



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 365 028**

51 Int. Cl.:
A61K 33/24 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07701315 .9**
96 Fecha de presentación : **13.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1984005**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **29.10.2008**

54 Título: **Uso de complejos de galio(iii) para el tratamiento de melanomas.**

30 Prioridad: **13.02.2006 AT A 220/2006**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
20.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
20.09.2011

73 Titular/es: **NIKI PHARMA Inc.**
80 River Street, 5D
Hoboken, New Jersey 07030, US

72 Inventor/es: **Kepler, Bernhard**

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 365 028 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de complejos de galio(III) para el tratamiento de melanomas

La presente invención se refiere al uso de complejos de galio(III) para el tratamiento de melanomas.

5 Se sabe que las sales simples de galio, tales como el cloruro de galio(III) y el nitrato de galio, se usan para luchar contra las enfermedades tumorales en los seres humanos. Collery, por ejemplo, describe el uso del cloruro de galio en el tratamiento de varios tumores humanos en US 4.596.710. US 4.529.593 describe el uso del nitrato de galio, entre otros, para tratar la hipercalcemia asociada a tumores. Una desventaja importante de estos pequeños compuestos inorgánicos es, por una parte, la biodisponibilidad muy limitada en el caso de una aplicación oral y, por otra parte, la grave nefrotoxicidad, lo que hace muy difícil la aplicación clínica en los seres humanos (Krakoff et al., 10 Cancer 44, 1722-1727, 1997; Senderowicz et al., Urol. Int. 1999, 63, 120-125; Fagbemi et al. Seminars in Urologic Oncology, 1998, 16, 23-29; Schwartz et al. Anticancer Res. 1984, 4, 317-318). Aparte de esto, en el uso de las sales simples de galio también se han observado pérdida de peso, neumonía y daño hepático (Hart et al., J. Natl. Cancer Inst. 47, 1121-1127, 1971). Por lo tanto, ha existido una búsqueda de alternativas a las sales simples de galio, cloruro de galio y nitrato de galio.

15 Un compuesto que evita las desventajas mencionadas anteriormente es el maltolato de galio, que está ensayándose clínicamente en la actualidad (Lawrence Bernstein, WO 93/09776). Este compuesto se distingue por una biodisponibilidad significativamente incrementada.

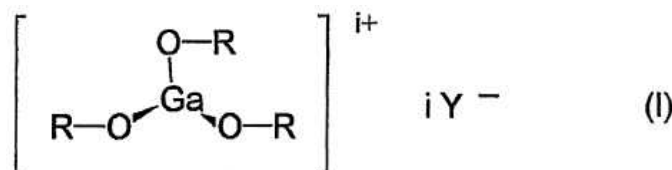
Asimismo, los complejos de galio(III) con ligandos que contienen nitrógeno muestran una lipofilicidad mucho mayor y una biodisponibilidad mejorada después de la aplicación oral y pudieron mostrar su efecto anti-tumoral en tumores 20 animales experimentales, tal como sarcomas de tejido blando (Collery et al. WO 93/02087; Thiel et al. en: Relevance of Tumour Models for Anticancer Drug Development. Contrib. Oncol. Basel, Karger, 54, 439-442, 1999). La aplicación oral se desea particularmente en el caso de los compuestos de galio en el tratamiento de enfermedades tumorales ya que debido al mecanismo de la inhibición de la ribonucleótido reductasa, estos compuestos deberían administrarse, si es posible, continuamente durante un periodo largo de tiempo.

25 WO 02/074304 describe el uso de complejos de galio(III) con ligandos que contienen nitrógeno en combinación con otros agentes citostáticos terapéuticamente eficaces, tales como p. ej. varios complejos de platino(II).

Sorprendentemente, ahora se ha encontrado que los complejos de galio(III) de la fórmula general (I) son particularmente útiles, también sin estar combinados con otros compuestos citotóxicos, en el tratamiento de melanomas. Existe una gran demanda continua de fármacos eficaces para esta indicación. Se ha podido mostrar en 30 estudios preclínicos que los complejos de galio de la fórmula general (I) presentan una actividad alta en el tratamiento de estas enfermedades cancerosas.

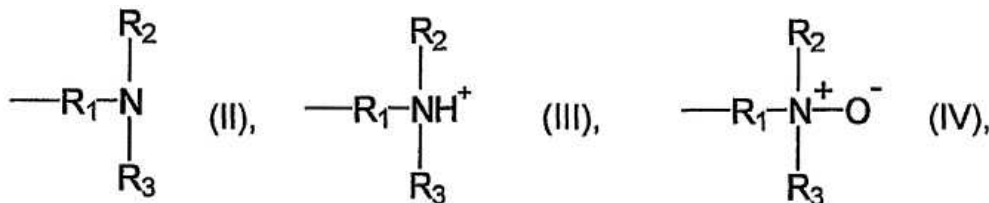
Por lo tanto, el objeto de la presente invención es tratar melanomas.

Este objeto se consigue por el uso de un compuesto de la fórmula general (I)



35 en la que R

es un grupo que contiene N, seleccionado de un grupo de la fórmula general (II) a (VII):

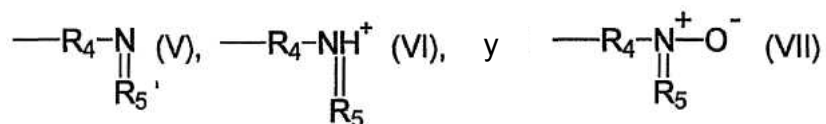


en la que

40 R₁ es alquileo-C₁-C₆, cicloalquileo-C₃-C₈, cicloalqueniilo-C₃-C₈, alqueniilo-C₂-C₆, un sistema de anillos C₆-C₁₄ mononuclear o polinuclear, opcionalmente aromático o un heterociclo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido;

R₂ y R₃ son alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalqueno-C₃-C₈, alqueno-C₂-C₁₀, un sistema de anillos C₆-C₁₄ mononuclear o polinuclear, opcionalmente aromático o un heterociclo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, o hidrógeno;

5 y R₁ y R₂, o R₁ y R₃, o R₂ y R₃ pueden formar un heterociclo que puede contener opcionalmente átomos de nitrógeno adicionales;



en la que

R₄ tiene el mismo significado que R₁, R₅ tiene el mismo significado que R₂, y

10 R₄ y R₅ conjuntamente con N pueden formar un sistema de anillos opcionalmente aromático que puede contener átomos de nitrógeno adicionales;

i es un número entero de 0 a 3 y corresponde a la suma de los grupos que contienen N de fórmulas (III) y/o (VI);

15 Y es un halógeno, un pseudohalógeno, HCO₃ o R'COO, en el que R' es alquilo-C₁-C₆, alqueno-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₆, cicloalqueno-C₃-C₆, arilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, y/o un anión fisiológicamente compatible, y

las sales de adición fisiológicamente compatibles de éstos.

Además, se prefiere que el heterociclo para R₁ sea un heterociclo mononuclear o polinuclear básico con uno o más átomos de nitrógeno.

20 En una realización preferida, R₁ es alqueno-C₁-C₆, cicloalqueno-C₃-C₆, cicloalqueno-C₃-C₆, alqueno-C₂-C₆, arileno-C₆-C₁₄ o un heterociclo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, y

R₂ y R₃ son alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₃-C₆, cicloalqueno-C₃-C₆, alqueno-C₂-C₁₀, arilo-C₆-C₁₄ o un heterociclo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, o hidrógeno.

R₁ es preferiblemente:

25 alqueno-C₁-C₅, tal como n-buteno o n-penteno, particularmente alqueno-C₁-C₃, tal como metileno, etileno, n-propileno o i-propileno;

alqueno-C₂-C₅, tal como butileno o pentileno, particularmente alqueno-C₂-C₃, tal como etenileno o propenileno;

cicloalqueno-C₃-C₆, tal como ciclopentileno o ciclohexileno, particularmente cicloalqueno-C₃-C₄, tal como ciclopropileno o ciclobutileno;

30 cicloalqueno-C₃-C₆, particularmente cicloalqueno-C₅-C₆, tal como ciclopentenileno o ciclohexenileno; arileno-C₆-C₁₀, particularmente bencileno.

R₂ y R₃ son preferiblemente:

alquilo-C₁-C₆, tal como n-butilo, n-pentilo, o n-hexilo, particularmente alquilo-C₁-C₃, tal como metilo, etilo, n-propilo o i-propilo;

35 alqueno-C₂-C₆, tal como butenilo, pentenilo, particularmente alqueno-C₂-C₃, tal como etenilo o propenilo;

cicloalquilo-C₃-C₆, tal como ciclopentilo o ciclohexilo, particularmente cicloalquilo-C₃-C₆, tal como ciclopropilo o ciclobutilo;

cicloalqueno-C₃-C₆, particularmente cicloalqueno-C₅-C₆, tal como ciclopentenilo o ciclohexenilo;

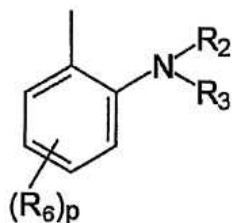
arilo-C₆-C₁₀, particularmente bencilo.

40 En una realización preferida, R₄ y R₅ forman un anillo aromático.

En realizaciones preferidas, R₁, R₂ y/o R₃ están sustituidos con:

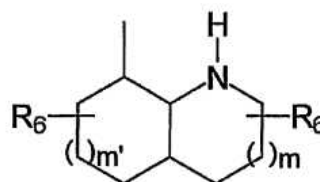
hidroxilo, amino, $-\text{SO}_3\text{H}$, halógeno, alquilo- $\text{C}_1\text{-C}_4$, alqueno- $\text{C}_2\text{-C}_4$, cicloalquilo- $\text{C}_3\text{-C}_6$, cicloalqueno- $\text{C}_3\text{-C}_6$, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -alqueno- $\text{C}_1\text{-C}_4$, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -mercapto, alquil- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -mercapto-alqueno- $\text{C}_1\text{-C}_4$, formilo, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -carbonilo, alcoxi- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -carbonil-alqueno- $\text{C}_1\text{-C}_4$, di-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -amino, di-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -amino-alqueno- $\text{C}_1\text{-C}_4$, di-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -aminocarbonilo, di-alquil- $\text{C}_1\text{-C}_4$ -aminocarbonil-alqueno- $\text{C}_1\text{-C}_4$.

5 Además, los grupos de la fórmula general (II) se seleccionan preferiblemente de los grupos de fórmulas (VIII) y (IX)



(VIII)

y



(IX)

en la que

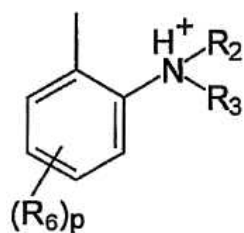
R_2, R_3 son como se han definido anteriormente,

R_6 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido,

10 p es 0 a 4,

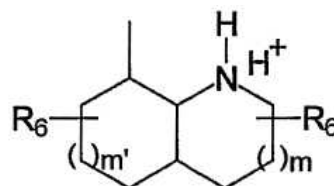
m, m' son 0 a 2, particularmente 1.

Además, si p es igual a 2, dos sustituyentes R_6 en posición orto pueden formar un ciclo opcionalmente aromático.



(X)

y



(XI)

En realizaciones preferidas, R_6 está sustituido, como se ha definido anteriormente, por R_1, R_2 y/o R_3 .

15 Los grupos de la fórmula general (III) se seleccionan preferiblemente de los grupos de fórmulas (X) y (XI)

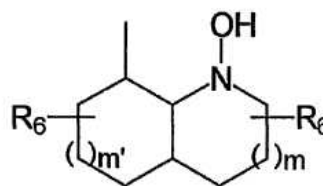
en la que

$\text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_6, p, m, m'$ son como se han definido anteriormente.

Los grupos de la fórmula general (IV) se seleccionan preferiblemente de los grupos de fórmulas (XII) y (XIII)



(XII)

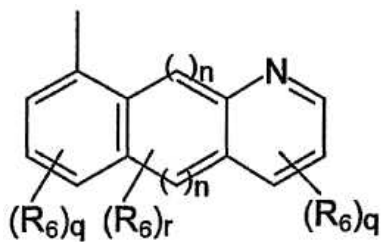


(XIII)

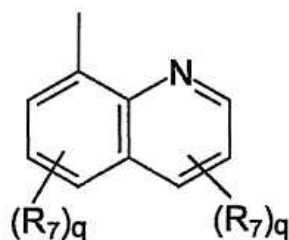
20 en la que

R_2, R_3, R_6, p, m, m' son como se han definido anteriormente.

Los grupos de la fórmula general (V) se seleccionan preferiblemente de las fórmulas (XIV) y (XV)



(XIV),



(XV),

en la que

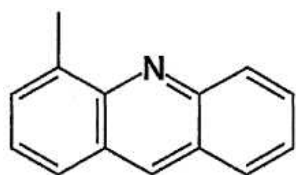
5 R_6 es como anteriormente,

R_7 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, cada uno de los cuales puede estar sustituido o no sustituido, halógeno, sulfonilo,

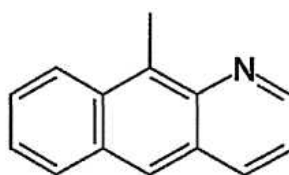
q es 0 a 3,

r es 0 a 2, y

10 n es 0 a 2, particularmente 1.

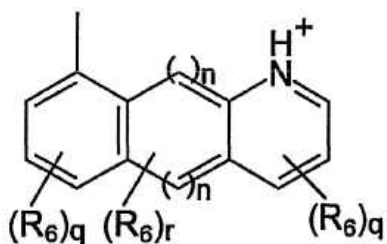


y

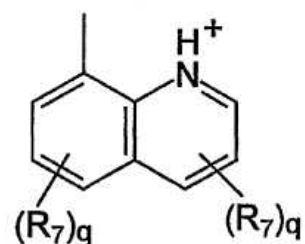


Además, si q o r es igual a 2, dos sustituyentes R_6 en posición orto pueden formar un ciclo opcionalmente aromático.

Los grupos de la fórmula general (VI) se seleccionan preferiblemente de las fórmulas (XVI) y (XVII)



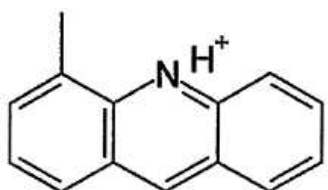
(XVI),



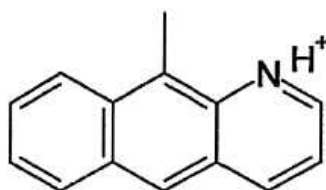
(XVII)

15 en la que

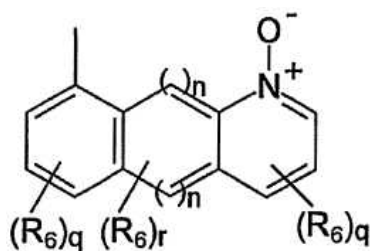
R_6, R_7, q, r, n son como se han definido anteriormente,



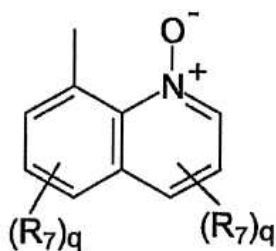
y



Los grupos de la fórmula general (VII) se seleccionan preferiblemente de las fórmulas (XIII) y (XIX)



(XVIII),

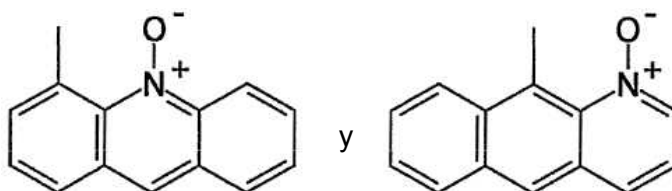


(XIX),

en la que

R_6 , R_7 , q , r , n

son como se han definido anteriormente,



5

En una realización preferida adicional, Y en la fórmula general (I) es cloro.

Particularmente preferiblemente, q y $r = 0$ en los grupos de fórmulas (XIV), (XV), (XVI), (XVII), (XVIII) y (XIV).

R en la fórmula general (I) es bastante particularmente preferiblemente un grupo de fórmula (XV) y ($q = 0$).

10

La presente invención también se refiere al uso de los complejos de galio(III) de la fórmula general (I) para preparar un medicamento para tratar melanomas.

15

Los melanomas que son adecuados para el tratamiento con un complejo de galio de la fórmula general (I) pueden ser un melanoma amelanótico, un melanoma lentigo maligno, un melanoma lentiginoso acral, un melanoma de células epiteloideas, un melanoma nodular, un melanoma en conexión con nevus, un melanoma con extensión superficial o un melanoma de células piramidales. Las metástasis de estos tumores en otros órganos también puede tratarse con un complejo de galio de la fórmula general (I).

Para tratar las enfermedades cancerosas mencionadas anteriormente, el complejo de galio de fórmula (I) se administra particularmente preferiblemente oralmente, pero también intravenosamente, intramuscularmente, intraperitonealmente o subcutáneamente. También es posible la aplicación externa o local. Se prefiere una administración por aplicación oral.

20

El uso de los complejos de galio(III) según la invención puede realizarse en cualquier formulación adecuada, con la condición de que se asegure la formación o mantenimiento de niveles adecuados de los ingredientes activos. Esto puede lograrse, p. ej. mediante la administración oral o parenteral a dosis adecuadas. Ventajosamente, la preparación farmacéutica del ingrediente activo está en la forma de dosis unitarias que están adaptadas a la administración deseada. Una dosis unitaria puede ser, p. ej. un comprimido, un comprimido recubierto, una cápsula, un supositorio o una cantidad de volumen adecuada de un polvo, granulado, disolución, emulsión o suspensión.

25

Una "dosis unitaria" en el significado de la presente invención se entiende que es una unidad definida físicamente que contiene una cantidad individual del ingrediente activo en combinación con una sustancia vehicular farmacéutica y el contenido del ingrediente activo del que corresponde a una fracción o múltiples de una dosis única terapéutica. Una dosis única contiene preferiblemente la cantidad del ingrediente activo que se administra en una aplicación y normalmente corresponde a una dosis diaria completa, la mitad de una dosis diaria, un tercio de una dosis diaria o un cuarto de una dosis diaria. Si sólo se necesita una fracción, por ejemplo la mitad de la dosis unitaria o un cuarto de la dosis unitaria, para una administración única terapéutica, la dosis unitaria es preferiblemente divisible, p. ej. en la forma de un comprimido con un punto de fractura.

30

35

Si se realiza en dosis unitarias y si se pretende para aplicaciones, por ejemplo, con seres humanos, el uso de los complejos de galio(III) según la invención en un medicamento adecuado puede realizarse con aproximadamente 0,1 mg a 3.000 mg, preferiblemente 10 mg a 2.000 mg y particularmente 30 mg a 1.500 mg del ingrediente activo. El

ingrediente activo puede administrarse una vez, pero también continuamente durante un periodo largo de tiempo. Con un tratamiento oral pueden usarse dosificaciones similares.

5 El uso terapéutico de los complejos de galio(III) según la invención en un medicamento puede tener lugar 1 a 4 veces al día en momentos fijos o variables, p. ej. siempre antes de las comidas y/o por la tarde. Sin embargo, puede ser necesario cambiar dichas dosificaciones, concretamente dependiendo del tipo, peso corporal y edad de los individuos que se van a tratar, la clase y gravedad de la enfermedad, el modo de preparación y la aplicación de los medicamentos y el periodo o intervalo en el que se realiza la administración. Por ejemplo, en algunos casos puede ser suficiente usar una cantidad menor de la mencionada anteriormente del ingrediente activo mientras que en otros casos la cantidad indicada anteriormente del ingrediente activo puede superarse. También puede resultar conveniente cuando el medicamento se administra sólo una vez o en un intervalo de varios días.

10 Todos los expertos en la técnica pueden fijar la dosificación óptima necesaria y el tipo de aplicación de los complejos de galio(III) debido a sus conocimientos técnicos.

15 El uso de los complejos de galio(III) según la invención puede ser en la forma de medicamentos que normalmente comprenden el complejo de galio(III) y vehículos del medicamento no tóxicos farmacéuticamente tolerados que se usan como mezcla o diluyente, p. ej. en forma sólida, semisólida o líquida, o como un agente de recubrimiento, p. ej. en la forma de una cápsula, un recubrimiento de comprimidos, una bolsa u otro contenedor para el ingrediente terapéuticamente activo. Una sustancia vehicular puede servir p. ej. como un intermedio para la captación del fármaco por el cuerpo, como un excipiente de formulación, como un edulcorante, como un corrector del sabor, como un colorante o como un conservante.

20 Los comprimidos, comprimidos recubiertos, cápsulas duras y blandas, p. ej. de gelatina, polvo dispersable, granulados, suspensiones acuosas y grasas, emulsiones, disoluciones o jarabes, pueden usarse p. ej. para la aplicación oral.

25 Los comprimidos pueden ser diluyentes inertes, p. ej. carbonato de calcio, fosfato de calcio, fosfato de sodio o lactosa; agentes de granulación y distribución, p. ej. almidón de maíz, polivinilpirrolidona o alginatos, aglutinantes, p. ej. almidón, gelatinas, o goma arábiga, y lubricantes, p. ej. estearato de aluminio o magnesio, talco, o aceite de silicona. Pueden proporcionarse adicionalmente con un recubrimiento de una clase tal que produzca una disolución y resorción retardada de la preparación del medicamento en el tracto gastrointestinal, lo que resulta p. ej. en una tolerancia mejorada, protracción o retraso. Las cápsulas de gelatina pueden contener el medicamento mezclado con un diluyente sólido, p. ej. carbonato de calcio o caolín, o un diluyente graso, p. ej. aceite de oliva, cacahuete o parafina.

30 Las suspensiones acuosas pueden contener agentes de suspensión, tales como sodio carboximetil celulosa, metil celulosa, hidroxipropil celulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto o goma arábiga; agentes de dispersión y humectantes, p. ej. polioxiétilenestearato, heptadecaetilenoxicatanol, monooleato de polioxiétilensorbitol, o lecitina; conservantes, tales como metil o propilhidroxibenzoatos; agentes saporíferos, edulcorantes, p. ej. sacarosa, lactosa, ciclamato de sodio, dextrosa, jarabe de azúcar invertido.

35 Las suspensiones grasas pueden contener, por ejemplo, aceite de cacahuete, oliva sésamo, coco o parafina y agentes espesantes, tales como cera de abejas, parafina dura o cetil alcohol; además, edulcorantes, agentes saporíferos y antioxidantes.

40 Cuando los complejos de galio(III) se usan según la invención, los polvos y granulados dispersables en agua pueden contener, por ejemplo, agentes de dispersión, humectantes y de suspensión, p. ej. los mencionados anteriormente, así como edulcorantes, agentes saporíferos y colorantes en un estado de mezcla.

Las emulsiones pueden contener, p. ej. aceite de oliva, cacahuete o parafina además de agentes emulsionantes, tales como p. ej. goma arábiga, goma de tragacanto, fosfátidos, monooleato de sorbitán, monooleato de polioxiétilen-sorbitán, así como edulcorantes y agentes saporíferos.

45 Las disoluciones acuosas pueden contener conservantes, p. ej. metil o propilhidroxibenzoatos; agentes espesantes, agentes saporíferos, edulcorantes, p. ej. sacarosa, lactosa, ciclamato de sodio, dextrosa, jarabe de azúcar invertido, así como agentes saporíferos y colorantes.

Las disoluciones acuosas, disoluciones salinas isotónicas, u otras disoluciones, inyectables estérilmente, sirven para la aplicación parenteral de los medicamentos.

50 La invención se explicará ahora a continuación en la presente memoria con referencia a ejemplos.

Ejemplos

El compuesto de tris(hidroxiquinolinolato)galio(III) se analizó respecto a su actividad citotóxica en cultivo de celular en las líneas celulares de melanoma obtenidas a partir de tumores humanos.

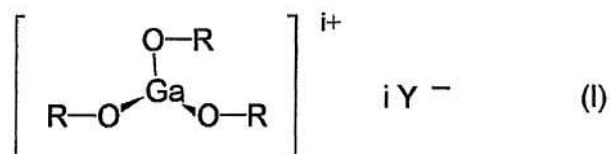
El compuesto mostró una actividad alta en el rango μ molar:

SK-MEL-5 0,76

SK-MEL-28 35

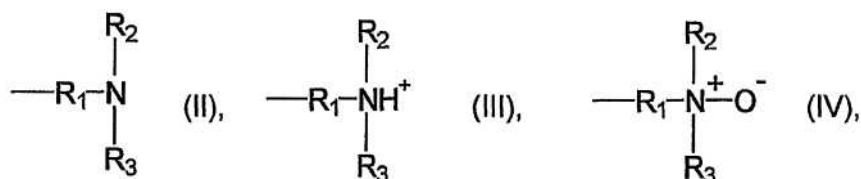
REIVINDICACIONES

1. Uso de un compuesto de la fórmula general (I)



en la que

5 R es un grupo que contiene N seleccionado del grupo con las fórmulas generales (II) a (VII):

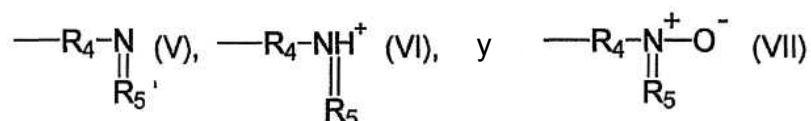


en la que

10 R₁ es alquileo-C₁-C₆, cicloalquileo-C₃-C₈, cicloalqueniilo-C₃-C₈, alqueniilo-C₂-C₆, un sistema de anillos C₆-C₁₄ mononuclear o polinuclear, posiblemente aromático o un heterociclo, que pueden estar respectivamente sustituidos o no sustituidos;

R₂ y R₃ son alquilo-C₁-C₁₀, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalqueniilo-C₃-C₈, alqueniilo-C₂-C₁₀, un sistema de anillos C₆-C₁₄ mononuclear o polinuclear, posiblemente aromático o un heterociclo, que pueden estar respectivamente sustituidos o no sustituidos, o hidrógeno;

15 y R₁ y R₂, o R₁ y R₃, o R₂ y R₃ pueden formar un heterociclo que puede contener posiblemente átomos de nitrógeno adicionales;



en la que

R₄ tiene el mismo significado que R₁, R₅ tiene el mismo significado que R₂, y

20 R₄ y R₅ conjuntamente con N pueden formar un sistema de anillos posiblemente aromático que puede contener átomos de nitrógeno adicionales;

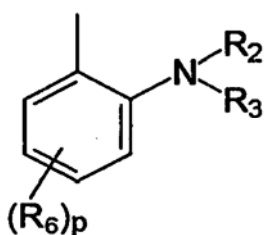
o

i corresponde a un número entero de 0 a 3 y la suma de los grupos que contienen N de fórmulas (III) y/o (VI);

25 Y es un halógeno, pseudohalógeno, HCO₃ o R'COO, en el que R' es alquilo-C₁-C₆, alqueniilo-C₂-C₆, cicloalquilo-C₃-C₆, cicloalqueniilo-C₃-C₆, arilo, que pueden estar respectivamente sustituidos o no sustituidos, y/o un anión fisiológicamente compatible; y las sales de adición fisiológicamente compatibles de éstos,

para la producción de una medicación para el tratamiento de melanomas.

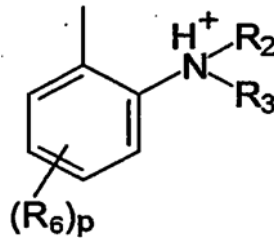
2. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



en la que

R_6 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y
 p es 0 a 4.

3. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es

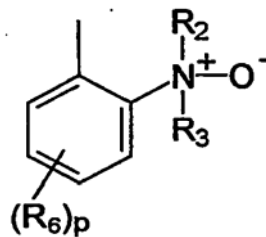


5

en la que

R_6 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y
 p es 0 a 4.

4. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



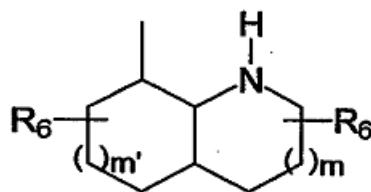
10

en la que

R_6 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y
 p es 0 a 4.

5. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 2 a 4, en el que $p=0$.

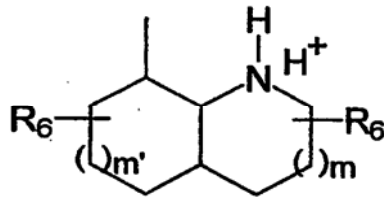
15 6. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



en la que

R_6 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y
 m, m' es 0 a 2.

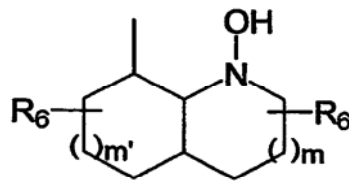
20 7. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



en la que

R_6 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y
 m, m' es 0 a 2.

- 5 **8.** Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es

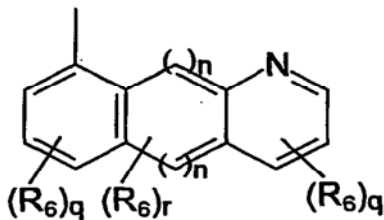


en la que

R_6 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, y
 m, m' es 0 a 2.

- 10 **9.** Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 6 a 8, en el que m y m' son 1.

- 10.** Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es

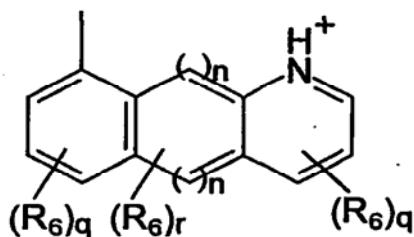


en la que

R_6 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo,

- 15 q 0 a 3,
 r 0 a 2, y
 n es 0 a 2.

- 11.** Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



- 20 en la que

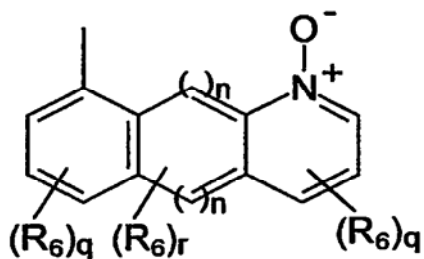
R₆ es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo,

q 0 a 3,

r 0 a 2, y

n es 0 a 2.

5 **12.** Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



en la que

R₆ es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo,

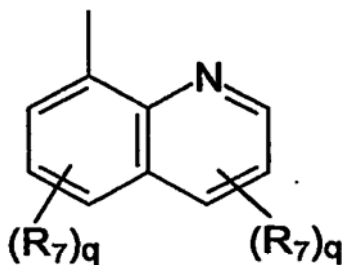
q 0 a 3,

10 r 0 a 2, y

n es 0 a 2.

13. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 10 a 12, en el que n es igual a 1.

14. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es

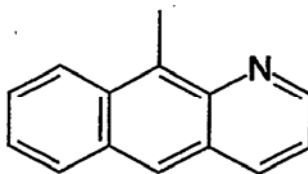


15 en la que

R₇ es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, que pueden estar respectivamente sustituidos o no sustituidos, halógeno, sulfonilo, y

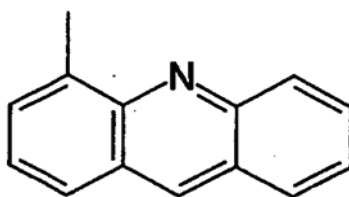
q es 0 a 3.

15. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es

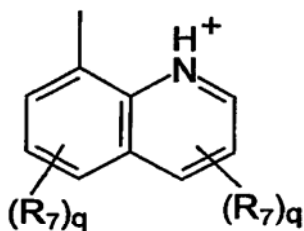


20

16. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



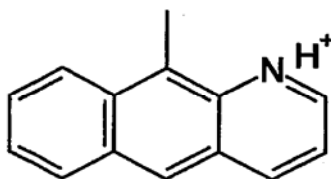
17. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



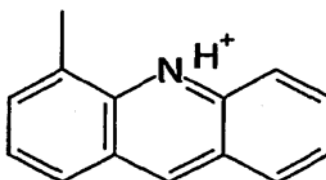
en la que

- 5 R_7 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, que pueden estar respectivamente sustituidos o no sustituidos, halógeno, sulfonilo, y q es 0 a 3.

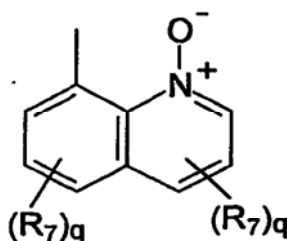
18. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



- 10 19. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



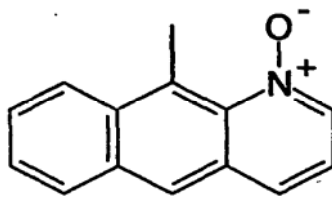
20. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



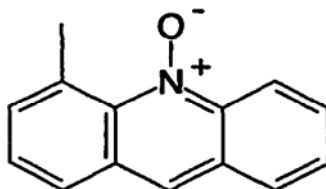
en la que

- 15 R_7 es alquilo, cicloalquilo, arilo o heteroarilo, que pueden estar respectivamente sustituidos o no sustituidos, halógeno, sulfonilo, y q es 0 a 3.

21. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



22. Uso de un compuesto según la reivindicación 1, en el que R es



23. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 22, en el que Y es cloro.

5 24. Uso de un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 14, 17 ó 20, en el que q es igual a 0.

25. Uso de tris-hidroxiquinolinolato-galio (III) para el tratamiento de melanomas.

26. Uso de un compuesto según una de las reivindicaciones 1 a 25 para el tratamiento de metástasis de un melanoma.