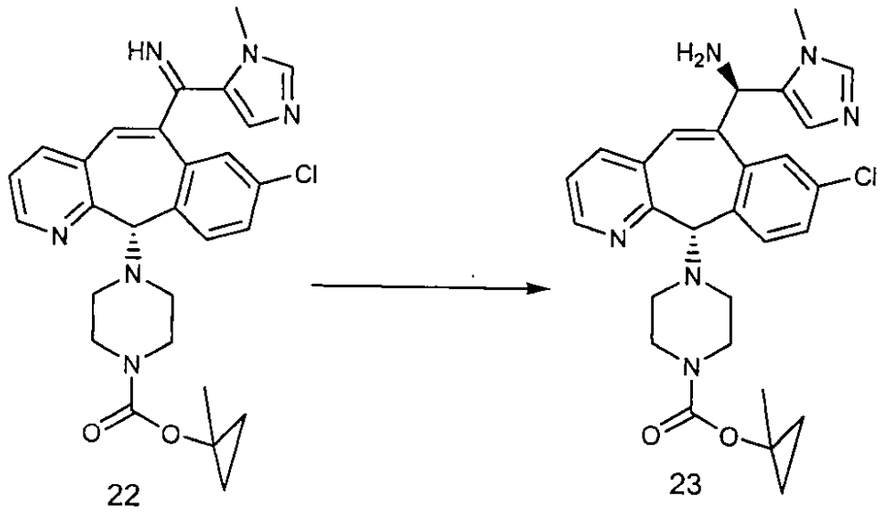
A una solución de 16 (ejemplo 1, etapa G) (7,98 g; 14,6 mmoles) en 150 ml de diclorometano se le adicionaron 15 ml de ácido trifluoracético. La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas, se evaporó hasta sequedad a lo que le siguió evaporación a partir de tolueno. El producto crudo se disolvió en 100 ml de diclorometano y se añadió trietilamina (20,35 ml; 146 mmoles). Se adicionó éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico éster 1-metil-ciclopropílico de ácido carbónico (3,89 g; 18,25 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió en salmuera, se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para obtener un sólido. El producto crudo se cromatografió sobre gel de sílice utilizando 2-5 % de metanol / diclorometano como eluyente para obtener 7,44 g de compuesto 21 (MH^+ = 545).

Etapa B



A una solución de 21 (7,24 g; 13,3 mmoles) en 150 ml de tetrahidrofurano se le adicionó hidruro de sodio (dispersión en aceite al 60 %; 1,5 g; 39,9 mmoles). La mezcla de reacción se agitó a 60° C durante 2 horas. Después de 3-4 horas la mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se vertió lentamente en salmuera. La salmuera se extrajo tres veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó para obtener 7,54 g del compuesto 22 crudo.

Etapa C

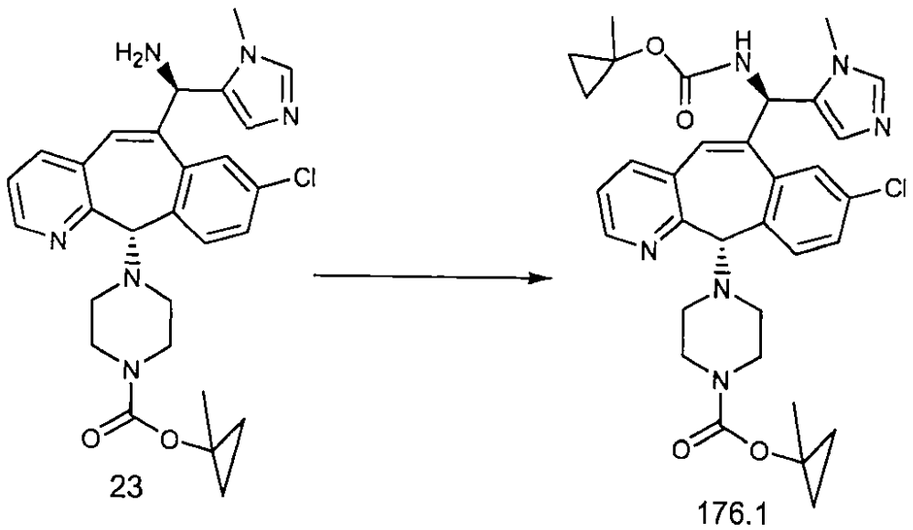


22 23

A una solución bajo agitación refrigerada con un baño de hielo de 22 (7,34 g; 12,94 mmoles) en 150 ml de metanol a 0° C se le agregó borohidruro de sodio (1,47 g; 38,82 mmoles) en el transcurso de 15 minutos. La mezcla de reacción se agitó durante 1 hora. La mezcla de reacción se vertió lentamente en HCl 1 N agitado frío (150 ml). La mezcla de vertió en 175 ml de hidróxido de sodio 1 N y la mezcla acuosa se extrajo cuatro veces con acetato de etilo, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró, y se evaporó para dar 7,15 g de compuesto 23 que se utilizó en la siguiente etapa.

215

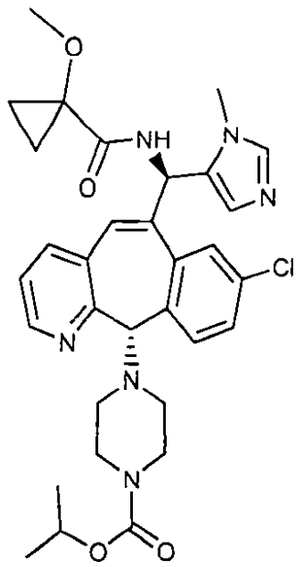
Etapa D



A una solución de 23 refrigerada con hielo (7,15 g; 12,94 mmoles) en 100 ml de diclorometano se le agregó trietilamina (5,41 ml; 38,82 mmoles) y 4-dimetilaminopiridina (0,1 g; 0,82 mmol). Se adicionó éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico éster 1-metil-ciclopropílico de ácido carbónico (4,138 g; 19,41 mmoles) y la mezcla de reacción se agitó en reflujo. Después de 18 horas la mezcla de reacción se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, y se filtró. El producto crudo se cromatografió en una columna de gel de sílice empleando 0,5 %-5 % de metanol / diclorometano para obtener 6,0 g de compuesto 24 (MH^+ = 617).

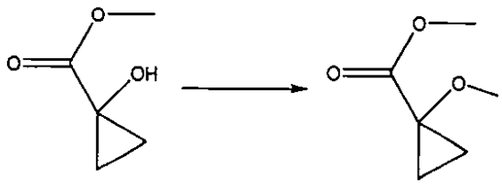
Ejemplo 3

Éster isopropílico de ácido 4-{8-cloro-6-[[(1-metoxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il-piperazin}-1-carboxílico



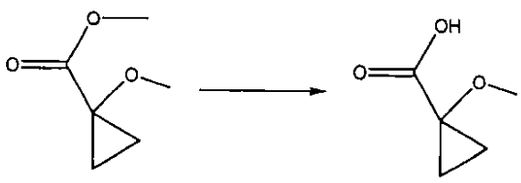
152.1

Etapa A: Éster metílico del ácido 1-metoxi-ciclopropanocarboxílico



Se disolvió éster metílico del ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílic (1,16 g; 10 mmoles) en 10 ml de tetrahidrofurano y se enfrió bajo una atmósfera de nitrógeno a 0° C. Se adicionó en porciones hidruro de sodio (0,52 g; dispersión en aceite al 60 %) seguido de yodometano (1 ml) y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se apagó con cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo para obtener 2 g del producto del título (MH^+ = 130).

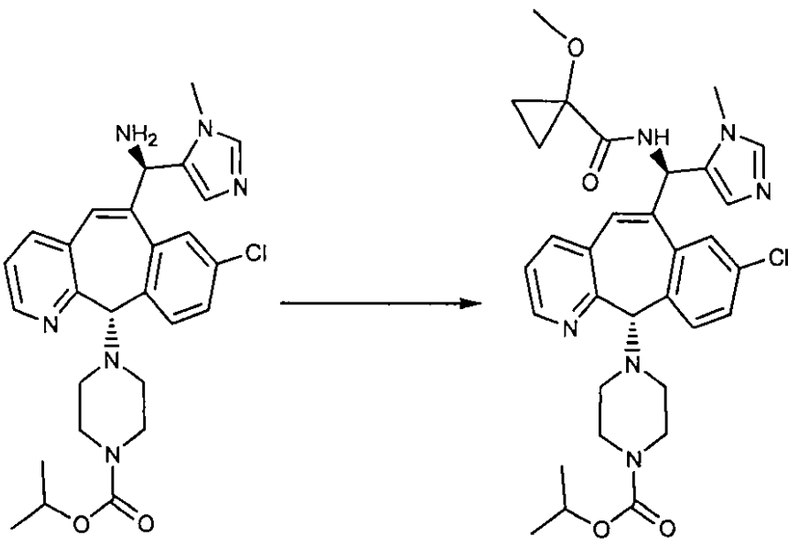
Etapa B: Ácido 1-metoxi-ciclopropanocarboxílico



Se disolvió éster metílico del ácido 1-metoxi-ciclopropanocarboxílico del párrafo anterior en 10 ml de tetrahidrofurano y se agregaron 7 ml de hidróxido de sodio 5 M. Después de agitar durante 18 horas la mezcla de reacción se acidificó

con ácido clorhídrico concentrado, se extrajo con acetato de etilo, y se secó sobre sulfato de magnesio. El filtrado se evaporó para obtener 0,72 g de aceite amarillo claro como el producto del título.

Etapa C: Éster isopropílico de ácido 4-{8-cloro-6-[[(1-metoxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il}-piperazin-1-carboxílico



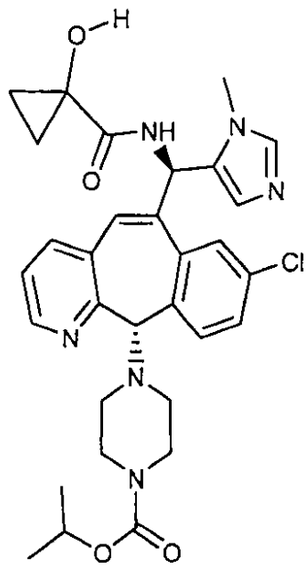
152.1

Se disolvió en 5 ml de diclorometano compuesto 19 (Ejemplo 1, etapa J) (52 mg; 0,1 mmol). Mientras se agitaba se agregaron ácido 1-metoxi-ciclopropanocarboxílico (21 mg; 0,18 mmol), 1-hidroxibenzotriazol (16 g; 0,12 mmol), clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimda (46 mg, 0,24 mmol), y N-metilmorfolina (0,15 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Después de 18 horas la mezcla de reacción se lavó con salmuera y la capa orgánica se concentró hasta obtener un sólido amarillo. El producto final se obtuvo después de cromatografía sobre sílice de capa fina preparativa utilizando 10 % de metanol / diclorometano como el eluyente para obtener 45 mg del producto del título (MH^+ = 605).

248

Ejemplo 4

Éster isopropílico de ácido 4-{8-cloro-6-[[(1-hidroxi-ciclopropanocarbonil)-amino]-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il-piperazin}-1-carboxílico

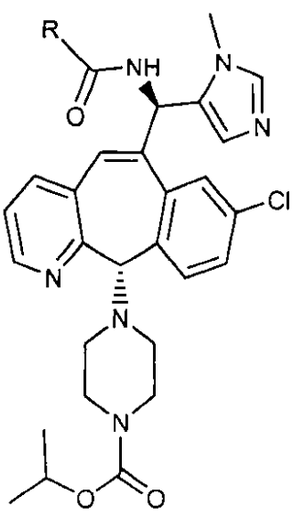


151.1

El compuesto 151.1 se obtuvo siguiendo un procedimiento similar a aquél del Ejemplo 3, excepto que se substituyó el ácido 1-metoxi-ciclopropano-carboxílico por ácido 1-hidroxi-ciclopropanocarboxílico.

Ejemplo 5

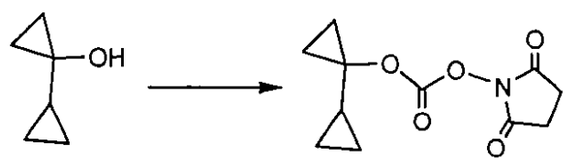
Procedimiento general para la introducción del grupo amido



Las amidas de los compuestos anteriores se prepararon siguiendo un procedimiento similar al de los Ejemplos 3 y 4, ya sea a partir del ácido carboxílico comercialmente disponible con reacción posterior con 1-hidxibenzotiazol, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, y N-metilmorfolina, o bien mediante reacción del compuesto 19 (Ejemplo 1, etapa J) con el cloruro del ácido carboxílico comercialmente obtenible apropiado en presencia de base de trietilamina.

Ejemplo 6:

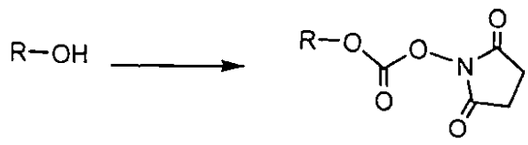
Éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico éster biciclopropílico de ácido carbónico



El biciclopropil-1-ol se preparó de acuerdo con O. G. Kulinkovich y otro(s), Synthesis, 3, 1991, página 234. El biciclopropil-1-ol (2 g) se disolvió en 100 ml de acetonitrilo y se agregaron 7,7 g de carbonato de di-succinimidilo en presencia de 9 ml de trietil amina. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado, seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para obtener 1,6 g del compuesto del título.

Ejemplo 7

Procedimiento general para introducción del grupo carbamato

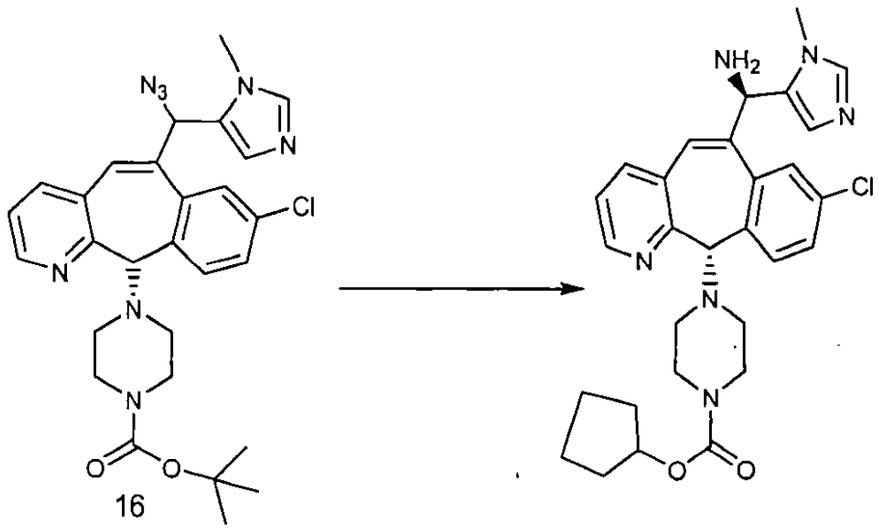


250

Los carbamatos se prepararon siguiendo un procedimiento similar a aquél del Ejemplo 6 mediante la preparación de N-hidroxi succinimido carbonato del alcohol correspondiente. El alcohol apropiado se hizo reaccionar con carbonato de di-succinimidilo en presencia de trietilamina. Después de haber agitado a temperatura ambiente durante 18 horas, la mezcla de reacción se lavó con bicarbonato de sodio saturado, seguido de salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El solvente se evaporó para obtener el producto deseado.

Ejemplo 8

Etapa A: Éster ciclopentílico del ácido 4-{6-[amino-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-8-cloro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il}-piperazin-1-carboxílico

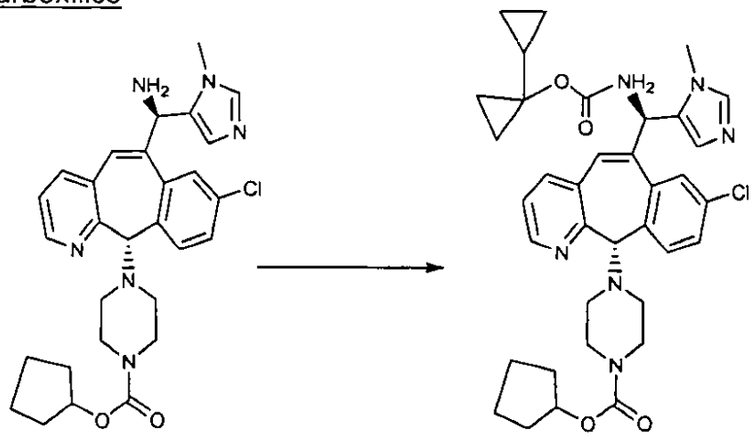


16

Se preparó éster ciclopentílico del ácido 4-{6-[amino-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-8-cloro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il}-piperazin-1-carboxílico a partir del compuesto 16 siguiendo un procedimiento similar a aquél del Ejemplo 1, etapas I y J, substituyendo el cloroformiato de isopropilo por cloroformiato de ciclopentilo

251

Etapa B: Éster ciclopentílico de ácido 4-{6-[(biciclopropil-1-iloxicarbonilamino)-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-8-cloro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il}-piperazin-1-carboxílico



112.1

Se disolvió éster ciclopentílico del ácido 4-{6-[amino-(3-metil-3H-imidazol-4-il)-metil]-8-cloro-11H-benzo[5,6]ciclohepta[1,2-b]piridin-11-il}-piperazin-1-carboxílico (60 mg; 0,11 mmol) en 5 ml de diclorometano y 0,2 ml de trietil amina. Se adicionó éster 2,5-dioxo-pirrolidin-1-ílico éster bicicloprópílico de ácido carbónico (45 mg; 0,19 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno seco. Le mezcla de reacción se lavó con salmuera y se evaporó hasta que quedó un sólido. El sólido se cromatografió sobre gel de sílice utilizando 5 % de metanol/diclorometano como eluyente para obtener 49 mg del producto del título.

Los compuestos restantes de la invención puede ser preparados siguiendo procedimientos similares a aquéllos de los Ejemplos 1 a 8.

252

Datos de espectroscopía de masa para compuestos de la invención

Compuesto	MS MH^+	Compuesto	MS MH^+	Compuesto	MS MH^+
100.1	589	101.1	575	102.1	633
102.2	633	103.1	619	194.1	619
105.1	605	106.1	605	109	631
108.1	617	109.1	671	110.1	603
111.1	633	112.1	657	113.1	659
114.1	633	115.1	619	116.1	633
117.1	631	118.1	645	119.1	633
120.1	630	121.1	646	122.1	689
123.1	754	124.1	647	125.1	724
126.1	617	127.1	617	128.1	724
129.1	663	130.1	746	131.1	593
132.1	633	133.1	621	134.1	605
135.1	607	135.2	607	136.1	579
137.1	565	138.1	563	139.1	593
140.1	619	141.1	600	142.1	593
143.1	606	144.1	600	145.1	635
146.1	593	147.1	607	148.1	574
149.1	593	150.1	593	151.1	591
152.1	605	153.1	619	154.1	605
155.1	591	156.1	607	157.1	577
158.1	591	159.1	617	160.1	621
161.1	635	162.1	579	163.1	720
164.1	620	165.1	606	166.1	651
167.1	605	168.1	605	169.1	619
170.1	585	171.1	681	173.1	607
174.1	621	–	–	–	–

253

Ensayos

La actividad de FPT se determinó midiendo la transferencia de [^{3}H] farnesilo desde pirofosfato de [^{3}H] farnesilo a un péptido biotinilado derivado del terminal de C de H-ras (biotina-CVLS). La mezcla de reacción contiene: Tris 50 mM pH 7,7; $MgCl_2$ 5 mM; Zn^{++} 5 µM; DTT 5 mM; 0.1 % de triton-X; péptido 0,05 µM; transferasa de proteína de farnesilo humana purificada 0,03 nM; pirofosfato de [^{3}H] farnesilo 0,180 µM, más la concentración indicada de compuesto tricíclico o control de vehículo en un volumen total de 100 µl. La reacción se incubó en un incubador de agitación Vortemp a 37° C, 45 r.p.m. durante 60 minutos y se detuvo con 150 µl de EDTA 0,25 M que contenía 0,5 % de BSA y 1,3 mg/ml de cuentas de Streptavidin SPA. La radioactividad se midió en un contador de centelleo para líquido Wallach 1450 Microbeta. La inhibición porcentual se calculo con respecto al control de vehículo.

Se pudo determinar la CI_{50} para la célula COS (ensayo en base a célula) siguiendo los procedimientos de ensayo descriptos en la WO 95/10516, publicada el 20 de abril de 1995. La CI_{50} para GGPT (inhibición de transferasa de proteína de geranilgeranilo, ensayo de enzima *in vivo*), el ensayo Cell Mat Biochemical y la actividad antitumoral (estudios antitumorales *in vivo*) pudieron determinarse mediante los procedimientos de ensayo descriptos en la WO 95/10516. La descripción de la WO 95/10516 se incorpora a la presente a título referencial.

Ensayo de agar blando

El crecimiento independiente de anclaje es una característica de líneas celulares tumorigénicas. Las células tumorales humanas pueden ser suspendidas en medio de crecimiento que contenga 0,3 % de agarosa y una concentración indicada de un inhibidor de transferasa de farnesilo. La solución puede ser aplicada sobre medio de crecimiento solidificado con 0,6 % de agarosa que contenga la misma concentración de inhibidor de transferasa de farnesilo que la capa supe-

254

rior. Después de que la capa superior solidifica, las placas pueden ser incubadas durante 10-16 días a 37° C bajo 5 % de CO_2 para permitir el crecimiento de la colonia. Después de la incubación, las colonias pueden ser teñidas recubriendo el agar con una solución de MTT (bromuro de 3-[4,5-dimetil-tiazol-2-il]-2,5-difenil-tetrazolio, azul de tiazolilo) (1 mg/ml en PBS). Las colonias pueden ser contadas, y se pueden determinar los CI_{50}'s.

Los compuestos de esta invención tienen un CI_{50} para FPT en el orden de < 0,5 nM a > 20 nM y un CI_{50} en agar blando en el orden de < 0,5 nM a > 100 nM.

Los compuestos de las fórmulas 100.1, 101.1, 102.1, 102.2, 103.1, 104.1, 105.1, 106.1, 107.1, 108.1, 109.1, 110.1, 111.1, 112.1, 113.1, 114.1, 115.1, 116.1, 117.1, 118.1, 119.1, 120.1, 124.1, 125.1, 127.1, 131.1, 133.1, 134.1, 135.1, 135.2, 136.1, 139.1, 140.1, 143.1, 147.1, 150.1, 152.1, 153.1, 154.1, 155.1, 157.1, 158.1, 160.1, 161.1, 167.1, 168.1, 169.1, 173.1, y 174.1 tienen un CI_{50} para FPT en el orden de < 0,5 nM a 5 nM y un CI_{50} en agar blando en el orden de < 0,5 nM a > 5 nM.

El compuesto de la fórmula 108.1 tiene un CI_{50} para FPT de 1,5 nM, y un CI_{50} en agar blando de < 0,5 nM. El compuesto de la fórmula 136.1 tiene un CI_{50} para FPT de 0,6 nM, y un CI_{50} en agar blando de 0,6 nM.

Para la preparación de las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos descriptos por esta invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables, pueden ser tanto sólidos como líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, sellos de oblea y supositorios. Los polvos y tabletas pueden estar compuestos por de aproximadamente 5 a aproximadamente 95 por ciento de ingrediente activo. Vehículos sólidos adecuados son conocidos en la especialidad, por ejemplo, carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, azúcar o lactosa. Las tabletas, los polvos, los sellos de oblea y cápsulas pueden ser utilizados como formas de

dosificación sólidas adecuadas para administración oral. Ejemplos de vehículos farmacéuticamente aceptables y de métodos para la fabricación de varias composiciones pueden encontrarse en A. Gennaro, editor, Remington: The Science and Practice of Pharmacy [La Ciencia y la Práctica de la Farmacia], 20ª edición, (2000), Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD.

Las preparaciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, Como un ejemplo pueden mencionarse agua o soluciones de agua-propilen glicol para inyección parenteral o adición de edulcorantes y opacadores para soluciones, suspensiones y emulsiones orales. Las preparaciones en forma líquida pueden incluir también soluciones para administración intranasal.

Las preparaciones en aerosol adecuadas para inhalación pueden incluir soluciones y sólidos en forma de polvo, que pueden estar en combinación con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como un gas inerte comprimido, por ejemplo, nitrógeno.

También se incluyen preparaciones en forma sólida que están destinadas a ser convertidas, poco tiempo antes de su uso, en preparaciones en forma líquida tanto para administración oral como para administración parenteral. Tales formas líquidas incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones.

Los compuestos de la invención pueden también ser transferidos transdermalmente. Las composiciones transdermales pueden adoptar la forma de cremas, lociones, aerosoles y / o emulsiones y pueden ser incluidas en un apósito transdermal del tipo de matriz o reservorio como es usual en la especialidad para este propósito.

Preferentemente el compuesto es administrado oralmente.

Preferentemente, la preparación farmacéutica es una forma de dosificación unitaria. En tal forma, las preparaciones subdivididas en dosis unitarias de dimen-

256

siones apropiadas contienen cantidades apropiadas del componente activo, es decir, una cantidad efectiva para lograr el propósito deseado.

La cantidad de compuesto activo en una dosis unitaria de preparación puede variarse o ser ajustada de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg, preferentemente de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 750 mg, de modo más preferido de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg, y del modo más preferido de desde aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 250 mg, de acuerdo con la aplicación particular.

La dosis real empleada puede variarse en función de los requerimientos del paciente y la severidad de la condición a ser tratada. La determinación del régimen de dosificación adecuado para una situación particular está dentro de la pericia en la especialidad. Por conveniencia, la dosis diaria total puede ser dividida en porciones durante el día según se requiera.

La cantidad y la frecuencia de administración del compuesto de la invención y / o de sales farmacéuticamente aceptables del mismo será regulada de acuerdo con el criterio del médico actuante tomando en consideración factores tales como edad, condición y tamaño del paciente así como también la severidad de los síntomas a ser tratados. Un régimen de dosificación diario recomendado típico para administración oral puede variar de desde aproximadamente 0,04 mg/día a aproximadamente 4000 mg/día, en dos o cuatro dosis divididas.

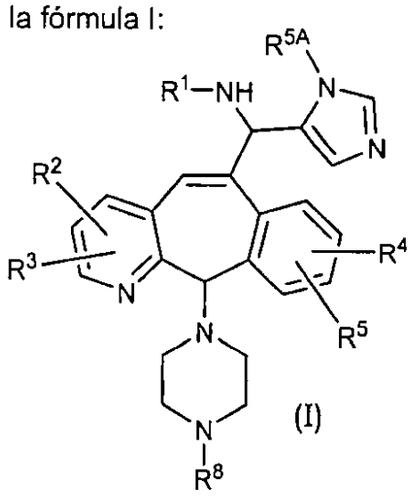
Si bien la presente invención ha sido descripta en conjunción con las realizaciones específicas expuestas anteriormente, serán obvias muchas alternativas, modificaciones y variaciones de las mismas para aquéllos con conocimientos corrientes en la especialidad. Se pretende que todas dichas alternativas, modificaciones y variaciones estén comprendidas dentro del espíritu y alcances de la presente invención.

257

Reivindicaciones

Habiendo así especialmente descripto y determinado la naturaleza de la presente invención y la forma como la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara reivindicar como de propiedad y derecho exclusivo:

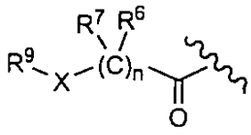
1. Un compuesto de la fórmula I:



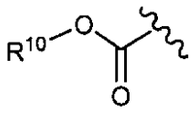
(I)

y las sales o solvatos farmacéuticamente aceptables del mismo, en la cual:

R^1 se selecciona del grupo que consiste en:



y



n es de 1 a 6;

X se selecciona del grupo que consiste en O, S y N;

R^2, R^3, R^4, y R^5 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, Br, Cl, y F;

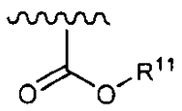
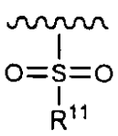
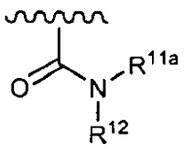
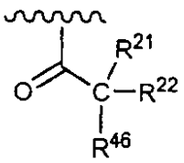
R^{5A} se selecciona del grupo que consiste en H, grupo alquilo de C_1 a C_6, y un grupo cicloalquilo de C_3 a C_6;

R^6 y R^7, para cada n, se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: (1) H, (2) alquilo de C_1 a C_4, y (3) un anillo de cicloalquilo de C_3 a C_7

258

formado por la unión de R^6 y R^7 junto con el átomo de carbono al que están unidos;

R^8 se selecciona del grupo que consiste en:

H,  ,  ,  y 

(2.0) (3.0) (4.0) (5.0)

R^9 se selecciona del grupo que consiste en: grupo alquilo de C_1 a C_6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, cicloalquenilo, heteroalquenilo, heteroalquilo, y heteroalquinilo; o

R^9 se selecciona del grupo que consiste en: grupo alquilo de C_1 a C_6, arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, cicloalquenilo, heteroalquenilo, heteroalquilo, y heteroalquinilo; en donde (1) dichos grupos arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilalquilo, arilheteroalquilo, cicloalquenilo, heteroalquenilo, heteroalquilo, y heteroalquinilo correspondientes a R^9 están substituidos con de 1 a 3 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: –OH; halo; alquilo, cicloalquilo, $–NH_2$, –NH(alquilo de C_1 a C_6), –N(alquilo de C_1 a $C_6)_2$ en donde cada grupo alquilo se selecciona de modo independiente, alcoxilo; y $–CO_2R^{14}$ en donde R^{14} se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo, con la condición de que el átomo de carbono, mediante el cual dicho grupo R^9 está unido al substituyente X, no está substituido con un grupo –OH; $–NH_2$, –NH(alquilo de C_1 a $C_6)_2$ o –N(alquilo de C_1 a $C_6)_2$; y (2) dicho grupo alquilo de C_1 a C_6 correspondiente a R^9 está substituido con de 1 a 3 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: –OH; halo; cicloalquilo, $–NH_2$,

259

–NH(alquilo de C_1 a C_6), –N(alquilo de C_1 a $C_6)_2$ en donde cada grupo alquilo se selecciona de modo independiente, alcoxilo, y $-CO_2R^{14}$ en donde R^{14} se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo, con la condición de que el átomo de carbono, mediante el cual dicho grupo R^9 está unido al substituyente X, no está substituido con un grupo –OH; $-NH_2$, –NH(alquilo de C_1 a C_6) o –N(alquilo de C_1 a $C_6)_2$;

R^{9a} se selecciona del grupo que consiste en: alquilo y arilalquilo;

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilheteroalquilo, cicloalquenilo, heteroalquenilo, heteroalquilo, y heteroalquinilo; o

R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: arilo, heteroarilo, cicloalquilo, heterocicloalquilo, cicloalquilalquilo, heterocicloalquilalquilo, alquenilo, alquinilo, arilheteroalquilo, cicloalquenilo, heteroalquenilo, heteroalquilo, y heteroalquinilo; en donde dichos grupos R^{10} están substituidos con de 1 a 3 substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: –OH; halo; alquilo, cicloalquilo, $-NH_2$, –NH(alquilo de C_1 a C_6), –N(alquilo de C_1 a $C_6)_2$ en donde cada grupo alquilo se selecciona de modo independiente, alcoxilo; y $-CO_2R^{14}$ en donde R^{14} se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo;

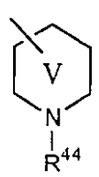
R^{11} se selecciona del grupo que consiste en: (1) alquilo, (2) alquilo substituido, (3) arilo sin substituir, (4) arilo substituido, (5) cicloalquilo sin substituir, (6) cicloalquilo substituido, (7) heteroarilo sin substituir, (8) heteroarilo substituido, (9) heterocicloalquilo, y (10) heterocicloalquilo substituido; en donde dichos grupos alquilo substituido, cicloalquilo substituido, y heterocicloalquilo substituido correspondientes a R^{11} están substituidos con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) –OH, con la condición de que cuando existe más de un grupo –OH entonces cada grupo –OH está unido a un átomo de carbono diferente, (2) flúor, y (3) alquilo; y en donde dichos grupos arilo

260

substituido y heteroarilo substituido correspondientes a R^{11} están substituidos con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) –OH, con la condición de que cuando existe más de un grupo –OH entonces cada grupo –OH está unido a un átomo de carbono diferente, (2) halógeno, y (3) alquilo;

R^{11a} se selecciona del grupo que consiste en: (1) H, (2) OH, (3) alquilo, (4) alquilo substituido, (5) arilo, (6) arilo substituido, (7) cicloalquilo sin substituir, (8) cicloalquilo substituido, (9) heteroarilo sin substituir, (10) heteroarilo substituido, (11) heterocicloalquilo, (12) heterocicloalquilo substituido, y (13) $-OR^{9a}$; en donde dichos grupos alquilo substituido, cicloalquilo substituido, y heterocicloalquilo substituido correspondientes a R^{11a} están substituidos con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) –OH, con la condición de que cuando existe más de un grupo –OH entonces cada grupo –OH está unido a un átomo de carbono diferente, (2) –CN, (3) $-CF_3$, (4) flúor, (5) alquilo; (6) cicloalquilo, (7) heterocicloalquilo, (8) arilalquilo, (9) heteroarilalquilo, (10) alquenilo y (11) heteroalquenilo; y en donde dichos grupos arilo substituido y heteroarilo substituido correspondientes a R^{11a} están substituidos con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: (1) –OH, con la condición de que cuando existe más de un grupo –OH entonces cada grupo –OH está unido a un átomo de carbono diferente, (2) –CN, (3) $-CF_3$, (4) halógeno, (5) alquilo; (6) cicloalquilo, (7) heterocicloalquilo, (8) arilalquilo, (9) heteroarilalquilo, (10) alquenilo, y (11) heteroalquenilo;

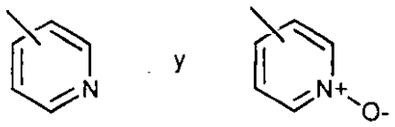
R^{12} se selecciona del grupo que consiste en: H, alquilo, anillo de piperidina V, cicloalquilo, y –alquil–(anillo de piperidina V), en donde el anillo de piperidina V es



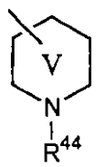
261

en donde R^{44} se selecciona del grupo que consiste en: (a) –H, (b) alquilo, (c) alquilcarbonilo, (d) alquiloxicarbonilo, (e) haloalquilo, y (f) –C(O)NH(R^{51}),

R^{21}, R^{22} y R^{46} se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: (1) –H, (2) alquilo (por ejemplo, metilo, etilo, propilo, butilo o t-butilo), (3) arilo sin substituir; (4) arilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consisten en: alquilo, halógeno, CF_3 y OH, (5) cicloalquilo sin substituir, (6) cicloalquilo substituido que está substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: alquilo, halógeno, CF_3 y OH, (7) heteroarilo de la fórmula



(8) heterocicloalquilo de la fórmula

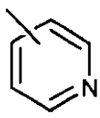


en donde R^{44} se selecciona del grupo que consiste en: (a) –H, (b) alquilo, (c) alquilcarbonilo, (d) alquiloxicarbonilo, (e) haloalquilo, y (f) –C(O)NH(R^{51}), (9) $–NH_2$, con la condición de que solo uno de los grupos R^{21}, R^{22} y R^{46} pueden ser $–NH_2$ y con la condición de que cuando uno de R^{21}, R^{22} y R^{46} es $–NH_2$ entonces los grupos restantes no son –OH, (10) –OH, con la condición de que solo uno de los grupos R^{21}, R^{22} y R^{46} pueden ser –OH y con la condición de que cuando uno de R^{21}, R^{22} y R^{46} es –OH entonces los grupos restantes no son $–NH_2$, y (11) alquilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados del grupo que consiste en: –OH y $–NH_2$ y con la condición de que solo exista un grupo –OH o un grupo $–NH_2$ en un carbono substituido, o

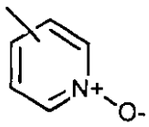
R^{21} y R^{22} tomados conjuntamente con el carbono al cual están unidos forman un anillo cíclico seleccionado del grupo que consiste en: (1) cicloalquilo sin

262

substituir, (2) cicloalquilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: alquilo, halógeno, CF_3 y OH, (3) cicloalquenilo sin substituir, (4) cicloalquenilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: alquilo, halógeno, CF_3 y OH, (5) heterocicloalquilo, (6) arilo sin substituir, (7) arilo substituido con uno o más substituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en: alquilo, halógeno, –CN, $–CF_3$, OH y alcoxilo, y (8) heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en:



y



; y

R^{51} se selecciona del grupo que consiste en: H y alquilo.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^2 a R^5 son H.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^2 a R^4 son H, y R^5 es halo.

4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^2 es H, R^3 es halo, R^4 es H, y R^5 es halo.

5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual R^2 es H, R^3 es halo, R^4 es halo, y R^5 es halo.

6. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 en el cual R^5 es 8-Cl.

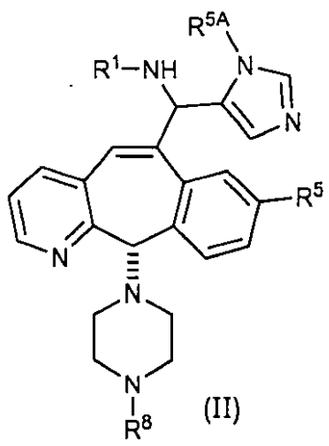
7. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 en el cual R^3 es 3-Br y R^5 es 8-Cl.

263

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el cual R^3 es Br, R^4 es 10-Br y R^5 es 8-Cl.

9. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 5 en el cual R^3 es Br, R^4 es 7-Br y R^5 es 8-Cl.

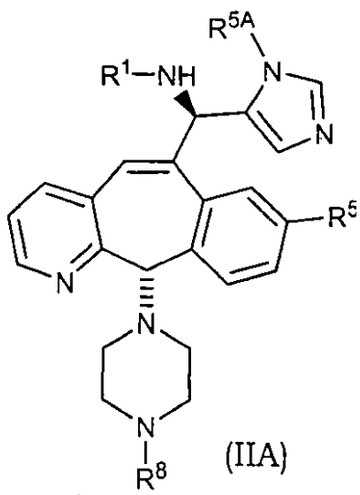
10. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 en el cual dicho compuesto tiene la estructura:



(II)

11. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 10 en el cual R^5 es Cl.

12. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la estructura:

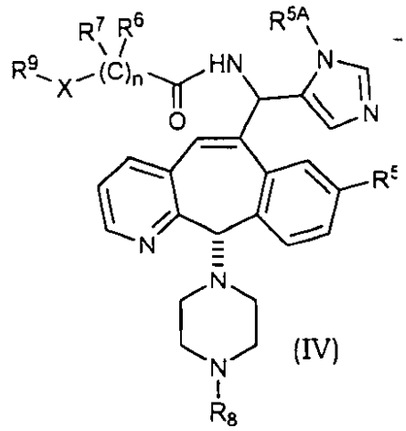


(IIA)

13. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 12 en el cual R^5 es Cl.

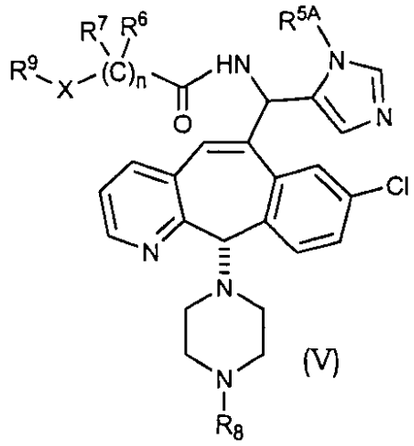
264

14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



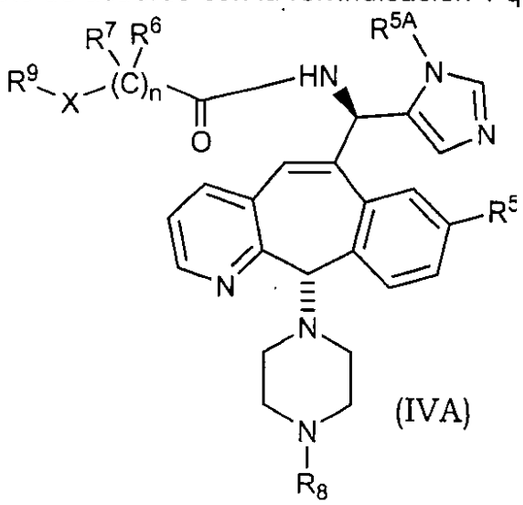
(IV)

15. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



(V)

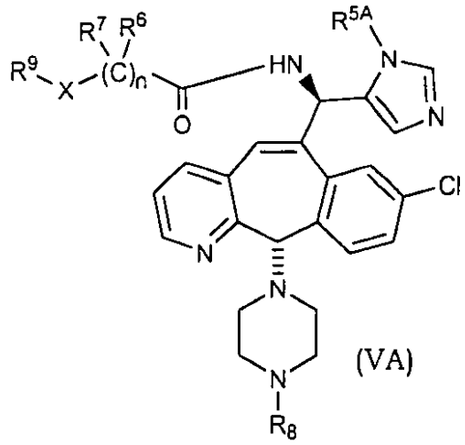
16. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



(IVA)

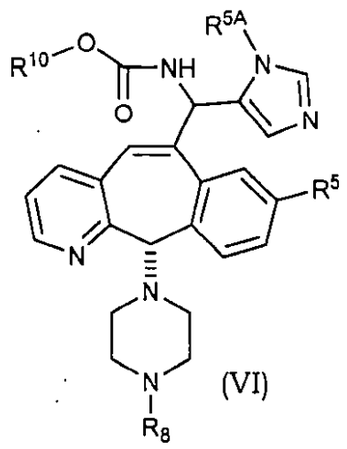
265

17. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



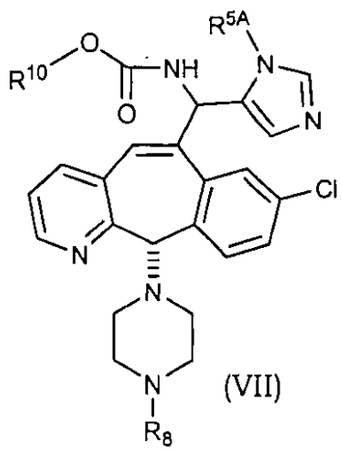
(VA)

18. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



(VI)

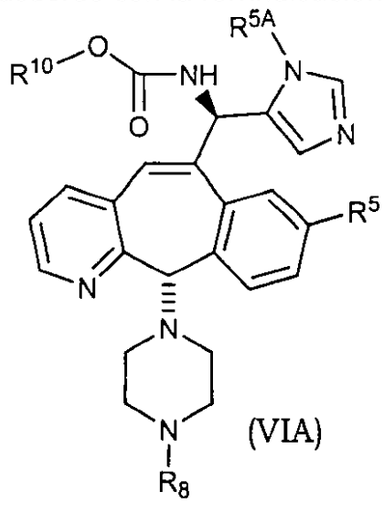
19. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



(VII)

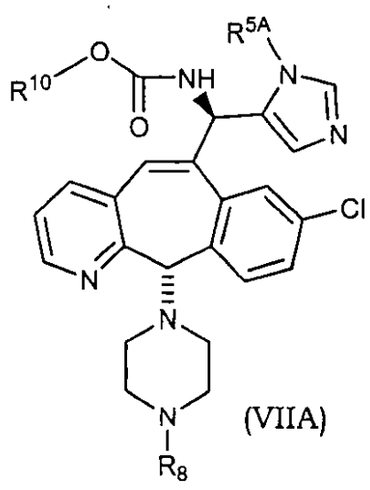
266

20. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



(VIA)

21. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la fórmula:



(VIIA)

22. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^{5A} se selecciona del grupo que consiste en: H, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo.

23. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^{5A} es metilo.

24. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual X es O.

25. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual n es 1.

26. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual cada R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, metilo, y el anillo de ciclopropilo formado cuando R^6 y R^7 están tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos.

27. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en H y metilo.

28. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^6 y R^7 son H.

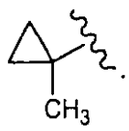
29. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^9 es alquilo de C_1 a C_6.

30. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^9 es metilo.

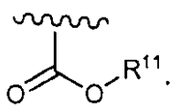
31. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquilo y cicloalquilo substituido con un grupo alquilo de C_1 a C_6.

32. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^{10} se seleccionan del grupo que consiste en: cicloalquilo y cicloalquilo substituido con metilo.

33. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^{10} es:

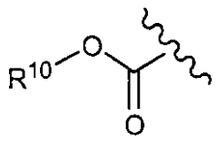


34. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^8 es

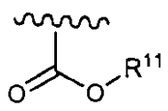


268

35. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^1 es



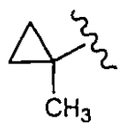
y R^8 es



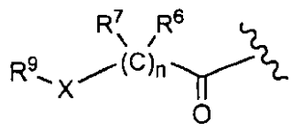
36. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 en el cual R^{10} y R^{11} son los mismos.

37. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 35 en el cual R^{10} y R^{11} son los mismos y son seleccionados del grupo que consiste en: cicloalquilo sin substituir y cicloalquilo substituido.

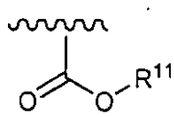
38. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 37 en el cual R^{10} y R^{11} son:



39. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^1 es

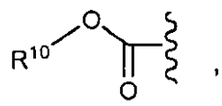


X es O, n es 1, R^6 y R^7 son seleccionados independientemente del grupo que consiste en H, metilo y el anillo de ciclopropilo formado cuando R^6 y R^7 están tomados conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, y R^9 es alquilo de C_1 a C_6, R^8 es

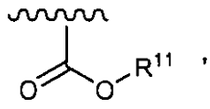


donde R^{11} es alquilo.

40. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^1 es

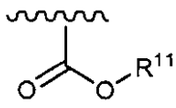


R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquilo y cicloalquilo substituido con alquilo de C_1 a C_6, y R^8 es



donde R^{11} es seleccionado del grupo que consiste en: cicloalquilo sin substituir y cicloalquilo substituido.

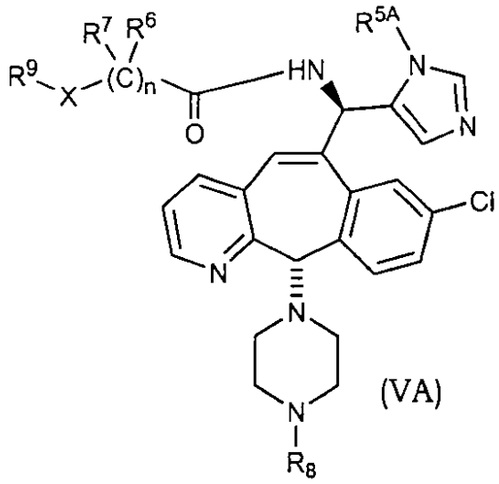
41. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual: (A) (1) R^2 a R^5 son H, o (2) R^2 a R^4 son H, y R^5 es Br, o (3) R^2 es H, R^3 es 3-Br, R^4 es H, y R^5 es 8-Cl, o (4) R^2 es H, R^3 es 3-Br, R^4 es 10-Br, y R^5 es 8-Cl, o (5) R^2 es H, R^3 es 3-Br, R^4 es 7-Br, y R^5 es 8-Cl, (B) R^{5A} se selecciona del grupo que consiste en: H, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, (C) X es O, (D) n es 1, (E) R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, metilo, y el anillo de ciclopropilo formado cuando R^6 y R^7 se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, (F) R^9 es alquilo de C_1 a C_6, (G) R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquilo y cicloalquilo substituido con un grupo alquilo de C_1 a C_6, (H) R^8 es



; e

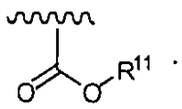
(I) R^{11} es seleccionado del grupo que consiste en: alquilo, cicloalquilo sin substituir y cicloalquilo substituido.

42. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



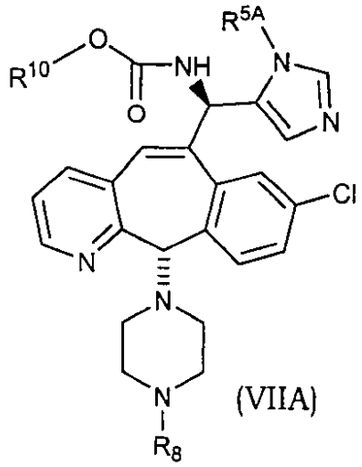
(VA)

en la cual: (1) R^{5A} se selecciona del grupo que consiste en: H, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, (2) X es O, (3) n es 1, (4) R^6 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en: H, metilo, y el anillo de ciclopropilo formado cuando R^6 y R^7 se toman conjuntamente con el átomo de carbono al cual están unidos, (5) R^9 es alquilo de C_1 a C_6, y (6) R^8 es



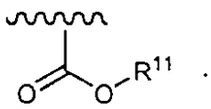
43. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 42, en el cual R^{11} es alquilo.

44. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene la fórmula:



(VIIA)

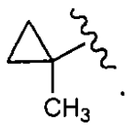
en la cual: (1) R^{5A} se selecciona del grupo que consiste en: H, metilo, etilo, isopropilo y ciclopropilo, (2) R^{10} se selecciona del grupo que consiste en: cicloalquilo y cicloalquilo substituido con un grupo alquilo de C_1 a C_6, y R^8 es



45. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 44, en el cual R^{11} es seleccionado del grupo que consiste en: cicloalquilo sin substituir y cicloalquilo substituido.

46. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 45, en el cual R^{10} y R^{11} son los mismos.

47. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 46, en el cual R^{10} y R^{11} son



48. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en forma aislada y purificada.

49. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en compuestos de las fórmulas 100 a 173, y 174, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

50. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 49, seleccionado del grupo que consiste en compuestos de las fórmulas 100.1 a 102.2, 103.1 a 135.2, 136.1 a 173.1, y 174.1, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

51. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 49, seleccionado del grupo que consiste en compuestos de las fórmulas 100.1, 101.1, 102.1, 102.2, 103.1, 104.1, 105.1, 106.1, 107.1, 108.1, 109.1, 110.1, 111.1, 112.1, 113.1, 114.1, 115.1, 116.1, 117.1, 118.1, 119.1, 120.1, 124.1, 125.1, 127.1, 131.1, 133.1, 134.1, 135.1, 135.2, 136.1, 139.1, 140.1, 143.1, 147.1, 150.1, 152.1, 153.1, 154.1, 155.1,

272

156.1, 157.1, 158.1, 160.1, 161.1, 167.1, 168.1, 169.1, 173.1, y 174.1 o una sal o solvato farmacéuticamente aceptables de los mismos.

52. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 que tiene la fórmula 101.1.

53. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 que tiene la fórmula 102.1.

54. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 que tiene la fórmula 102.2.

55. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 que tiene la fórmula 105.1.

56. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 que tiene la fórmula 108.1.

57. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 que tiene la fórmula 114.1.

58. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 que tiene la fórmula 118.1.

59. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 que tiene la fórmula 124.1.

60. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 que tiene la fórmula 136.1.

61. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 que tiene la fórmula 139.1.

273

62. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 que tiene la fórmula 158.1.

63. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 51 que tiene la fórmula 168.1.1.

64. Un uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de crecimiento anormal de células.

65. Un uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

66. Un uso de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de tumores que expresan el oncogen ras activado.

67. Un uso de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, siendo dicho cáncer seleccionado del grupo que consiste en: cánceres pancreáticos, cánceres de pulmón, leucemias mieloides, tumores foliculares tiroideos, síndrome mielodisplásico, cánceres de cabeza y cuello, melanomas, cánceres de mama, cánceres de próstata, cánceres ováricos, cánceres de vejiga, gliomas, cánceres epidérmicos, cánceres de colon, linfomas no de Hodgkin, y mielomas múltiples.

68. Un uso de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para la inhibición de transferasa de proteína de farnesilo de ras.

69. Un uso de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres, en los cuales la proteína de Ras es activada como resultado de mutación oncogénica en genes distintos del gen de Ras.

70. Un uso de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres, siendo dicho medicamento utilizado en forma concurrente o secuencial con al menos un agente antineoplásico y / o radiación.

71. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el cáncer tratado es cáncer de pulmón y el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en: carboplatino, taxol y taxotere.

72. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el cáncer tratado es cáncer de pulmón y el agente antineoplásico se selecciona del grupo que consiste en: gemcitabine y cisplatino.

73. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el agente antineoplásico es taxol.

74. Un uso de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cánceres, siendo dicho medicamento utilizado en forma concurrente o secuencial con al menos un inhibidor de transducción de señal.

75. El uso de acuerdo con la reivindicación 74, en el cual el inhibidor de transducción de señal es seleccionado del grupo que consiste en: gleevec, iressa, OSI-774, imclone C225, abgenix ABX-EGF, y herceptin.

76. Un uso de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, siendo dicho medicamento utilizado en combinación con al menos dos agentes antineoplásicos diferentes seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos; (2) compuestos de coordinación de platino; (3) inhibidores de EGF que son anticuerpos; (4) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas; (5) inhibidores de VEGF que son anticuerpos; (6) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas, (7) antagonistas del receptor de estrógeno o moduladores del receptor de estrógeno selectivos; (8) derivados de nucleósido antitumorales; (9) epotilones; (10) inhibidores de topoisomerasa; (11) alcaloides de vinca; (12) anticuerpos que son inhibidores de integrinas αVβ3; (13) moléculas pequeñas que son inhibidores de integrinas αVβ3; (14) antagonistas de folato; (15) inhibidores de reductasa de ribonucleótido; (16) antraciclinas; (17) agentes biológicos; (18) talidomida (o imida relacionada); y (19) gleevec.

77. El uso de acuerdo con la reivindicación 76, en el cual se emplean dos agentes antineoplásicos en donde un agente antineoplásico es un taxano, y el otro agente antineoplásico es un compuesto de coordinación de platino.

78. El uso de acuerdo con la reivindicación 77, en el cual: (a) dicho taxano es paclitaxel y dicho compuesto de coordinación de platino es carboplatino, o (b) dicho taxano es paclitaxel y dicho compuesto de coordinación de platino es cisplatino, o (c) dicho taxano es docetaxel y dicho compuesto de coordinación de platino es cisplatino, o (d) dicho taxano es docetaxel y dicho compuesto de coordinación de platino es carboplatino.

79. El uso de acuerdo con la reivindicación 76, en el cual se emplean dos agentes antineoplásicos en donde un agente antineoplásico es un taxano, y el otro agente antineoplásico es un inhibidor de EGF que es un anticuerpo.

276

80. El uso de acuerdo con la reivindicación 76, en el cual se emplean dos agentes antineoplásicos en donde un agente antineoplásico es un derivado de antinucleósido, y el otro agente antineoplásico es un compuesto de coordinación de platino.

81. El uso de acuerdo con la reivindicación 76, en el cual el medicamento es utilizado con carboplatino y paclitaxel para tratar cáncer de pulmón de célula no pequeña.

82. El uso de acuerdo con la reivindicación 76, en el cual el medicamento es utilizado con cisplatino y gembitabine para tratar cáncer de pulmón de célula no pequeña.

83. El uso de acuerdo con la reivindicación 76, en el cual el medicamento es utilizado con carboplatino y gemcitabine para tratar cáncer de pulmón de célula no pequeña.

84. Un uso de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer, siendo dicho medicamento utilizado en combinación con al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 y un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: (1) inhibidores de EGF que son anticuerpos; (2) inhibidores de EGF que son moléculas pequeñas; (3) inhibidores de VEGF que son anticuerpos; o (4) inhibidores de quinasa de VEGF que son moléculas pequeñas.

85. El uso de acuerdo con la reivindicación 84, en el cual el agente antineoplásico es seleccionado del grupo que consiste en: herceptin, cetuximab, tarceva, iressa, bevacizumab, IMC-1C11, SU5416, SSU6688, y BAY 43-9006.

277

86. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado en combinación con carboplatino y docetaxel para el tratamiento de cáncer pulmonar de célula no pequeña.

87. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado con uno o más agentes antineoplásicos seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos; y (2) compuestos de coordinación de platino para el tratamiento de cáncer de célula escamosa de la cabeza y el cuello.

88. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado con al menos dos agentes antineoplásicos diferentes seleccionados del grupo que consiste en: (1) taxanos; (2) compuestos de coordinación de platino, y (3) derivados de nucleósido antitumorales para el tratamiento de cáncer de célula escamosa de la cabeza y el cuello.

89. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado con gleevec e interferon para el tratamiento de CML.

90. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado con gleevec e interferon pegilado para el tratamiento de CML.

91. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado con un derivado de nucleósido antitumoral para el tratamiento de AML.

92. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado con un derivado de nucleósido antitumoral y una antraciclina para el tratamiento de AML.

93. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado con rituximab para el tratamiento de linfoma no de Hodgkins.

278

94. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado con rituximab y un derivado de nucleósido antitumoral para el tratamiento de linfoma no de Hodgkins.

95. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado con genasense para el tratamiento de linfoma no de Hodgkins.

96. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado con un inhibidor de proteosoma para el tratamiento de mieloma múltiple.

97. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado con talidomida o imida relacionada para el tratamiento de mieloma múltiple.

98. El uso de acuerdo con la reivindicación 70, en el cual el medicamento es utilizado con talidomida para el tratamiento de mieloma múltiple.

99. Un uso de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer de pulmón, siendo utilizado dicho medicamento con al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa, (b) antiestrógenos, y (c) análogos de LHRH; siendo empleado opcionalmente con dicho medicamento y agente antihormonal un agente antineoplásico.

100. El uso de acuerdo con la reivindicación 99, en el cual dicho medicamento es utilizado con al menos un agente antihormonal seleccionado del grupo que consiste en: (a) inhibidores de aromatasa, (b) antiestrógenos, y (c) análogos de LHRH.

279
280

101. El uso de acuerdo con la reivindicación 99, en el cual el medicamento es utilizado con al menos un inhibidor de aromatasa.

102. El uso de acuerdo con la reivindicación 99, en el cual el medicamento es utilizado con al menos un antiestrógeno.

103. El uso de acuerdo con la reivindicación 99, en el cual el medicamento es utilizado con al menos un inhibidor de aromatasa y al menos un antiestrógeno.

104. El uso de acuerdo con la reivindicación 99, en el cual el medicamento es utilizado con al menos un inhibidor de aromatasa y al menos un agente antineoplásico.

105. El uso de acuerdo con la reivindicación 99, en el cual el medicamento es utilizado con al menos un antiestrógeno y al menos un agente antineoplásico.

106. El uso de acuerdo con la reivindicación 99, en el cual el medicamento es utilizado con al menos un inhibidor de aromatasa, al menos un antiestrógeno, y al menos un agente quimioterapéutico.

107. El uso de acuerdo con la reivindicación 99, en el cual dichos: (a) inhibidores de aromatasa se seleccionan del grupo que consiste en: anastrozole, letrozole, exemestane, fadrozole y formestane, (b) antiestrógenos se seleccionan del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene, (c) análogos de LHRH se seleccionan del grupo que consiste en: goselerin y leuprolide, y (d) agentes antineoplásicos se seleccionan del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

108. El uso de acuerdo con la reivindicación 99 en el cual el medicamento es utilizado con (1) un inhibidor de aromatasa seleccionado del grupo que consiste en: anastrozole, letrozole, exemestane, fadrozole y formestane, y (2) un anties-

trógeno seleccionado del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene.

109. El uso de acuerdo con la reivindicación 99 en el cual el medicamento es utilizado con (1) anastrozole y tamoxifen, o (2) letrozole y tamoxifen, o (3) exemestane y tamoxifen, o (4) fadrozole y tamoxifen, o (5) formestane y tamoxifen, o (6) anastrozole y fulvestrant, o (7) letrozole y fulvestrant, u (8) exemestane y fulvestrant, o (9) fadrozole y fulvestrant, o (10) formestane y fulvestrant.

110. El uso de acuerdo con la reivindicación 99 en el cual el medicamento es utilizado con un agente antineoplásico seleccionado del grupo que consiste en: trastuzumab, gefitinib, erlotinib, bevacizumab, cetuximab, y bortezomib.

111. El uso de acuerdo con la reivindicación 99 en el cual el medicamento es utilizado con al menos un inhibidor de aromatasa, y al menos un análogo de LHRH.

112. El uso de acuerdo con la reivindicación 99 en el cual el medicamento es utilizado con al menos un antiestrógeno, y al menos un análogo de LHRH.

113. El uso de acuerdo con la reivindicación 99 en el cual el medicamento es utilizado con (1) al menos un inhibidor de aromatasa que se selecciona del grupo que consiste en: anastrozole, letrozole, exemestane, fadrozole y formestane, y (2) al menos un análogo de LHRH que se selecciona del grupo que consiste en: goselerin y leuprolide.

114. El uso de acuerdo con la reivindicación 99 en el cual el medicamento es utilizado con (1) al menos un antiestrógeno que se selecciona del grupo que consiste en: tamoxifen, fulvestrant, raloxifene, y acolbifene, y (2) al menos un análogo de LHRH que se selecciona del grupo que consiste en: goselerin y leuprolide.

281

115. Un uso de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de CML, siendo dicho medicamento utilizado con gleevec.

116. Un uso de al menos un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 63 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de CMML.

117. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

118. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, al menos un agente antihormonal, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

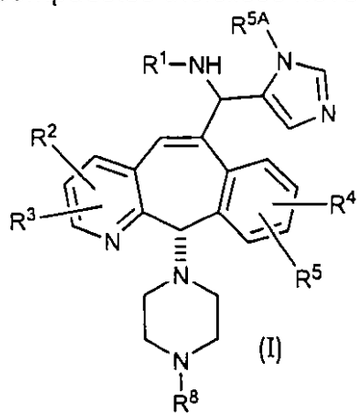
119. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, al menos un agente antihormonal, al menos un agente quimioterapéutico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

120. Una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, al menos un agente antineoplásico, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

p. SCHERING CORPORATION

Resumen

Se dan a conocer compuestos tricíclicos novedosos de la fórmula



(I)

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos son útiles para la inhibición de transferasa de proteína de farnesilo. También se dan a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos de la fórmula (I). También se dan a conocer usos de los compuestos de la fórmula I para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cáncer.

283

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
NOTIFICACIÓN DE TRANSMISIÓN DEL REPORTE DE EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL
(PCT Regla 71.1)
De: AUTORIDAD DE REVISION PRELIMINAR INTERNACIONAL

Para:
HENRY, Jeanette C.
Schering-Plough Corporation
Patent Department, K-6-1 1990
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, NJ 07033-0530
Estados Unidos de América.

Sello de recibido Departamento de Patentes de fecha 5 de julio de 2005.

Fecha de expedición: 29.06.2005
Referencia del expediente del solicitante o mandatario: IN06097
Solicitud Internacional No.: PCT/US2004/025042
Fecha de presentación internacional: 04.08.2004
Fecha de prioridad: 07.08.2003
Solicitante: SCHERING CORPORATION et. al.

1. Se notifica al solicitante que la Administración Encargada del Examen Preliminar Internacional ha emitido el informe de examen preliminar internacional para la solicitud internacional y se lo transmite adjunto, acompañado, si procede, de sus anexos.

2. Se transmite una copia del presente informe y, si procede, de sus anexos, a la Oficina Internacional para comunicación a todas las Oficinas elegidas.

3. Si alguna Oficina elegida lo exige, la Oficina Internacional realizará una traducción en inglés del informe (con exclusión de sus anexos) y la transmitirá a las Oficinas interesadas.

4. **RECORDATORIO**

Para iniciar la fase nacional ante cada Oficina elegida, el solicitante debe cumplir ciertos actos (presentación de la traducción y pago de las tasas nacionales) en el plazo de 30 meses desde la fecha de prioridad (o más tarde por lo que respecta a ciertas oficinas) (Artículo 39.(1)) (véase también el recordatorio enviado por la Oficina Internacional en el formulario PCT/IB/301).

Cuando deba entregarse una traducción de la solicitud internacional o una oficina elegida, se incluirá la traducción de cualquier anexo de informe de Examen Preliminar Internacional. Corresponde al solicitante preparar la traducción en cuestión y entregarla directamente a cada Oficina elegida interesada

Para más amplios detalles en lo relativo a los plazos aplicables y las exigencias de las oficinas elegidas, véase el Volumen II de la guía del solicitante PCT.

Se llama la atención del solicitante sobre el Artículo 33(5) que prevé que los criterios de novedad, actividad inventiva y de aplicación industrial definidos en el Artículo 33(2) a (4) sólo servirán a los efectos del examen preliminar internacional, y que "todo Estado contratante puede aplicar criterios adicionales o diferentes al objeto de decidir, en ese Estado, si la invención es patentable o no" (véase también el Artículo 27(5)). Tales criterios adicionales pueden afectar, por ejemplo, a las excepciones de patentabilidad, requisitos específicos relativos a la divulgación, la claridad de las reivindicaciones.

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Ullrich, J
Tel: + 49 89 2399-8048

285
286

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)
(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Referencia del expediente del solicitante o mandatario: IN06097
Solicitud Internacional No.: PCT/US2004/025042
Fecha de presentación internacional: 04.08.2004
Fecha de prioridad: 07.08.2003
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o la vez clasificación nacional e IPC: C07D 401/06, C07D 401/14, A61K 31/415, A61P 35/00.
Solicitante: SCHERING CORPORATION et. al.

1. El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme el Artículo 36.

2. Este INFORME consta de un total de 6 hojas, incluida la presente hoja de portada.

3. Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden.

a. ☐ (*remitido al solicitante y a la oficina internacional*) un total de ___ hojas, descritas a continuación:

☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).

☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Reglamento I y en el Recuadro Suplementario.

b. ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y soporte(s) electrónico(s)) , que contienen una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s), solo en formato legible por ordenador, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias (ver Instrucción Administrativa 802).

286
287

4. El presente informe contiene indicaciones relativas a los siguientes puntos:

☒	Recuadro I	Base de este informe
☐	Recuadro II	Prioridad
☐	Recuadro III	Ninguna formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
☐	Recuadro IV	Falta de unidad de Invención
☒	Recuadro V	Declaración motivada según el Artículo 35(2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial, citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
☒	Recuadro VI	Ciertos documentos citados
☐	Recuadro VII	Defectos en la Solicitud Internacional
☐	Recuadro VIII	Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de radicación de la demanda: 02.03.2005
Fecha de elaboración de este reporte: 29.06.2005

Nombre y dirección postal de la Administración encargada del Examen Preliminar Internacional:
Oficina de Patentes Europea
D-80298 – Munich
Tel: +49-89 2399 - 0, Tx: 523656 epmu d
Fax: +49-89 2399 – 4465.

Funcionario Autorizado: Babboard, J.
Tel: + 49 89 2399-2168

287
288

Recuadro I. Base de este informe

1. Por lo que respecta al **idioma**, este informe se ha establecido sobre la base de la solicitud internacional en el idioma en el cual se depositó, salvo indicación en contra señalada a continuación.

☐ Este informe está basado en una traducción del idioma original al siguiente idioma , que es el de una traducción proporcionada a los fines de:

- ☐ búsqueda internacional (según Reglas 12.3 y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (según Regla 12.4)
- ☐ examen preliminar internacional (según Reglas 55.2 y/o 55.3)

2. Por lo que respecta a los **elementos*** de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de (*las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en este informe como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):*

Descripción, Páginas

1 – 132 tal como se presentaron inicialmente

Reivindicaciones, Números

1 – 120 tal como se presentaron inicialmente

☐ una lista de secuencias y/o tabla(s) relativa(s) – ver Recuadro Suplementario relativo a Listas de Secuencias

3. Las modificaciones ha ocasionado la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (especificar):
- ☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2(c)).

☐ la descripción, páginas
☐ las reivindicaciones, Nos.
☐ los dibujos, hojas/fig.
☐ la lista de secuencias (especificar):
☐ tabla(s) relativa(s) a la lista de secuencias (especificar):

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida".

Recuadro No. V Declaración razonada según el Artículo 35(2) con respecto a la novedad, nivel inventivo o aplicación industrial: anterioridades y explicaciones que soportan tal declaración

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-120
	No:	Reivindicaciones 1, 8-13, 15
Nivel Inventivo (NI)	Si:	Reivindicaciones 1-120
	No:	Reivindicaciones 1-15
Aplicación Industrial (AI)	Si:	Reivindicaciones 1-120
	No:	Reivindicaciones

2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)

ver hoja separada.

Recuadro No. VI Ciertos documentos citados

1. Ciertos documentos publicados (Regla 70.10)

y/o

2. Divulgaciones no escritas (Regla 70.9)

Ver hoja adjunta

V. Declaración razonada con respecto a la novedad, nivel inventivo, o aplicación industrial; citas y explicaciones soportando dicha declaración

V.1 El presente invento se relaciona con compuestos tricíclicos útiles en la inhibición de la farnesilproteíntransferasa.

V.2 Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 02/18368 A, citado en la solicitud
D2: WO 03/047586 A
D3: WO 95/10516 A, citado en la solicitud
D4: WO 97/23478 A, citado en la solicitud
D5: US-A-5 874 442, citado en la solicitud
D6: US 2003/229099 A1 (ZHU ET AL) 11 de diciembre de 2003
D7: US 2004/122018 A1 (ZHU ET AL) 24 de junio de 2004

Los documentos D6 y D7 fueron publicados después de la fecha de prioridad. Asumiendo que la prioridad es válida, estos documentos no se consideran estado de la técnica anterior.

V.3 Novedad

D1 divulga compuestos tricíclicos que difieren de los compuestos de la fórmula I en que el grupo CH(NHR^1) es reemplazado por un grupo CH_2, C(OH)H ó C(NH_2)H (ejemplos 482, 485-487, 500-502). Los compuestos son útiles para inhibir la farnesilproteintransferasa.
D2 divulga compuestos tricíclicos que difieren de los compuestos de la fórmula I en que el grupo CH(NHR^1) es reemplazado por un grupo CH_2, C(OH)H (reivindicación 44, compuestos 784, 790). Los compuestos son útiles para inhibir la farnesilproteintransferasa.
D3 divulga compuestos tricíclicos que difieren de los compuestos de la fórmula I en que el grupo CH(NHR^1)-imidazol no está presente y el anillo de piperazina es un anillo de piperidina (reivindicación 1). Los compuestos son útiles para inhibir la farnesilproteintransferasa.
D4 divulga compuestos tricíclicos que difieren de los compuestos de la fórmula I en que el grupo CH(NHR^1)-imidazol no está presente (compuesto 5.17-5.23). Los compuestos son útiles para inhibir la farnesilproteintransferasa.
D5 divulga compuestos tricíclicos que difieren de los compuestos de la fórmula I en que el grupo CH(NHR^1)-imidazol no está presente (reivindicación 1). Los compuestos son útiles para inhibir la farnesilproteintransferasa.

Se observa que D6 divulga compuestos tricíclicos que difieren de los compuestos de la fórmula I en que el grupo $CH(NHR^1)$ es reemplazado por un grupo $C(OH)CH_3$ (reivindicación 41).
Se observa que D7 divulga compuestos tricíclicos que difieren de los compuestos de la fórmula I en el grupo R^1 (tabla 154).

No se divulga en ninguno de los documentos algún compuesto de fórmula I. Por lo tanto, las reivindicaciones 1-63 cumplen con los requisitos establecidos en el Artículo 33(2) del PCT.

Las reivindicaciones 64-116 describen el uso de un compuesto de la fórmula I para la manufactura de un medicamento y por consecuencia es novedoso.

Las reivindicaciones 117-120 describen una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de la fórmula I y por lo tanto es novedoso.

V.4 Nivel Inventivo

V.4.1 Con base en D1 y D2, el problema a resolverse por la presente solicitud puede considerarse en cómo proporcionar compuestos tricíclicos novedosos, posiblemente mejorados, para usarse como inhibidores de la farnesilproteintransferasa. La solución del solicitante es reemplazar el grupo enlazante entre la fracción tricíclica y el anillo de imidazol por un grupo $CH(NHR^1)$. El solicitante muestra en la página 130-131 que ciertos compuestos del presente invento son inhibidores de la farnesilproteintransferasa. Puesto que las modificaciones estructurales hechas no han sido manifiestas de manera obvia en el estado de la técnica anterior, la solución del solicitante puede considerarse en tener nivel inventivo (Artículo 33(3) del PCT). Ver sin embargo el punto V.4.2

V.4.2 El alcance de la reivindicación 1 es demasiado amplio. Ejemplos son dados solamente para compuestos de la fórmula I, en donde:

R^9 es cicloalquilo o cicloalquilalquilo
R^{10} es cicloalquilo o cicloalquilalquilo
R^{11} es alquilo, cicloalquilo (sustituido), heterocicloalquilo (sustituido)
R^{11a} es arilo (sustituido)
R^{12} es H, alquilo
R^{21}, R^{22}, R^{46} es alquilo ó OH

Todas las otras variaciones estructurales parecen abarcar posibilidades todavía no exploradas por el solicitante y puede comprender materia la cual no resuelve el problema técnico relevante.

PATENT COOPERATION TREATY

291

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:

HENRY, Jeanette C.
Schering-Plough Corporation
Patent Department K-6-1 1990
2000 Galloping Hill Road
Kenilworth, NJ 07033-0530
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

PATENT DEPARTMENT
RECEIVED

JUL 0 5 2005

Computer Review KF 7/6

Data Entry Date

PA

Attny HC

☐ FILE ☐ CHECK FILE

PCT

292

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(PCT Rule 71.1)

Date of mailing *(day/month/year)*	29.06.2005
Applicant's or agent's file reference	**IMPORTANT NOTIFICATION**
IN06097	

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/US2004/025042	04.08.2004	07.08.2003

Applicant
SCHERING CORPORATION et al.

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary report on patentability and its annexes, if any, established on the international application.

2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.

3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.

4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices) (Article 39(1)) (see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary report on patentability. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The applicant's attention is drawn to Article 33(5), which provides that the criteria of novelty, inventive step and industrial applicability described in Article 33(2) to (4) merely serve the purposes of international preliminary examination and that "any Contracting State may apply additional or different criteria for the purposes of deciding whether, in that State, the claimed inventions is patentable or not" (see also Article 27(5)). Such additional criteria may relate, for example, to exemptions from patentability, requirements for enabling disclosure, clarity and support for the claims.

Name and mailing address of the international preliminary examining authority:	Authorized Officer
European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Ullrich, J Tel. +49 89 2399-8048

Form PCT/IPEA/416 (January 2004)

PATENT COOPERATION TREATY

292

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

293

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference IN06097	**FOR FURTHER ACTION**	See Form PCT/IPEA/416
International application No. PCT/US2004/025042	International filing date *(day/month/year)* 04.08.2004	Priority date *(day/month/year)* 07.08.2003
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07D401/06, C07D401/14, A61K31/415, A61P35/00		
Applicant SCHERING CORPORATION et al.		

1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.
3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
   a. ☐ *sent to the applicant and to the International Bureau)* a total of sheets, as follows:
      ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
      ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
   b. ☐ *(sent to the International Bureau only)* a total of (Indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in computer readable form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).

4. This report contains indications relating to the following items:
   - ☒ Box No. I Basis of the opinion
   - ☐ Box No. II Priority
   - ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
   - ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
   - ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
   - ☒ Box No. VI Certain documents cited
   - ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
   - ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand	Date of completion of this report
02.03.2005	29.06.2005
Name and mailing address of the international preliminary examining authority: European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Authorized Officer Telephone No. +49 89 2399- 2168 Balzhoord J.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/025042

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

   ☐ This report is based on translations from the original language into the following language , which is the language of a translation furnished for the purposes of:

   - ☐ international search (under Rules 12.3 and 23.1(b))
   - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4)
   - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3)

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

   Description, Pages

   1-132 as originally filed

   Claims, Numbers

   1-120 as originally filed

   ☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

   - ☐ the description, pages
   - ☐ the claims, Nos.
   - ☐ the drawings, sheets/figs
   - ☐ the sequence listing *(specify)*:
   - ☐ any table(s) related to sequence listing *(specify)*:

* *If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."*

294

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.
PCT/US2004/025042

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-120
	No:	Claims	1, 8-13, 15
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	1-120
	No:	Claims	1-15
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-120
	No:	Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

Box No. VI Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

and / or

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

see separate sheet

V Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

V.1 The present invention relates to tricyclic compounds useful for inhibiting farnesyl protein transferase.

V.2 Reference is made to the following documents:

D1: WO 02/18368 A, cited in the application
D2: WO 03/047586 A
D3: WO 95/10516 A, cited in the application
D4: WO 97/23478 A, cited in the application
D5: US-A-5 874 442, cited in the application
D6: US 2003/229099 A1 (ZHU ET AL) 11 December 2003 (2003-12-11)
D7: US 2004/122018 A1 (ZHU ET AL) 24 June 2004 (2004-06-24)

Documents D6 and D7 were published after the priority date. In the presumption the priority is valid, these documents are not regarded as prior art.

V.3 Novelty

Document D1 discloses tricyclic compounds differing from the compounds of formula I in that the group $CH(NHR^1)$ is replaced by a group CH_2, C(OH)H or $C(NH_2)H$ (examples 482, 485-487, 500-502). The compounds are useful for inhibiting farnesyl protein transferase.
Document D2 discloses tricyclic compounds differing from the compounds of formula I in that the group $CH(NHR^1)$ is replaced by a group CH_2, C(OH)H (claim 44, compounds 784, 790). The compounds are useful for inhibiting farnesyl protein transferase.
Document D3 discloses tricyclic compounds differing from the compounds of formula I in that the group $CH(NHR^1)$-imidazole is not present and the piperazine ring is a piperidine ring (claim 1). The compounds are useful for inhibiting farnesyl protein transferase.
Document D4 discloses tricyclic compounds differing from the compounds of formula I in that the group $CH(NHR^1)$-imidazole is not present (compound 5.17-5.23). The compounds are useful for inhibiting farnesyl protein transferase.
Document D5 discloses tricyclic compounds differing from the compounds of

formula I in that the group CH(NHR[1])-imidazole is not present (claim 1). The compounds are useful for inhibiting farnesyl protein transferase.
It is noted that document D6 discloses tricyclic compounds differing from the compounds of formula I in that the group CH(NHR[1]) is replaced by a group C(OH)CH_3 (claim 41).
It is noted that document D7 discloses tricyclic compounds differing from the compounds of formula I in the group R[1](table 154).

A compound of formula I is disclosed in none of the documents. Claims 1-63 therefore fulfill the requirements of Art 33(2) PCT.

Claims 64-116 describe the use of a compound of formula I for the manufacture of a medicament and are novel by consequence.

Claims 117-120 describe a pharmaceutical composition comprising at least one compound of formula I and are novel by consequence.

V.4 Inventive step

V.4.1 Starting from documents D1 and D2 the problem to be solved by the present application may be regarded as how to provide novel possibly improved tricyclic compounds to be used as inhibitors of farnesyl protein transferase. The solution of the applicant resides in replacing the linking group between the tricyclic moiety and the imidazole ring by a group CH(NHR[1]). The applicant shows on page 130-131 that certain compounds of the present invention are inhibitors of farnesyl protein transferase. As the structural modifications made have not been made obvious by the prior art, the solution of the applicant may be regarded as involving an inventive step (Art 33(3) PCT). See however point V.4.2

V.4.2 The scope of claim 1 is too broad. Examples are given only for compounds of formula I in which:
R^9 is cycloalkyl or cycloalkylalkyl
R^{10} is cycloalkyl or cycloalkylalkyl
R^{11} is alkyl, (substituted) cycloalkyl, (substituted) heterocycloalkyl
R^{11a} is (substituted) aryl
R^{12} is H, alkyl

R^{21}, R^{22}, R^{46} is alkyl or OH

All the other structural variations seem to embrace possibilities not yet explored by the applicant and might comprise subject matter, which does not solve the relevant technical problem.

298

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2004/025042

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 C07D401/06 C07D401/14 A61K31/415 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 C07D A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, BEILSTEIN Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/18368 A (SCHERING CORP ; PHARMACOPEIA INC (US)) 7 March 2002 (2002-03-07) cited in the application examples 482,485-487,500-502	1-120
Y	WO 03/047586 A (SCHERING CORP) 12 June 2003 (2003-06-12) claim 44, compounds 784, 790	1-120
A	WO 95/10516 A (SCHERING CORP) 20 April 1995 (1995-04-20) cited in the application compound 5.17-5.23	1-120

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of box C.

[X] Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
17 December 2004	28/12/2004

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016	Bakboord, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US2004/025042

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 97/23478 A (SCHERING CORP) 3 July 1997 (1997-07-03) cited in the application claim 1	1-120
A	US 5 874 442 A (REMISZEWSKI STACY W ET AL) 23 February 1999 (1999-02-23) cited in the application claim 1	1-120
P,Y	US 2003/229099 A1 (ZHU ET AL) 11 December 2003 (2003-12-11) claim 41	1-120
P,Y	US 2004/122018 A1 (ZHU ET AL) 24 June 2004 (2004-06-24) table 154	1-120

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/US2004/025042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0218368 A	07-03-2002	AU 8845101 A	13-03-2002
		BR 0113675 A	24-06-2003
		CA 2420673 A1	07-03-2002
		CN 1471524 T	28-01-2004
		EP 1313725 A1	28-05-2003
		HU 0302942 A2	29-12-2003
		JP 2004513885 T	13-05-2004
		MX PA03001849 A	04-06-2003
		NO 20030918 A	29-04-2003
		NZ 524246 A	26-11-2004
		PL 361103 A1	20-09-2004
		SK 2292003 A3	05-08-2003
		WO 0218368 A1	07-03-2002
		US 2003229099 A1	11-12-2003
		US 2002198216 A1	26-12-2002
WO 03047586 A	12-06-2003	CA 2468996 A1	12-06-2003
		EP 1453513 A1	08-09-2004
		WO 03047586 A1	12-06-2003
		US 2004006087 A1	08-01-2004
WO 9510516 A	20-04-1995	AT 210654 T	15-12-2001
		AU 700246 B2	24-12-1998
		AU 7970394 A	04-05-1995
		AU 735262 B2	05-07-2001
		AU 9239998 A	04-02-1999
		CA 2174104 A1	20-04-1995
		DE 69429441 D1	24-01-2002
		DE 69429441 T2	29-08-2002
		DK 723540 T3	25-03-2002
		EP 1123931 A1	16-08-2001
		EP 0723540 A1	31-07-1996
		ES 2164718 T3	01-03-2002
		HU 76056 A2	30-06-1997
		IL 111235 A	19-03-2001
		JP 2880576 B2	12-04-1999
		JP 8510760 T	12-11-1996
		MA 23354 A1	01-07-1995
		NZ 275647 A	30-08-1999
		NZ 329374 A	29-07-1999
		PT 723540 T	31-05-2002
		SG 75084 A1	19-09-2000
		US 2003055065 A1	20-03-2003
		WO 9510516 A1	20-04-1995
		US 6365588 B1	02-04-2002
		US 6242458 B1	05-06-2001
		US 5719148 A	17-02-1998
		US 5714609 A	03-02-1998
		US 5696121 A	09-12-1997
		US 5807853 A	15-09-1998
		US 2002068742 A1	06-06-2002
		ZA 9407971 A	12-07-1996
WO 9723478 A	03-07-1997	AU 730194 B2	01-03-2001
		AU 1331197 A	17-07-1997
		BR 9612203 A	13-07-1999
		CA 2240846 A1	03-07-1997
		CA 2358394 A1	03-07-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

PCT/US2004/025042

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9723478 A		CN	1209127 A	24-02-1999
		CZ	9801938 A3	14-10-1998
		EP	1380581 A1	14-01-2004
		EP	1019392 A1	19-07-2000
		IL	125062 A	23-11-2003
		JP	11501671 T	09-02-1999
		JP	3193725 B2	30-07-2001
		NO	982878 A	24-08-1998
		NZ	326035 A	28-01-2000
		PL	327312 A1	07-12-1998
		SK	86198 A3	11-02-1999
		WO	9723478 A1	03-07-1997
		ZA	9610735 A	19-06-1997
		HU	9903705 A2	28-05-2000
US 5874442 A	23-02-1999	US	6143758 A	07-11-2000
		US	6214828 B1	10-04-2001
US 2003229099 A1	11-12-2003	US	2002198216 A1	26-12-2002
		WO	03072549 A1	04-09-2003
		US	2004122018 A1	24-06-2004
		AU	8845101 A	13-03-2002
		BR	0113675 A	24-06-2003
		CA	2420673 A1	07-03-2002
		CN	1471524 T	28-01-2004
		EP	1313725 A1	28-05-2003
		HU	0302942 A2	29-12-2003
		JP	2004513885 T	13-05-2004
		MX	PA03001849 A	04-06-2003
		NO	20030918 A	29-04-2003
		NZ	524246 A	26-11-2004
		PL	361103 A1	20-09-2004
		SK	2292003 A3	05-08-2003
		WO	0218368 A1	07-03-2002
US 2004122018 A1	24-06-2004	US	2003229099 A1	11-12-2003
		US	2002198216 A1	26-12-2002
		WO	03072549 A1	04-09-2003

300
300

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 06011602 00000000 Folios: 300
Fecha (AMD): 2006-02-07 16:53:59
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NACI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

PCT

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCIÓN (X) MODELO DE UTILIDAD ( )	( )	( )
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	( )	(X)
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	(X)
-Descripción de la Invención.	( )	(X)
-Dibujos de ser estos pertinentes.	( )	(X)
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	(X)
COMPLETA (X) INCOMPLETA ( )	( )	( )
DISEÑO INDUSTRIAL ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de Identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que Incorpora el diseño.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )
ESQUEMA DE TRAZADO ( )		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	( )	( )
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	( )	( )
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	( )	( )
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	( )	( )
COMPLETA ( ) INCOMPLETA ( )	( )	( )

Firma Responsable: _____

Fecha: _____

302
301

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REINALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
SCHERING CORPORATION

REFERENCIA	Radicación No.	6 11802
	Solicitud internacional	US2004/025042
	Fecha inicio fase nacional	07/03/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	3981

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 07 ABR. 2006
jramos