

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 378 983**

51 Int. Cl.:
C07D 293/12 (2006.01)
C07H 19/02 (2006.01)
C07F 15/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 293/10 (2006.01)
A61K 31/33 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02742662 .6**
96 Fecha de presentación: **10.06.2002**
97 Número de publicación de la solicitud: **1422225**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.05.2004**

54 Título: **Derivados de benzoisoselenazonilo que tienen actividades antineoplásica, antiinflamatoria y antitrombótica y su uso**

30 Prioridad:
08.06.2001 CN 01118666

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.04.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.04.2012

73 Titular/es:
**PEKING UNIVERSITY
NO. 38, XUEYUAN ROAD
HAIDIAN DISTRICT, BEIJING 100083, CN**

72 Inventor/es:
ZENG, Huihui

74 Agente/Representante:
Pérez Barquín, Eliana

ES 2 378 983 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

Derivados de benzoisoselenazonilo que tienen actividades antineoplásica, antiinflamatoria y antitrombótica y su uso

5

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos derivados de bencisoselenazonilo que tienen actividades antineoplásica, antiinflamatoria y antitrombótica así como a su uso. Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende los derivados de bencisoselenazonilo, su uso para elaborar un medicamento y un procedimiento para tratar inflamación y enfermedades cancerosas y para impedir la trombosis.

10

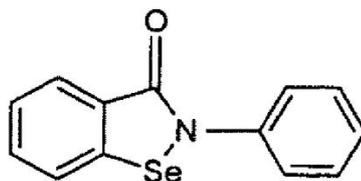
Antecedentes de la invención

15 Muchas de las investigaciones se centran en el remedio que contiene selenio porque el elemento selenio tiene funciones importantes en el cuerpo biológico. Pero el problema es que el selenio inorgánico es difícil de absorber y se mantiene un tiempo corto en la sangre, es de actividad baja y de toxicidad alta. Comparadas con las características del selenio inorgánico, aquellas del selenio orgánico se han mejorado mucho.

20 El selenio es un importante oligoelemento. Las deficiencias de selenio (< 0,1 ppm) durante un largo tiempo pueden inducir diversas enfermedades, incluyendo hepatonecrosis, daño en el músculo cardíaco, cáncer y enfermedades reumáticas.

25 Hasta ahora, se ha sabido que las bencisoselenazonas (BISA), funcionando en un modo similar a GSH-Px, inhiben in vitro la peroxidación lipídica de microsoma y tienen un efecto en impedir los daños de peroxidación en el cuerpo. 2-fenil-(1,2)-bencisoselenazol-3(2H)-ona (Ebselen) de la fórmula siguiente es el mejor de los compuestos similares a GSH-Px con actividad anti-oxidativa alta y toxicidad baja (DL₅₀ > 6810 mg/kg, ratones):

25



30

Muchas investigaciones se concentran en modificar ebselen para mejorar su actividad antineoplásica, pero no se ha informado hasta ahora de ningún compuesto activo antineoplásico exitoso basado en ello. Por lo tanto, el objetivo de la presente invención es modificar ebselen para formar nuevos derivados de bisbencisoselenazonilo que tengan actividad antiinflamatoria más alta, compatibilidad más amplia y toxicidad más baja. Mientras tanto, los compuestos antineoplásicos de organoselenio que tienen la característica de "regulador de respuesta biológica" se obtienen a través de la modificación de ebselen.

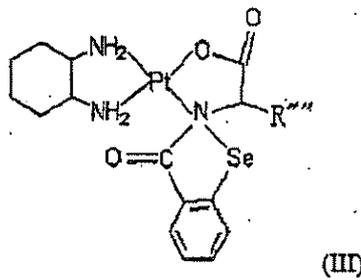
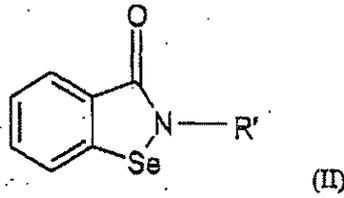
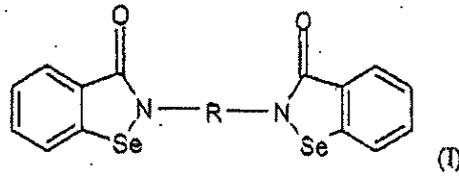
35

Sumario de la invención

40 La invención es según se define en las reivindicaciones independientes adjuntas.

Las realizaciones particulares de la invención son según se definen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

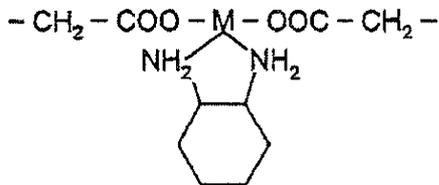
45 También se describen en el presente documento derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmulas generales (I), (II) o (III) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



en la que:

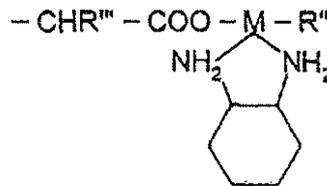
R es alquileo C₁₋₆, fenilideno, bifenilideno, trifenilideno, o el siguiente grupo:

5



en el que: M = Pt, Pd o Rh;

10 R' es un residuo sacarídico o el siguiente grupo:



en el que: R'' es Cl, H₂O, OH, Br o I,

15

R''' es -H, -CH₂C₆H₅OH, -CH₂OH, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂COOH, -CH₂(CH₂)₄NH₂, -CH₂COOH, -CH₂CH₂CONH₂, -(CH₂)₃CH, -(CH₂)₃NHC(NH)NH₂, -(CH₂)₃CHCH₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂C₆H₅, -CH₂SH, o -CH₂CH₂SCH₃,

20

R'''' es -H, CH₂C₆H₅OH, -CH₂OH, -CH₂CONH₂, -CH₂CH₂COOH, -CH₂(CH₂)₄NH₂, -CH₂COOH, -CH₂CH₂CONH₂, -(CH₂)₃CH, -(CH₂)₃NHC(NH)NH₂, -(CH₂)₃CHCH₂, -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂C₆H₅, -CH₂SH, o -CH₂CH₂SCH₃.

También se describe en el presente documento una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo los compuestos anteriores (I), (II) o (III) o sus sales farmacéuticamente aceptables y cualquier excipiente o

vehículo farmacéuticamente aceptable.

También se describe en el presente documento el uso de derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmulas generales (I), (II) o (III) o su sal farmacéuticamente aceptable para elaborar una medicina para el tratamiento de cáncer y enfermedades inflamatorias o para impedir la trombosis.

También se describe en el presente documento un procedimiento para tratar enfermedades inflamatorias y cancerosas o para impedir la trombosis en un mamífero incluyendo el ser humano, que comprende la etapa de administrar una dosificación terapéuticamente eficaz de los derivados de bisbencisoselenazonilo de las fórmulas generales (I), (II), o (III) o su sal farmacéuticamente aceptable a los pacientes en necesidad de tratamiento.

Aún se describe en el presente documento un procedimiento para tratar las enfermedades inflamatorias y cancerosas o para impedir trombosis en un mamífero incluyendo el ser humano, que comprende la etapa de administrar una dosificación terapéuticamente eficaz de los derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmulas generales (I), (II) o (III) o su sal farmacéuticamente aceptable en combinación con otros agentes antiinflamatorios o antineoplásicos a los pacientes en necesidad de tratamiento.

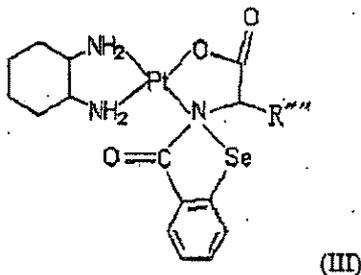
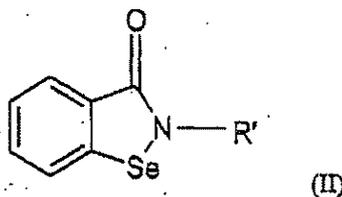
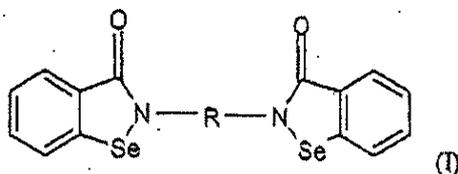
Descripción detallada de la invención

La invención es según se define en las reivindicaciones independientes adjuntas.

Las realizaciones particulares de la invención son según se definen en las reivindicaciones dependientes adjuntas.

Los derivados de bencisoselenazonilo de acuerdo con la invención están diseñados según la consideración de farmacóforo activo de ebselen y de potenciar el grupo funcional. Debido a las características de la estructura, los compuestos de la invención tienen multiobjetivos en el cuerpo biológico y por lo tanto presentan múltiples actividades biológicas. El hecho de que los compuestos sean agentes antineoplásicos que están funcionando como un modificador de la respuesta biológica además de la acción de inhibición para el cáncer hace de ellos un agente antineoplásico novedoso.

También se describen en el presente documento derivados de bisbencisoselenazonilo de las fórmulas generales (I), (II) o (III) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



en las que:

5 Los compuestos o composición de la invención pueden administrarse por un número de vías, incluyendo, pero sin limitarse a vía oral, intranasal, rectal, transdérmica o parenteral en forma de sólido, semi-sólido, polvo liofilizado o líquido. Por ejemplo, la composición puede usarse en forma de comprimido, supositorio, píldora, cápsula de gelatina blanda y cápsula de gelatina dura, gránulo, solución, suspensión o aerosol. Se prefiere una forma unitaria individual para una dosificación exacta. La composición farmacéutica incluye un excipiente o vehículo convencional y uno o más compuestos de la invención. La composición puede contener adicionalmente otro agente terapéutico y similares.

10 En general, dependiendo del modo de administración, la composición farmacéuticamente aceptable puede comprender del 1 % al 99 % en peso del compuesto de la invención como agente activo y del 99 al 1 % en peso de un excipiente farmacéutico apropiado. La composición preferida comprende aproximadamente del 5 al 75 % en peso del compuesto de la invención y el resto es un excipiente o vehículo apropiado.

15 La vía de administración preferida es por inyección intravenosa, usando el protocolo de dosificación diaria convencional, que puede ajustarse de acuerdo a la gravedad de las enfermedades. Los compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención pueden formularse en forma de dosificación para inyección, por ejemplo, dispersando aproximadamente del 0,5 al 50 % en peso de los compuestos de la invención como un agente activo en excipiente o vehículo líquido, tal como agua, solución salina, solución acuosa de glucosa, etanol y glicerol, para una solución o suspensión.

20 La composición farmacéutica, que se puede administrar en forma de una solución o suspensión, se puede obtener, por ejemplo, disolviendo o dispersando los compuestos de la invención (por ejemplo, aproximadamente del 0,5 al 20 % en peso) y opcionalmente otros coadyuvantes en los vehículos, incluyendo pero sin limitarse a, agua, solución salina, solución acuosa de glucosa, solución de etanol y glicerol.

25 Además, si es necesario, la composición farmacéutica de acuerdo con la invención puede incluir las sustancias auxiliares, tales como agente humectante o emulsionante, tampón de pH, antioxidante y similares. Los ejemplos particulares son ácido cítrico, monolaurato de sorbitán, oleato de trietanolamina, hidroxibenceno butilado y similares.

30 La preparación de la composición de la invención puede obtenerse de acuerdo con cualquier procedimiento bien conocido u obvio para los expertos en la técnica (por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, edición 18, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania, 1990). En cualquier caso, la composición de la invención incluye el compuesto de la invención en una cantidad eficaz para tratar la enfermedad correspondiente.

35 Se describe también en el presente documento un procedimiento para tratar enfermedades inflamatorias y cancerosas o para impedir la trombosis en un mamífero incluyendo el ser humano, que comprende la etapa de administrar una dosificación terapéuticamente eficaz de derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmulas generales (I), (II) o (III) o su sal farmacéuticamente aceptable para los pacientes en necesidad de tratamiento.

40 Se describe también en el presente documento un procedimiento para tratar enfermedades inflamatorias y cancerosas o para impedir la trombosis en un mamífero incluyendo el ser humano, que comprende la etapa de administrar terapéuticamente una dosificación eficaz de los derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmulas generales (I), (II) o (III) o su sal farmacéuticamente aceptable en combinación con otros agentes antiinflamatorios o antineoplásicos o antitrombóticos a los pacientes en necesidad del tratamiento.

45 Si los derivados de bisbencisoselenazonilo de la invención se aplican conjuntamente con otros agentes antiinflamatorios o antineoplásicos o antitrombóticos, pueden administrarse en secuencia o al mismo tiempo. Por ejemplo, los derivados de bisbencisoselenazonilo de la invención se administran en primer lugar y después, los otros agentes antiinflamatorios o antineoplásicos o antitrombóticos. De forma alternativa, los otros agentes antiinflamatorios o antineoplásicos o antitrombóticos se administran en primer lugar y después, los derivados de bisbencisoselenazonilo de la invención.

50 En una realización preferida, el otro agente antineoplásico incluye Cisplatina, Taxol, Ciclofosfamida, Isofosfamida, Metotrexato, Fluorouracilo, Epirubicina, Daunomicina, Adriamicina, Mitomicina, Pingiangmicina, Carboplatina, Lomustina, Carmustina o sus combinaciones.

55 En una realización preferida, el otro agente antiinflamatorio incluye Aspirina, Indometacina, cefalosporinas, macrólidos o sus combinaciones.

60 En una realización preferida, los demás antitrombóticos incluyen Aspirina. La dosificación de los derivados de bisbencisoselenazonilo de acuerdo con la invención para enfermedades cancerosas está en el intervalo de 0,05-250 mg/kg de peso corporal; para enfermedades de inflamación está en el intervalo de 1-100 mg/kg de peso corporal y para impedir la trombosis está en el intervalo de 1-100 mg/kg.

65 Cuando se combina con otros agentes antiinflamatorios o antineoplásicos o antitrombóticos, la dosificación de los

derivados de bisbencisoselenazonilo de la invención se reducirá en gran medida, aproximadamente de un décimo a la mitad de aquella cuando se utilizan solos.

La descripción más detallada sobre la invención es como sigue.

5

Ejemplo 1

1,2-bis[(1,2)-bencisoselenazol-3(2H)-onil]etano (E003)

10 Se añadió gota a gota 1 g de cloruro de 2-(cloroseleno)benzoílo en tetrahidrofurano a una solución agitada de etilendiamina de 0,14 ml y trietilamina de 1,29 ml en atmósfera de nitrógeno enfriando mientras en un baño de hielo, apareciendo un precipitado blanco. Después de agitar 3 horas, se formó una suspensión de color amarillo claro. El disolvente se evaporó a vacío y el residuo amarillo claro se retiró por succión, se lavó con agua y después se recristalizó a partir de DMSO, obteniéndose el compuesto del título. Rendimiento: 0,1 g (al 11 %), p.f. > 320 °C.

15

EI-EM: (m/z) (m^+) 424; RMN de ^1H (DMSO- d_6): 7,37-7,98 (8H, m, ArH), 4,02 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$).

Ejemplo 2

20 4,4'-bis[(1, 2)-bencisoselenazol-3(2H)-onil]-bifenilo (E002)

Se añadieron gota a gota 0,5 g de cloruro de 2-(cloroseleno)benzoílo en tetrahidrofurano a una solución agitada de bifenil-diamina de 0,182 g y trietilamina de 0,62 ml en atmósfera de nitrógeno enfriándose mientras en un baño de hielo. Después de agitar durante 3 horas, se formó un precipitado blanco, se retiró por succión, se lavó con tetrahidrofurano y etanol. Después de la recristalización a partir de DMSO, el compuesto del título se obtuvo como un precipitado de color marrón claro. Rendimiento: 0,1 g (18,2 %), p.f. > 320 °C.

25

EI-EM: (m/z) (m^+) 550; RMN de ^1H (DMSO- d_6): 7,48-8,12 (m, 16H, ArH).

30 Ejemplo 3

2-(1,3,4,6-tetra-O-acetil-2-desoxi-D-glucopiranosil)-(1,2)-bencisoselenazol-3(2H)-ona (E001) (no la invención)

35 Se disolvieron en cloroformo 730 mg de 1,3,4,6-tetra-O-acetil-D-glucosamina en atmósfera de nitrógeno enfriando mientras en un baño de hielo. La solución de 0,551 g de cloruro de 2-(cloroseleno)benzoílo en cloroformo se introdujo por goteo lentamente en ella con agitación. Después de 2 horas, la solución de reacción se separó en columna de gel de sílice con petróleo:acetato de etilo = 3:1 como eluyente. El compuesto del título se obtuvo como un sólido de color amarillo claro. Rendimiento: 200 mg (18,0 %), p.f. 73-75 °C.

40 IR 1745(-CO); UV(CHCl_3) 320 nm, 260 nm (anillo de isoselenazol).

FAB-EM (m/z) 566,3 (M+K).

RMN de ^1H : δ H (ppm) 7,24-8,12 (4H, m, ArH), 6,20 (1 H, d, H anomérico en el azúcar), 3,97-5,64 (m, 6H, azúcar: H), 1,82-2,16 (12H, m, $-\text{COCH}_3$).

45

RMN de ^{13}C : δ (ppm) 166,77, 168,66, 169,29, 169,61, 170,44 (-CO), 124,22, 126,28, 128,81, 132,37, 138,30 (carbono en benceno), 91,43, (carbono en azúcar, C-1), 60,15, 61,35, 68,35, 71,91, 72,35, (carbono en azúcar, C-2, 3, 4, 5, 6), 20,34, 20,48, 20,55, 20,78 ($-\text{COCH}_3$).

50 Ejemplo 4:

Síntesis de 1,2-diaminociclohexanoplatino-2-glicina-[(1,2)-bencisoselenazol-3(2H)-ona] (no la invención)

1) Síntesis de K_2PtCl_4

55

Se añadió gota a gota una solución de hidrazina acuosa al 10 % a una solución agitada de 0,7 g de K_2PtCl_6 (1,44 mmol) en 7 ml de H_2O a 80 °C agitando mientras completamente. La reacción se continuó hasta la formación de una solución de color rojo oscuro. El K_2PtCl_6 y el platino metálico que se dejaron se filtraron y se descartaron. El filtrado se concentró obteniéndose K_2PtCl_4 como cristal en forma de aguja de color rojo. Rendimiento: 0,5 g (al 84 %).

60

2) Síntesis de 1,2-diaminociclohexanoplatino (II)

Se mezcló la solución de K_2PtCl_4 (0,2 g, 0,48 mmol) en 2 ml de H_2O con la solución de KI (0,8 g) en 0,6 g de H_2O en el baño de agua hirviendo evitando mientras la irradiación lumínica. La temperatura se elevó rápidamente a 80 °C y se mantuvo durante 30 minutos en la oscuridad. Se añadieron 0,05 g de 1,2-diaminociclohexano sólido a la solución, se formó un precipitado amarillo. El precipitado se retiró por succión, se lavó con un poco de agua helada, etanol y

65

éster dietílico. Rendimiento: 0,21 g (al 78 %).

3) 1,2-diaminociclohexanoplatino-2-glicina-[(1,2)-bencisoselenazol-3(2H)-ona]

5 Se disolvieron 0,02 g de éster etílico de 2-glicina-[(1,2)-bencisoselenazol-3(2H)-ona] en 0,5 ml de cloroformo. Después, se añadió a ello una solución de NaOH (1 mol/l). La solución se incubó, durante 10 horas a 50-60 °C. Se añadió una solución de 15 ml de NaOH (1 mol/l) de nuevo después de recoger la fase acuosa amarilla hidrolizando el éster completamente. Se añadió HCl (1 mol/l) acidificando la fase acuosa combinada, de tal forma que se precipitó el producto insoluble de 2-glicina-[(1,2)-bencisoselenazol-3(2H)-ona]. El sólido insoluble se retiró por succión y se
10 secó. Rendimiento: 0,025 g.

Se disolvieron 0,015 g de 1,2-diaminociclohexanoplatino en 0,15 ml de agua formando una pasta amarilla. Se añadió una solución de AgNO₃ en 0,5 ml de H₂O a la pasta agitando mientras durante 4 horas y evitando la irradiación lumínica. El precipitado amarillo de AgI formado se descartó y el residuo se lavó con un poco de agua helada. En
15 este momento, no aparecería ninguna turbidez blanca si una gota de filtrado se mezclase con una gota de KCl 1M.

A 0,015 g de 2-glicina-[(1,2)-bencisoselenazol-3(2H)-ona] se le añadieron 0,0036 g de KOH y 2 ml de agua consiguiéndose una suspensión amarilla. La suspensión amarilla se mezcló con una solución agitada de 1,2-diaminociclohexanoplatino durante 90 minutos en la oscuridad, se filtró y se secó a presión reducida obteniéndose
20 cristal amarillo. Rendimiento: 25 mg (al 50 %).

FAB:m/z (M+1) 566, IR lejano 340 cm⁻¹ (Pt-O), IR 420 cm⁻¹(Pt-N).

Ejemplo 5

25

Experimento de inhibición del crecimiento para células cancerosas por los compuestos

Se aplicó un ensayo de SRB (células adherentes) en el ejemplo. Las células cancerosas (3-5 x 10⁴ células/ml) se
30 inocularon en una placa de 96 pocillos (180 µl/pocillo) en aire con CO₂ al 5 % y humedad de saturación a 37 °C durante 24 horas. Una solución de 20 µl con diferentes concentraciones de compuesto de ensayo para cada pocillo y se continuó cultivando durante un tiempo indicado en aire con CO₂ al 5% y humedad de saturación a 37 °C. Después del tiempo indicado, la solución de cultivo se descartó y después se añadieron 100 µl de ácido tricloroacético (TCA) al 10 % y se situaron en un frigorífico a 4 °C fijando las células durante 1 hora. La solución se descartó y la placa se lavó con agua destilada. Después del secado por centrifugación, se añadieron a cada pocillo
35 50 µl de solución de SRB (0,4 % con HAC al 1 %) y se situaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. Después de que se descartara la solución de SRB en exceso, la placa de 96 pocillos se lavó con solución de acetato al 1 % 5 veces con el fin de eliminar el SRB sin unir. Después del secado por centrifugación, la placa se secó adicionalmente al aire. Se añadieron a cada pocillo 100 µl de solución de Tris a 10 mmol/l (pH 10,5, básico, sin ninguna solución tampón), para disolver la unión de SRB con la célula completamente. Después de la
40 homogeneización, el valor de DO de cada pocillo se midió a 540 nm por un lector de microplaca de 96 pocillos (TECAN SUNRISE Magellan EE.UU.). Aquí: datos de los valores de D.O. = valor de D.O. (MTT o SRB + célula) - valor de D.O. (MTT o SRB, libre de células). La D.O. ± D.E. es para los grupos paralelos. La tasa de supervivencia celular y la tasa de inhibición de fármacos se calcularon de acuerdo con las ecuaciones siguientes:

45 % de tasa de supervivencia celular = (D.O. de grupo tratado/valor de D.O. de control) x 100 %

% de tasa de inhibición de fármacos = [1-(valor de D.O. de grupo tratado)/valor de D.O. de control] x 100 %

De acuerdo con el procedimiento de SRB anterior, se examinó E003 en Bel-7402 (célula cancerosa de hígado humano), KB (célula cancerosa nasofaríngea humana) y Hela (célula de carcinoma cervical humano). Los resultados se enumeran en Tabla 1.

50

Tabla 1

muestra	modelo	índice	valor	dosificación
E003	Ble-7402	% de tasa de inhibición	2,05	1 µM
			7,28	5 µM
			58,72	10 µM
			82,46	50 µM
			89,57	100 µM

(continuación)

muestra	modelo	índice	valor	dosificación
E003	KB	% de tasa de inhibición	2,94	1 μ M
			4,61	5 μ M
			25,71	10 μ M
			92,49	50 μ M
			97,46	100 μ M
E003	HeLa	% de tasa de inhibición	4,89	1 μ M
			12,16	5 μ M
			64,12	10 μ M
			86,18	50 μ M
			88,12	100 μ M

Además, la CI_{50} de E003 se determinó en 9 clases de líneas celulares cancerosas humanas a tiempos diferentes usando el mismo procedimiento que anteriormente. Los efectos de inhibición de E003 para el crecimiento de líneas celulares cancerosas se enumeraron en la Tabla 2.

5

Tabla 2. La CI_{50} de inhibición de E003 para el crecimiento de las líneas celulares cancerosas

Líneas celulares	Valor de CI_{50} (μ mol/l)		
	24 h	48 h	72 h
HL-60	33,03	3,773	0,1467
K562	-	8,507	4,24
A549	3,920	3,600	2,904
Calu-3	45,41	16,77	14,18 •
BGC-823	31,92	19,07	12,97 '
Bel-7402	35,23	12,06	7,867
Hela	16,78	10,31	9,845
MCF-7	**	39,88	27,49
KB	**	2,067	**

** : sin ningún dato; - : sin ningún valor de CI_{50} .

Ejemplo 6

10 El efecto del compuesto en el peso del tumor

El tejido canceroso de pulmón de Lewis se reanimó y se subcultivó por procedimientos estándar. Se trasplantó un pedazo de cáncer de pulmón dentro del espacio subcutáneo en la espalda de cada ratón C57 para determinar la inoculación y el crecimiento. Las células de cáncer de pulmón de Lewis se dispersaron en solución salina formando una suspensión celular de 10^6 /ml. Se inocularon 0,2-0,3 ml de la suspensión dentro de cada ratón C57.

15

Los ratones se distribuyeron al azar en tres grupos, 10 por cada grupo. En el grupo de tratamiento, los ratones se inyectaron intraperitonealmente con E003 en cantidad de 50 mg/kg; en el grupo de referencia, con DDP, 2 mg/kg; y

en el grupo de control negativo (grupo de disolvente), con CMC-Na al 0,5 %. El volumen total para cada grupo es el mismo. Se administró E003 intraperitonealmente a partir del segundo día de trasplante durante 3 días hasta que los ratones se sacrificaron. Los ratones C57 se desinfectaron con alcohol al 70 %. El tejido de cáncer de pulmón de Lewis se retiró, se fotografió y se pesó. Después, los tumores subcutáneos se fijaron por formaldehído para análisis adicionales.

Los efectos de DDP y E003 sobre el volumen del tumor se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

número	E003	control	DDP
promedio (mm ³)	284,2	748,1'	, 473
% de tasa de inhibición	0,62		0,367

Se puede observar a partir de los resultados de la Tabla 3 que el efecto inhibitor de E003 en células de cáncer de pulmón de Lewis es más fuerte que el de DDP.

Ejemplo 7

Los efectos sinérgicos de la invención en combinación con otros agentes antineoplásicos

En este ejemplo, los efectos del compuesto E003 respectivamente en combinación con Taxol, Adriamicina y Cisplatina como el otro agente antineoplásico sobre el crecimiento de células cancerosas se determinaron de forma similar al procedimiento como se describe en el Ejemplo 6. El compuesto E003 se administró conjuntamente con, después o antes que, el otro agente antineoplásico, con un intervalo de 4,0 horas.

Tabla 4: El efecto de E003 en combinación con Taxol sobre el crecimiento de célula cancerosa

Línea celular	Tiempo (horas)	Fármacos y concentraciones	Tasa de inhibición	efecto
HL-60	24	0,01 de T - 5,0 de E	0,47 ± 0,046	Un efecto aditivo
		0,01 de T + 5,0 de E	0,57 ± 0,022	Un efecto aditivo
		0,001 de T - 5,0 de E	0,46 ± 0,003	Un efecto aditivo
		0,001 T + 5,0 de E	0,60 ± 0,016	Un efecto aditivo
		5,0 de E - 0,01 de T	0,55 ± 0,005	Un efecto aditivo
		5,0 de E - 0,001 de T	0,55 ± 0,020	Un efecto aditivo
		0,01 de T	0,27 ± 0,079	
		0,001 de T	0,02 ± 0,010	
		E5	0,33 ± 0,624	

Tabla 5: El efecto de E003 en combinación con Adriamicina sobre el crecimiento de célula cancerosa

Línea celular	Tiempo (horas)	Fármacos y concentraciones	Tasa de inhibición	efecto
HL-60	24	0,1 de A - 5,0 de E	0,55 ± 0,002	Un efecto aditivo
		0,1 de A + 5,0 de E	0,55 ± 0,003	Un efecto aditivo
		5,0 de E - 0,1 de A	0,52 ± 0,017	Un efecto aditivo
		0,1 de A	-0,07 ± 0,007	
		5,0 de E	0,33 ± 0,062	

Tabla 6: El efecto de E003 en combinación con Cisplatina en el crecimiento de célula cancerosa

Línea celular	Tiempo (horas)	Fármacos y concentraciones	Tasa de inhibición	efecto
HL-60	24	0,5 de DDP - 5,0 de E	0,44 ± 0,014	Un efecto aditivo
		0,5 de DDP + 5,0 de E	0,55 ± 0,016	Un efecto aditivo
		5,0 de E - 0,5 de DDP	0,51 ± 0,004	Un efecto aditivo
		5 de E - 5 de DDP	0,51 ± 0-007	Un efecto aditivo
		5 de DDP + 5 de E	0,56 ± 0,007	Un efecto aditivo
		0,5 de DDP - 5 de E	0,44 ± 0,014	Un efecto aditivo
		0,5 de DDP + 5 E	0,55 ± 0,016	Un efecto aditivo
		5 de E - 0,5 de DDP	0,51 ± 0,003	Un efecto aditivo
		0,5 de DDP	0,067 ± 0,014	
		5 de DDP	0,12 ± 0,032	
		0,05 de E	-0,08 ± 0,031	
		0,5 de E	0,05 ± 0,0167	
		5,0 de E	0,33 ± 0,062	

Notas:

5 (1) Símbolo y Concentración

E: Eb, en $\mu\text{mol/l}$; A: Adriamicina, en mg/l ; DDP; Cisplatina, en $\mu\text{mol/l}$; y T: Taxol, en mg/l .

10 (2) Modo de administración

Se toman por ejemplo E y A para explicar el modo de administración. E + A representa E y A que se administran al mismo tiempo con diferentes concentraciones según se enumeran en las tablas, E - A representa que la administración de E se lleva a cabo 4 horas antes que la de A, A - E representa que la administración de A se lleva a cabo 4 horas antes que la de E. Las otras son similares a las explicaciones anteriores.

15

Ejemplo 8

Actividad antiinflamatoria

20 Los efectos antiinflamatorios, de los compuestos de prueba E001, E002 y E003 se evaluaron en edema de oreja inducido por xileno en ratones. Los ratones se distribuyeron al azar en un grupo de control sin ningún tratamiento, tres grupos de referencia y tres grupos de tratamiento. Hay 10 animales en cada grupo. Los compuestos de prueba, solución salina y fármacos de referencia (Indometacina, Aspirina y Ebselen) se administraron por vía oral respectivamente. El edema de oreja se indujo por administración tópica de xileno (0,5 ml por oído) a la superficie interior de la oreja derecha después de 1 hora de la administración. Después de 2 horas, se mataron los ratones. El cambio en el peso de la oreja con diámetro de 8 mm se midió con un micrómetro de precisión. La tasa de inhibición de cada compuesto para el edema de oreja inducido por xileno se calculó de acuerdo con el peso de oreja y los resultados se enumeraron en la Tabla 7.

25

Tabla 7

muestra	modelo	Edema de oreja en %	Tasa de inhibición (en %)	dosificación
Solución salina	Edema de oreja	14,66		
Indometacina	Edema de oreja	19,89		22 mg/kg
Aspirina	Edema de oreja	10,63		200 mg/kg
Ebselen	Edema de oreja	6,22	68,72 (para indometacina) 41,48 (para aspirina)	50 mg/kg
E001	Edema de oreja	4,81	75,81 (para indometacina) 54,75 (para aspirina)	50 mg/kg
E002	Edema de oreja	9,85	50,47 (para indometacina) 7,33 (para aspirina)	50 mg/kg
E003	Edema de oreja	7,91	60,20 (para indometacina) 25,58 (para aspirina)	50 mg/kg

5 Se puede concluir que los compuestos de la invención muestran actividad antiinflamatoria más alta que aspirina o indometacina.

Ejemplo 9

Los efectos de los compuestos de la invención sobre la trombosis

10 Se distribuyeron al azar ratas SD macho (de 300-400 g) en un grupo de control sin ningún tratamiento (CMC al 0,25 %), un grupo de referencia de ASA (CMC al 0,25 %, un poco de Tween-80) y tres grupos de tratamiento (los compuestos E001, E002 y E003). Hay 5 animales en cada grupo. Los compuestos y fármacos de referencia de la invención se administraron por vía oral respectivamente en cantidad de 30 mg/kg. Los animales se anestesiaron con uretano después de 1 hora de la administración. La arteria del cuello se separó quirúrgicamente y se midió el valor de OT (las condiciones estimulantes: electricidad, 3 mA; tiempo, 180 segundos). Los resultados se enumeran en Tabla 8.

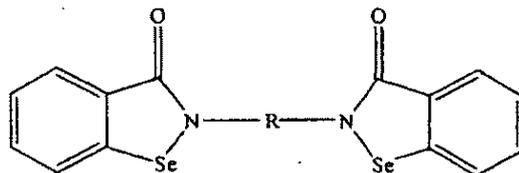
Tabla 8

Fármaco	Valor de OT promedio (segundos)	D.E.	valor P
CMC	457,8		
E001*	561,2	70,9	0,0270
E002	481,4	73,4	0,5309
E003**	539,4	40,1	0,0057
PX	626	172,0	0,0936
ASA	588,2	83,8	0,0220

*P < 0,05, **P < 0,05.

REIVINDICACIONES

1. Derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmula general (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables:



(I)

5

en la que:

R es alquileo, bifenilideno o trifenilideno C₁ o C₄.

10

2. Los derivados de bisbencisoselenazonilo de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R es alquileo C₄.
3. Los derivados de bisbencisoselenazonilo de acuerdo con la reivindicación 1, en los que R es grupo bifenilideno.
4. Una composición farmacéutica que comprende como un ingrediente activo los derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables y excipiente o vehículo farmacéuticamente aceptable.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, que comprende adicionalmente otros agentes antiinflamatorios o antineoplásicos o antitrombóticos.
6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el otro agente antineoplásico incluye cisplatina, adriamicina, taxol o sus combinaciones.
7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el otro agente antiinflamatorio incluye aspirina, indometacina o sus combinaciones.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el otro agente antitrombótico incluye aspirina.
9. Uso de los derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmula general (I) de acuerdo con la reivindicación 1 o sus sales farmacéuticamente aceptables para elaborar una medicina para el tratamiento de cáncer y enfermedades inflamatorias o para impedir la trombosis.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 9, en el que los derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmula general (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables están destinados a administrarse en mamíferos incluyendo seres humanos.
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que los derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmula general (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables están destinados a administrarse en combinación con otros agentes antiinflamatorios o antineoplásicos o antitrombóticos.
12. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que los derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmula general (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables y los otros agentes antiinflamatorios o antineoplásicos o antitrombóticos están destinados a administrarse al mismo tiempo.
13. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que los derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmula general (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables están destinados a administrarse en primer lugar y después, los otros agentes antiinflamatorios o neoplásicos o antitrombóticos.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 11, en el que los otros agentes antiinflamatorios o antineoplásicos o antitrombóticos están destinados a administrarse en primer lugar y después, los derivados de bisbencisoselenazonilo de fórmula general (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables.
15. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que el otro agente antineoplásico incluye cisplatina, adriamicina, taxol o sus combinaciones.

55

16. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que el otro agente antiinflamatorio incluye aspirina, indometacina o sus combinaciones.
- 5 17. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, en el que el otro antitrombótico incluye aspirina.