



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 206**

51 Int. Cl.:
C07D 213/24 (2006.01)
C07D 213/30 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06734147 .9**
96 Fecha de presentación : **01.02.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1846373**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.10.2007**

54 Título: **Derivados de 4-desmetilpenclomedina, su utilización y preparación.**

30 Prioridad: **01.02.2005 US 46692**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.05.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.05.2011

73 Titular/es: **SOUTHERN RESEARCH INSTITUTE**
Office of Comm. & Intell. Property 2000
9th Avenue South P.O. Box 55305
Birmingham, Alabama 35205-5305, US

72 Inventor/es: **Struck, Robert, F.**

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 358 206 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN**CAMPO TÉCNICO**

5 La presente divulgación se refiere a ciertos derivados de 4-desmetilpenclomedina (también denominada en la presente memoria como DM-PEN) y especialmente a derivados tiolo- y tionocarbonato y tiocarbonato de DM-PEN. La presente divulgación también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados descritos de 4-desmetilpenclomedina, así como a un procedimiento para usar los compuestos destinados al tratamiento de cáncer en un mamífero. La presente descripción también se refiere a un procedimiento para producir los compuestos descritos.

ANTECEDENTES

10 Incluso aunque se han producido avances notables en el tratamiento del cáncer, todavía sigue siendo un problema sanitario importante. Se ha dado a conocer que el cáncer es la causa de la muerte de uno de cada cuatro norteamericanos.

15 Entre los fármacos quimioterapéuticos conocidos, se incluyen carmustina, doxorubicina, metotrexato, TAXOL, mostaza de nitrógeno, procarbacin, y vinblastina, por citar sólo unos pocos. Sin embargo, muchos fármacos quimioterapéuticos también producen en el paciente efectos secundarios indeseables. Por ejemplo, la patente US nº 4.717.726 describe un compuesto adecuado para inhibir el crecimiento de ciertos tipos de neoplasmas malignos en mamíferos. Véase también Plowman *et al.*, Cancer Res., 49 (1989), 1909-1915. Sin embargo, el compuesto descrito, 3,5-dicloro-2,4-dimetoxi-6-(triclorometil)piridina, también conocido como penclomedina, no es satisfactorio como un fármaco quimioterapéutico, debido a que se sabe que produce ciertos efectos secundarios indeseables, especialmente en el sistema nervioso central.

20 La penclomedina (PEN) se evaluó en ensayos clínicos de fase I en el Johns Hopkins University Oncology Center, el University of Wisconsin Comprehensive Cancer Center y el Western General Hospital en Edinburg. Hartman *et al.* Murine and human in vivo penclomedine metabolism; Clin Cancer Res 2: 953, 1996; O'Reilly *et al.*, Tissue and tumor distribution of ¹⁴C-penclomedine in rats; Clin Cancer Res 2:541; 1996; Berlin *et al.*, Phase I clinical and pharmacokinetic trial of penclomedine using a novel, two-stage trial design for patients with advanced malignancy; J Clin Oncol 16:1142; 1998; O'Reilly *et al.*, Phase I and pharmacologic studies of penclomedine, a novel alkylating agent in patients with solid tumors; J Clin Oncol 15:1974; 1997 y Jodrell *et al.*, Dose-limiting neurotoxicity in a phase I study of penclomedine (NSC 388720, CRC 88-04), a synthetic alpha-picoline derivative, administered intravenously; Brit J Cancer 77: 808; 1998) para el posible uso en el tratamiento de cancer de mama, basándose en la actividad frente a xenoinjertos de tumor de mama humanos y modelos de tumor mamario experimentales. Plowman *et al.*, Preclinical antitumor activity of an alpha-picoline derivative, penclomedine (NSC 338720), on human and murine tumors; Cancer Res 49: 1909; 1989; y Harrison *et al.*, Preclinical antitumor activity of penclomedine in mice; cross-resistance, schedule-dependence, and oral activity against tumor xenografts in brain; Cancer Res 51: 1979; 1991) y en el tratamiento de tumores de cerebro, basándose en su actividad frente a xenoinjertos de tumor en el cerebro (véase Harrison *et al.*; más arriba).

35 En todos estos ensayos clínicos, se observó neurotoxicidad limitante de la dosis tras la administración tanto intravenosa como oral, y se relacionó con niveles plasmáticos pico de PEN (véase O'Reilly *et al.*, J. Clin Oncol. 12:1974, más arriba).

40 La presencia de estas toxicidades, a concentraciones pico plasmáticas mucho menores en comparación con las dadas a conocer en estudios preclínicos, puede impedir la administración de dosis más elevadas de penclomedina y el logro de concentraciones asociadas con una actividad antitumoral óptima. Berlin *et al.*, Proc. Amer. Assoc. Cancer Res., 36, 238 (1005); O'Reilly *et al.*, Proc. Amer. Soc. Clin. Oncol., 14, 471 (1995).

45 En O'Reilly *et al.*, Clinical Cancer Research, 2 (marzo de 1996), 541-548, se pueden encontrar algunos antecedentes relevantes de la técnica. Esta referencia describe un estudio para evaluar la distribución de ¹⁴C-penclomedina en los tejidos y tumores de ratas que poseen tumores. El estudio encontró que la especie radiactiva predominante en el cerebro fue penclomedina, lo que puede explicar la neurotoxicidad observada del fármaco.

50 La 4-desmetilpenclomedina (DM-PEN) se identificó como el principal metabolito plasmático en pacientes y roedores (véanse Hartman *et al.*, Clin Cancer Res. 2:953, más arriba, y O'Reilly *et al.*; Clin Cancer Res. 2:541; más arriba), y estudios neuroanatómicos de PEN y DM-PEN en ratas revelaron daño cerebeloso sólo en el grupo tratado con PEN (véase O'Reilly *et al.*, The alkylating agent penclomedine induces degeneration of purkinje cells in the rat cerebellum; Invest New Drugs 21:269; 2003).

La 3,5-dicloro-2-metoxi-4-hidroxi-6-(triclorometil)piridina o 4-desmetilpenclomedina se ha sugerido como un compuesto para tratar el cáncer. Véase el documento WO 97/46531 de Hartman *et al.* Véase también Waud *et al.*, 4-Demethylpenclomedine, an antitumor-active, potentially nonneurotoxic metabolite of penclomedine; Cancer Res, 57:815; 1997.

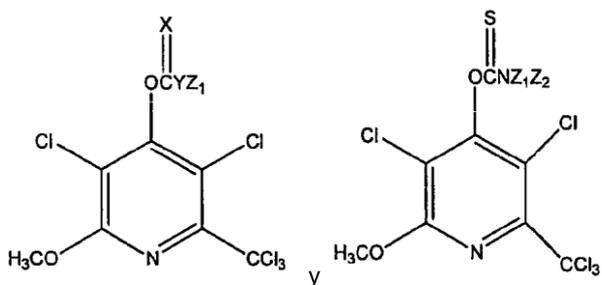
55 Más recientemente, se preparó y evaluó una serie de derivados acíclicos de DM-PEN frente a xenoinjertos de tumor MX-1, otros diversos xenoinjertos de tumores humanos y leucemia murina P388, revelando una potente actividad (véanse Struck *et al.*; Acyl derivatives of demethylpenclomedine, an antitumor active, nonneurotoxic metabolite of penclomedine,

Cancer Chemotherap Pharmacol 48:47; 2001; patente US nº 6.376.518 de Struck y patente US nº 6.391.893 de Struck *et al.*).

5 A pesar de los avances que se han hecho en el tratamiento del cáncer, todavía hay posibilidades de obtener fármacos mejorados que sean eficaces en el tratamiento del cáncer, mientras que al mismo tiempo muestran efectos secundarios adversos reducidos.

SUMARIO DE LA DIVULGACIÓN

La presente divulgación se refiere a nuevos derivados de 4-desmetilpenclomedina representados mediante las siguientes fórmulas:



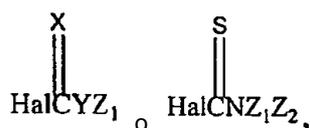
10 en las que cuando X es O, entonces Y es S; y cuando X es S, entonces Y es O o S;

cada uno de Z₁ y Z₂ es un alquilo que tiene C₁-C₁₂, o un arilo que tiene 6-12 átomos de carbono en el anillo; y sus sales farmacéuticamente aceptables.

15 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos descritos anteriormente. Además, se describen procedimientos para usar los compuestos de la presente divulgación para tratar cáncer en un mamífero.

Todavía un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un procedimiento para preparar los compuestos descritos anteriormente.

20 En particular, los presentes compuestos se pueden producir haciendo reaccionar 4-desmetilpenclomedina con un compuesto representado por la fórmula:

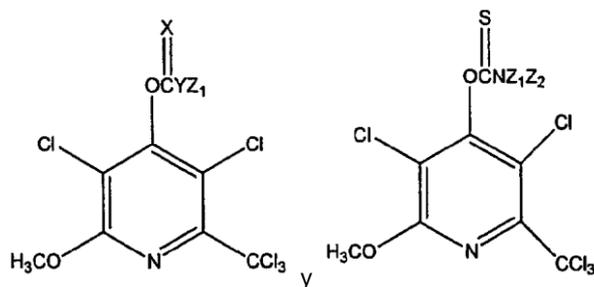


en la que Hal es halógeno, y X e Y son O o S, excepto que tanto X como Y no pueden ser ambos O en el mismo compuesto. Si se desea, tal reacción se puede llevar a cabo en presencia de una base.

25 Otros objetivos y ventajas de la presente divulgación se pondrán más claramente de manifiesto para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada, en la que se muestran y describen únicamente las formas de realización preferidas, únicamente a título ilustrativo del mejor modo. En consecuencia, la descripción se ha de considerar a título ilustrativo.

MEJORES Y DIVERSOS MODOS

30 La presente divulgación se refiere a nuevos derivados de compuestos de 4-desmetilpenclomedina representados por las fórmulas:



en las que cuando X es O, entonces Y es S; y cuando X es S, entonces Y es O o S; y

cada uno de Z₁ y Z₂ es un grupo alquilo que contiene 1-12 átomos de carbono, o un grupo arilo que contiene 6-12 átomos de carbono en el anillo;

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

El grupo alquilo contiene más típicamente 1-4 átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar sustituidos con restos apróticos tales como halo (Cl, F, Br, I), O-alquilo, N(alquilo)₂, aralquilo, tal como bencilo y fenetilo, y heteroaralquilo que contiene 1-3 heteroátomos seleccionados del grupo de nitrógeno, oxígeno y azufre.

10 El término "arilo" se refiere a grupos de hidrocarbonados aromáticos monocíclicos o bicíclicos que tienen 6 a 12 átomos de carbono en la porción anular, tal como grupos fenilo, naftilo, bifenilo y difenilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido, así como grupos heteroarílicos, tales como piridilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, isotiazolilo, furilo y tienilo.

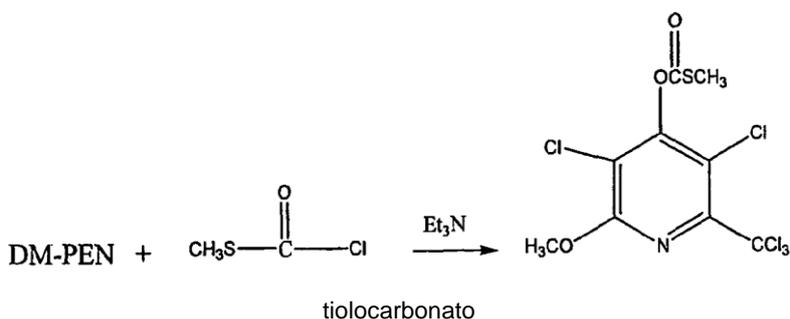
Los ejemplos de grupos alquilo adecuados incluyen metilo, etilo y propilo. Los ejemplos de grupos alquilo ramificados incluyen isopropilo y t-butilo. El grupo arilo es muy especialmente fenilo y un grupo aromático sustituido con alquilo, tal como fenilalquilo de C₁₋₃ y bencilo.

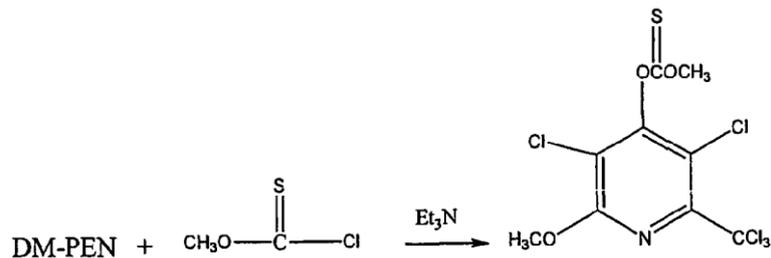
15 Los ejemplos de sales de adición de ácidos farmacéuticamente aceptables incluyen las derivadas de ácidos minerales, tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y sulfúrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido tartárico, acético, cítrico, málico, láctico, fumárico, benzoico, glicólico, glucónico, succínico y arilsulfónico, por ejemplo p-toluenosulfónico.

20 Se ha encontrado según la presente divulgación que los compuestos descritos son sorprendente y ventajosamente útiles tratando cáncer de mamífero, especialmente cáncer humano. Se ha mostrado que los compuestos descritos presentan una actividad generalmente superior en comparación con 4-desmetilpenclomedina y penclomedina. Además, se cree que los compuestos descritos poseen toxicidad reducida, en comparación con tanto desmetilpenclomedina como penclomedina (PEN).

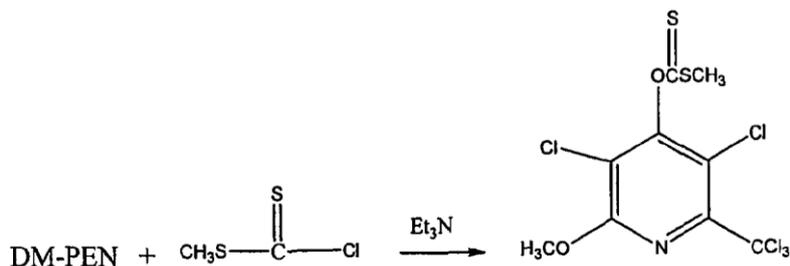
Síntesis de compuestos descritos

25 Un procedimiento general para preparar los compuestos descritos anteriormente es el siguiente: se trató 4-desmetilpenclomedina (DM-PEN) (1 g) en 15 ml de diclorometano seco con una base, tal como 0,5 ml de trietilamina, seguido de un equivalente de un clorotiolocarbonato, un clorotionocarbonato, un cloroditiocarbonato o cloruro de tiocarbamoilo, respectivamente, añadido gota a gota a temperatura ambiente en 5 ml de diclorometano seco. La disolución se agita durante aproximadamente 30 min a temperatura ambiente, y se evapora a sequedad *vía* un aspirador de agua. El resto se tritura con 5 ml de acetona, y se filtra para eliminar hidrocloreuro de trietilamina. El filtrado de acetona se concentra hasta 1 ml y se separa en una placa de gel de sílice de 20,32 centímetros (8 pulgadas), de 2 mm de grosor, que contiene un indicador fluorescente. La banda principal de UV-visible se eluye con acetona, y el disolvente se evapora, dando el producto respectivo con un rendimiento elevado. La caracterización se proporciona mediante espectrometría de masas, que revela el número másico +1 apropiado correspondiente a la estructura esperada, y mediante cromatografía de capa fina, que produce un único componente de UV-visible. A continuación se muestran los esquemas de reacción para preparar compuestos ejemplificativas de esta divulgación.

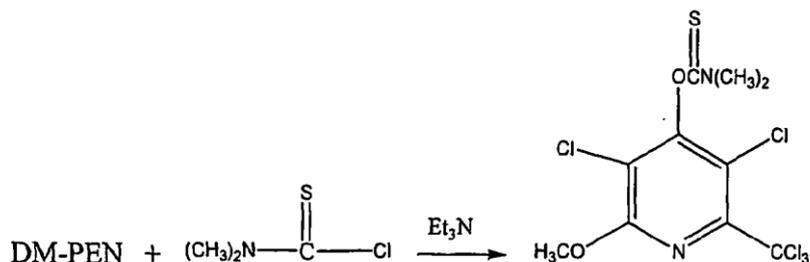




tionocarbonato



5 ditiocarbonato



tiocarbamato

Evaluación Antitumoral in Vivo

10 Las evaluaciones antitumorales se llevan a cabo como se describe previamente (véase Plowman *et al*; más arriba, y Harrison *et al*; más arriba). Se obtuvieron ratones atímicos NCr-nu/nu y CD2F₁, y se enjaularon en jaulas microaislantes estériles, tapadas con un filtro, en una instalación con barrera. Para la inyección i.p. a los ratones, se prepararon DM-PEN y los diversos derivados como una suspensión en hidroxipropilcelulosa acuosa. Se implantaron fragmentos tumorales (30-40 mg) a partir de una pasada in vivo en el panículo adiposo mamario de los ratones.

15 El tratamiento de los grupos de 5 ratones cada uno se inició cuando los tumores alcanzaron aproximadamente 300 mg de masa, y se continuó durante 5 días para todos los grupos de tratamiento. Cada tumor se mide mediante un calibrador en dos dimensiones dos veces a la semana, y se convierte en masa tumoral. La actividad antitumoral se evalúa basándose en el retraso del crecimiento tumoral en comparación con un control tratado con vehículo, y las regresiones tumorales (parciales y completas), y en los supervivientes libres de tumores, y los experimentos se terminaron cuando los tumores del control alcanzaron un tamaño de 1 gramo, tiempo que es típicamente de 57 a 61 días. Para implantes i.c., se implantaron 0,03 ml de una suspensión de tejido tumoral MX-1 fina y uniformemente dividida (que contiene 10⁶ células) en el hemisferio derecho del cerebro de ratones.

20 El tratamiento de los implantes i.c. se inicia 1 día después de la implantación del tumor, y se continúa durante 5 días. Los ratones se monitorizan diariamente para determinar la supervivencia. La actividad antitumoral se evalúa basándose en el porcentaje de incremento de la esperanza de vida (ILS) en comparación con un control tratado con vehículo, y supervivientes a largo plazo.

25

Resultado

Cada derivado se evaluó simultáneamente con un control de DM-PEN frente a tumor MX-1 implantado en el panículo adiposo mamario con tratamiento i.p. Se usó un intervalo de dosificaciones de 135, 90 y 60 mg/kg, incluyendo la dosis máxima tolerada. Todos los derivados de tiocarbonato produjeron una actividad superior a DM-PEN, y producen uno

o dos de cinco supervivientes libres de tumor. En la Tabla 1, se muestran los resultados.

Sin embargo, el derivado de tionocarbonato y ditiocarbonato solo produjeron una baja actividad en este modelo de tumor (datos no mostrados).

- 5 Los derivados de metil tiocarbonato de DM-PEN, (DM-SMTC-PEN), se evaluaron frente a injerto de glioblastoma humano U251 implantado intracranealmente, y se observó que eran comparablemente activos a los derivados acílicos frente a este tumor (véase Struck *et al.*, más arriba). DM-SMTC-PEN también se evaluó frente a glioblastoma multiforme humano D54 implantado intracranealmente, un tumor cerebral muy resistente, y produce un incremento en la esperanza de vida de 18%, una respuesta modesta pero no muy diferente de la producida por BCNU, el fármaco actual de elección para el tratamiento clínico de gliomas malignos, el principal tumor cerebral en los Estados Unidos.
- 10 En la Tabla 2, se muestra la actividad antitumoral de los tiocarbamatos. Frente a xenoinjerto de tumor mamario humano MX-1, se observa una potente actividad antitumoral, mayor que la observada para DM-PEN, para el derivado dimetílico (DM-DMTC-PEN) y el derivado dietílico (DM-DETC-PEN), observándose una actividad en cierto mayor para el derivado dimetílico.
- 15 La evaluación de DM-DMTC-PEN frente a xenoinjerto de tumor cerebral humano U251 implantado intracranealmente para comparación de su actividad con la de DM-SMTC-PEN en un experimento lado a lado revela actividad de un incremento del 44% en la esperanza de vida (ILS), que es ligeramente inferior a DM-SMTC-PEN, que produce una ILS de 56%, pero es idéntica a la de los análogos etílico y fenílico de DM-SMTC-PEN.
- 20 Una preocupación importante para la serie de derivados de penclomedina (PEN) es su posible neurotoxicidad. La PEN se retiró del desarrollo clínico como fármaco potencial para tratar cáncer de mama debido a su neurotoxicidad limitante de la dosis. En consecuencia, DM-SMTC-PEN se evaluó simultáneamente con PEN en un ensayo de comportamiento de neurotoxicidad, y se observó que no es neurotóxica, tal como se indica por la presencia de producción de temblores en el grupo de DM-SMTC-PEN en comparación con el grupo de PEN.

Tabla 1

Respuesta de Tumor Mamario MX-1 Implantado en el Panículo Adiposo Mamario al Tratamiento con 4-DM-PEN, DM-SETC-PEN, DM-SPTC-PEN y DM-SMTC-PEN						
Agente	Dosificación IP (mg/kg/dosis)	Calendario	Regresiones		Retraso del crecimiento (T-C)	Supervivientes libres de tumor
			Parcial	Completa		
4-DM-PEN	135	Días 15-19	2	0	32,8	0/5
DM-SETC-PEN	60	Días 15-19	3	2	>35,2	1/5
DM-SPTC-PEN	135	Días 15-19	2	2	>35,2	1/5
DM-SMTC-PEN	60	Días 15-19	2	2	>41,6	2/5

Derivados de tiocarbonato: R = metil - DM - SMTC - PEN
 R = etil - DM - SETC - PEN
 R = fenil - DM - SPTC - PEN

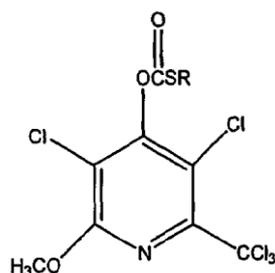
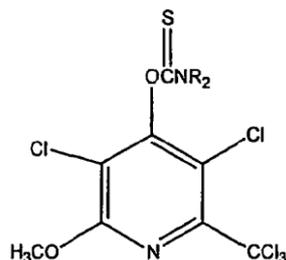


Tabla 2

Respuesta de Tumor Mamario MX-1 Implantado en el Panículo Adiposo Mamario al Tratamiento con 4-DM-PEN, DM-DETC-PEN y DM-DMTC-PEN						
Agente	Dosificación IP (mg/kg/dosis)	Calendario	Regresiones		Retraso del crecimiento (T-C)	Supervivientes libres de tumor
			Parcial	Completa		
4-DM-PEN	135	Días 15-19	2	0	32,8	0/5
DM-DETC-PEN	135	Días 15-19	1	1	>35,2	1/5
DM-DMTC-PEN	135	Días 13-17	1	4	>37,0	3/5

Derivados de tiocarbamato: R = metil - DM - DMTC - PEN
 R = etil - DM - DETC - PEN

25



De acuerdo con la presente divulgación, los derivados de 4-desmetilpenclomedina se pueden usar solos o en asociación apropiada, y también se pueden usar en combinación con vehículos farmacéuticamente aceptables y otros compuestos farmacéuticamente activos, tales como otros fármacos para el tratamiento del cáncer. Los derivados de 4-desmetilpenclomedina también se pueden usar como sus sales de adición de ácidos. El agente activo puede estar presente en la composición farmacéutica en cualquier cantidad adecuada.

Los vehículos farmacéuticamente aceptables descritos en la presente memoria, por ejemplo, vehículos, adyuvantes, excipientes, o diluyentes, son bien conocidos por los expertos en la materia. Típicamente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es químicamente inerte a los compuestos activos, y no tiene efectos secundarios perjudiciales ni toxicidad en las condiciones de uso. Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden incluir polímeros y matrices de polímeros.

La elección del vehículo se determinará en parte mediante el procedimiento particular usado para administrar la composición. En consecuencia, existe una gran variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención. Las siguientes formulaciones para la administración oral, en aerosol, parenteral, subcutánea, intravenosa, intraarterial, intramuscular, intraperitoneal, intratecal, rectal, y vaginal son meramente ejemplares.

Las formulaciones adecuadas para administración oral pueden consistir en (a) disoluciones líquidas, tales como una cantidad eficaz del compuesto disuelto en diluyentes, tales como agua, disolución salina, o zumo de naranja; (b) cápsulas, saquitos, comprimidos, pastillas, y trociscos, conteniendo cada uno una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como sólidos o gránulos; (c) polvos; (d) suspensiones en un líquido apropiado; y (e) emulsiones adecuadas. Las formulaciones líquidas pueden incluir diluyentes, tales como agua y alcoholes, por ejemplo etanol, alcohol bencílico, propilenglicol, glicerina, y los alcoholes polietilenados, ya sea con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión, o agente emulsionante farmacéuticamente aceptable. Las formas en cápsulas pueden ser del tipo normal de gelatina con cubierta dura o blanda, que contienen, por ejemplo, tensioactivos, lubricantes, y cargas inertes, tales como lactosa, sacarosa, fosfato de calcio, y almidón de maíz. Las formas de comprimidos pueden incluir una o más de los siguientes: lactosa, sacarosa, manitol, almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico, celulosa microcristalina, goma arábica, gelatina, goma guar, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de cinc, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, diluyentes, agentes tamponantes, agentes disgregantes, agentes humectantes, conservantes, agentes saborizantes, y vehículos farmacológicamente compatibles. Las formas de pastillas pueden comprimir el ingrediente activo en un sabor, habitualmente sacarosa y goma arábica o tragacanto, así como tabletas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábica, emulsiones, y geles que contienen, además del ingrediente activo, vehículos tales como se conocen en la técnica.

Los derivados de 4-desmetilpenclomedina, solos o en combinación con otros componentes adecuados, se pueden obtener en formulaciones de aerosol para ser administrados vía inhalación. Estas formulaciones en aerosol se pueden colocar en propelentes aceptables a presión, tales como diclorodifluorometano, propano, y nitrógeno. También se pueden formular como fármacos para preparaciones no presurizadas, tales como en un nebulizador o un atomizador.

Las formulaciones adecuadas para administración parenteral incluyen disoluciones estériles isotónicas, acuosas y no acuosas, para inyección, que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del receptor al que se destina, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y conservantes. El compuesto se puede administrar en un diluyente fisiológicamente aceptable en un vehículo farmacéutico, tal como un líquido estéril o mezcla de líquidos, incluyendo agua, disolución salina, dextrosa acuosa y disoluciones de azúcares relacionados, un alcohol, tal como etanol, isopropanol, o alcohol hexadecílico, glicoles, tales como propilenglicol o polietilenglicol, tal como poli(etilenglicol) 400, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolan-4-metanol, éteres, un aceite, un ácido graso, un éster o glicérido de ácido graso, o un glicérido de ácido graso acetilado con o sin la adición de un tensioactivo farmacéuticamente aceptable, tal como un jabón o un detergente, agente de suspensión, tal como pectina, carbómeros, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, o carboximetilcelulosa, o agentes emulsionantes y otros adyuvantes farmacéuticos.

Los aceites que se pueden usar en formulaciones parenterales incluyen aceites de petróleo, aceites animales, vegetales, o sintéticos. Los ejemplos específicos de aceites incluyen de cacahuete, de haba de soja, de sésamo, de semilla de algodón, de maíz, de oliva, vaselina, y mineral. Los ácidos grasos adecuados para uso en formulaciones

- parenterales incluyen ácido oleico, ácido esteárico, y ácido isoesteárico. El oleato de etilo y el miristato de isopropilo son ejemplos de ésteres de ácidos grasos adecuados. Los jabones adecuados para su utilización en formulaciones parenterales incluyen sales de metales alcalinos, de amonio y de trietanolamina grasas, y los detergentes adecuados incluyen (a) detergentes catiónicos, tales como, por ejemplo, haluros de dimetildialquilamonio, y haluros de alquilpiridinio, (b) detergentes aniónicos, tales como, por ejemplo, sulfonatos de alquilo, de arilo y de olefinas, sulfatos de alquilo, de olefinas, de éteres, y de monoglicéridos, y sulfosuccinatos, (c) detergentes no aniónicos, tales como, por ejemplo, óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidos grasos, y copolímeros de polioxietileno y polipropileno, (d) detergentes anfóteros, tales como, por ejemplo, β -aminopropionatos de alquilo, y sales de amonio cuaternario de 2-alquilimidazolina, y (e) sus mezclas.
- Las formulaciones parenterales contienen típicamente desde aproximadamente 0,5% hasta aproximadamente 25% en peso del ingrediente activo en disolución. En dichas formulaciones se pueden usar conservantes y tampones adecuados. Para minimizar o eliminar la irritación en el sitio de la inyección, tales composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos que tienen un balance hidrófilo-lipófilo (HLB) de alrededor de 12 a alrededor de 17. La cantidad de tensioactivo en tales formulaciones está comprendida entre aproximadamente 5% y aproximadamente 15% en peso. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos con polietilensorbitán, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de peso molecular elevado de óxido de etileno con una base hidrófoba, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.
- Los excipientes farmacéuticamente aceptables son también bien conocidos por los expertos en la materia. La elección del excipiente estará determinada en parte por el compuesto particular, así como por el procedimiento particular usado para administrar la composición. En consecuencia, hay una amplia variedad de formulaciones adecuadas de la composición farmacéutica de la presente invención. Los siguientes procedimientos y excipientes son meramente ejemplificativos. Los excipientes farmacéuticamente aceptables preferentemente no interfieren con la acción de los ingredientes activos, y no provocan efectos secundarios adversos. Los vehículos y excipientes adecuados incluyen disolventes tales como agua, alcohol, y propilenglicol, absorbentes sólidos y diluyentes, agentes tensioactivos, agentes de suspensión, aglutinantes para la formación de comprimidos, lubricantes, sabores, y agentes colorantes.
- Las formulaciones se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis cerrados herméticamente, tales como ampollas y viales, y se pueden almacenar en un estado liofilizado que sólo requiere la adición del excipiente líquido estéril, por ejemplo agua, para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Las disoluciones y suspensiones para inyección extemporáneas se pueden preparar a partir de polvos, gránulos, y comprimidos estériles. Los requisitos para vehículos farmacéuticos activos para composiciones inyectables son bien conocidos por los expertos ordinarios en la técnica. Véanse *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J.B. Lippincott Co., Filadelfia, PA, Banker y Chalmers, Eds., 238-250 (1982) y *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4ª ed., 622-630 (1986).
- Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen pastillas que comprenden el ingrediente activo en un sabor, habitualmente sacarosa y goma arábiga o tragacanto; tabletas que comprenden el ingrediente activo en una base inerte, tal como gelatina y glicerina, o sacarosa y goma arábiga; y colutorios, que comprenden el ingrediente activo en un vehículo líquido adecuado; así como cremas, emulsiones, y geles, que contienen, además del ingrediente activo, vehículos tales como se conocen en la técnica.
- Adicionalmente, las formulaciones adecuadas para administración rectal se pueden presentar como supositorios mezclando con una variedad de bases tales como bases emulsionantes o bases solubles en agua. Las formulaciones adecuadas para administración vaginal se pueden presentar como pesarios, tampones, cremas, geles, pastas, espumas, o fórmulas de pulverización que contienen, además del ingrediente activo, vehículos tales como se conocen en la técnica como apropiados.
- El experto en la materia apreciará que existen procedimientos adecuados para administrar un compuesto de la presente invención a un animal, y, aunque se puede usar más de una ruta para administrar un compuesto particular, una ruta particular puede proporcionar una reacción más inmediata y más eficaz que otra ruta.
- La presente divulgación proporciona además un procedimiento para tratar cáncer en un mamífero, especialmente seres humanos. El procedimiento comprende administrar al mamífero una cantidad para tratamiento eficaz de un derivado de 4-desmetilpenclomedina descrito anteriormente.
- En cuanto a estas aplicaciones, el presente procedimiento incluye la administración a un animal, particularmente un mamífero, y más particularmente un ser humano, de una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto eficaz en la inhibición de neoplasia y crecimiento tumoral.
- Los compuestos y composiciones descritos se pueden administrar para tratar diversos cánceres, incluyendo leucemias y linfomas tales como leucemia linfocítica aguda, leucemias no linfocíticas agudas, leucemia linfocítica crónica, leucemia mielógena crónica, enfermedad de Hodgkin, linfomas no de Hodgkin, y mieloma múltiple, tumores sólidos de la niñez, tales como tumores cerebrales, neuroblastoma, retinoblastoma, tumor de Wilms, tumores óseos, y sarcomas de tejidos blandos, tumores sólidos habituales de adultos, tales como cáncer pulmonar, cáncer de colon y de recto, cáncer de mama, cáncer de próstata, cánceres urinarios, cánceres uterinos, cánceres bucales, cánceres pancreáticos, melanoma y otros cánceres de piel, cáncer de estómago, cáncer ovárico, tumores cerebrales, cáncer de hígado, cáncer de laringe, cáncer de tiroides, cáncer esofágico, y cáncer testicular.

El procedimiento descrito en la presente memoria es particularmente aplicable en el tratamiento de tumores cerebrales, del colon, renales y mamarios, y preferentemente tumores del colon, cerebrales y mamarios. El procedimiento se puede llevar a cabo sobre mamíferos, particularmente seres humanos.

5 La dosis administrada a un animal, particularmente un ser humano, en el contexto de la presente invención, debería de ser suficiente para efectuar una respuesta terapéutica en el animal a lo largo de un marco de tiempo razonable. El experto en la materia reconocerá que la dosis dependerá de una variedad de factores, incluyendo el estado del animal, el peso corporal del animal, así como la gravedad y etapa del cáncer.

10 Una dosis adecuada es la que dará como resultado una concentración del agente activo en el tejido tumoral que se sabe que efectúa la respuesta deseada. La dosis preferida es la cantidad que da como resultado una inhibición máxima del cáncer, sin efectos secundarios no manejables.

15 La cantidad total del compuesto de la presente divulgación administrado en un tratamiento típico está preferentemente comprendida entre aproximadamente 60 mg/kg y aproximadamente 2000 mg/kg de peso corporal para ratones, y entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal, y más preferentemente entre 5 mg/kg y aproximadamente 20 mg/kg de peso corporal para seres humanos. Esta cantidad total se administra típicamente, pero no necesariamente, como una serie de dosis más pequeñas durante un período desde aproximadamente 1 día hasta aproximadamente 24 meses, y preferentemente durante un período de 28 días a aproximadamente 12 meses.

20 El tamaño de la dosis también estará determinado por la ruta, tiempo y frecuencia de administración, así como por la existencia, naturaleza y grado de cualesquiera efectos secundarios adversos que puedan acompañar a la administración del compuesto, y el efecto fisiológico deseado. El experto en la materia apreciará que diversas patologías o enfermedades, en particular patologías o enfermedades crónicas, pueden requerir un tratamiento prolongado que implique administraciones múltiples.

25 El procedimiento descrito comprende administrar además un agente quimioterapéutico distinto de los derivados de la presente invención. Para este fin, se puede utilizar cualquier agente quimioterapéutico adecuado. El agente quimioterapéutico se selecciona típicamente de entre el grupo constituido por agentes alquilantes, antimetabolitos, productos naturales, agentes hormonales, y agentes misceláneos.

Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos alquilantes incluyen carmustina, clorambucilo, cisplatino, lomustina, ciclofosfamida, melfalán, mecloretamina, procarbina, tiotepa, mostaza de uracilo, trietilenmelamina, busulfán, pipobromán, estreptozocina, ifosfamida, dacarbacina, carboplatino, y hexametilmelamina.

30 Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos que son antimetabolitos incluyen arabinósido de citosina, fluorouracilo, gemcitabina, hidroxurea, mercaptopurina, metotrexato, tioguanina, floxuridina, fludarabina, cladribina y L-asparaginasa.

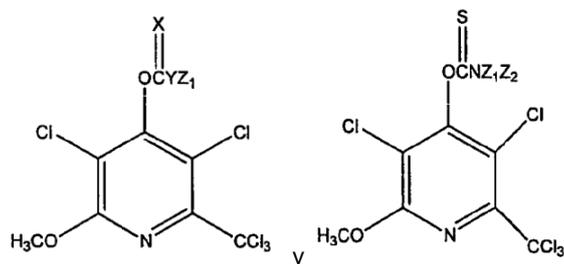
Los ejemplos de agentes quimioterapéuticos que son productos naturales incluyen actinomicina D, bleomicina, camptotecinas, daunomicina, doxorubicina, etopósido, mitomicina C, TAXOL (paclitaxel), taxotere, tenipósido, vincristina, vinorelbina, idarrubicina, MITHRACINTM (plicamicina), y desoxicofomicina.

35 Un ejemplo de un agente quimioterapéutico hormonal incluye tamoxifeno. Los ejemplos de los agentes quimioterapéuticos misceláneos mencionados anteriormente incluyen mitotano, mitoxantrona, vinblastina, y levamisol.

40 La descripción anterior ilustra y describe la divulgación. Adicionalmente, la divulgación muestra y describe sólo las formas de realización preferidas, pero, como se menciona anteriormente, se debe entender que puede ser utilizada en diversas otras combinaciones, modificaciones, y entornos, y es susceptible de cambios o modificaciones dentro del alcance de los conceptos de la invención como se expresan en la presente memoria, de acuerdo con las enseñanzas anteriores y/o la pericia o conocimiento de la técnica relevante. Las formas de realización descritas en la presente memoria anteriormente están destinadas además a explicar los mejores modos conocidos por el solicitante, y para permitir que otros expertos en la materia utilicen la divulgación en dichas formas de realización u otras y con las diversas modificaciones requeridas por las aplicaciones particulares o sus usos.

REIVINDICACIONES

1. Derivado de 4-desmetilpenclomedina representado por las fórmulas:



en las que cuando X es O, entonces Y es S; y cuando X es S, entonces Y es O o S;

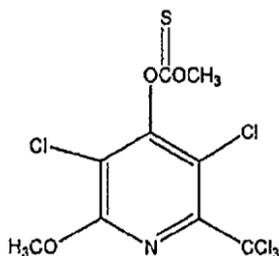
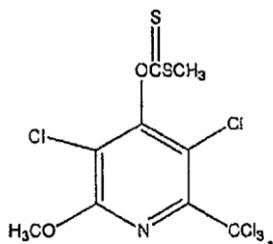
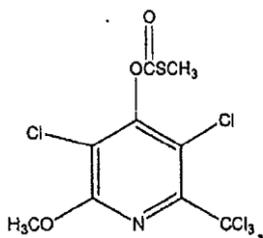
cada uno de Z₁ y Z₂ es un alquilo que tiene C₁-C₁₂, o un arilo que tiene 6-12 átomos de carbono en el anillo;

5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

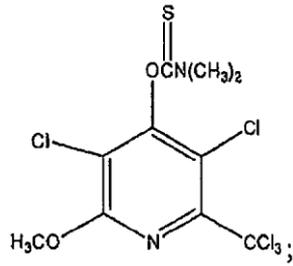
2. Derivado según la reivindicación 1, en el que dicho grupo alquilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono.

3. Derivado según la reivindicación 1, en el que dicho grupo alquilo es metilo.

4. Derivado según la reivindicación 1, que se selecciona de entre el grupo constituido por:

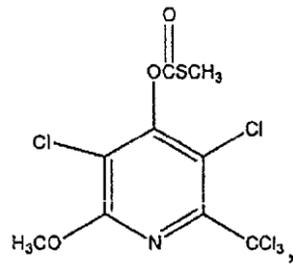


y



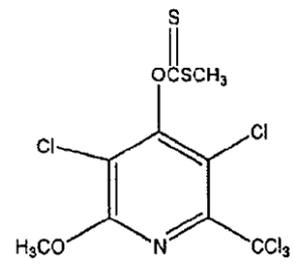
y sus sales farmacéuticamente aceptables.

5. Derivado según la reivindicación 1, que se representa mediante la fórmula:



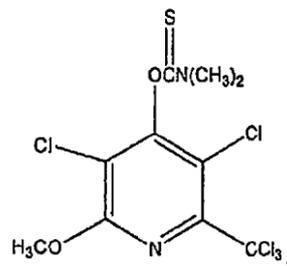
5 y sus sales farmacéuticamente aceptables.

6. Derivado según la reivindicación 1, que se representa mediante la fórmula:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

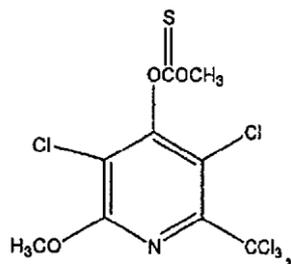
7. Derivado según la reivindicación 1, que se representa mediante la fórmula:



10

y sus sales farmacéuticamente aceptables.

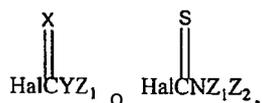
8. Derivado según la reivindicación 1, que se representa mediante la fórmula:



y sus sales farmacéuticamente aceptables.

9. Composición farmacéutica que comprende un compuesto según la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

- 5 10. Compuesto según la reivindicación 1, para su utilización en un procedimiento destinado al tratamiento del cáncer en un mamífero, que comprende administrar al mamífero una cantidad eficaz para el tratamiento del cáncer de dicho compuesto.
11. Compuesto según la reivindicación 10, en el que el cáncer se selecciona de entre el grupo constituido por tumores mamarios y tumores cerebrales.
- 10 12. Compuesto según la reivindicación 10, en el que la cantidad de tratamiento está comprendida entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal del mamífero.
13. Compuesto según la reivindicación 12, en el que la cantidad de tratamiento está comprendida entre aproximadamente 5 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg del peso corporal del mamífero.
- 15 14. Compuesto según la reivindicación 10, en el que el tratamiento se lleva a cabo durante un período comprendido entre 1 día y aproximadamente 24 meses.
15. Compuesto según la reivindicación 10, en el que el derivado se administra oral, intravenosa o intraperitonealmente.
16. Compuesto según la reivindicación 10, en el que el mamífero es ser humano.
17. Procedimiento para producir un derivado según la reivindicación 1, que comprende hacer reaccionar 4-desmetilpenclomedina con un compuesto representado por la fórmula:



en la que Hal es halógeno, y X e Y son O o S, excepto que tanto X como Y no pueden ser O en el mismo compuesto.

18. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que Hal es Cl.
19. Procedimiento según la reivindicación 17, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de una base.