

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 389 506**

51 Int. Cl.:
C07D 493/18 (2006.01)
A61K 31/357 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06778654 .1**
96 Fecha de presentación: **23.06.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1901735**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **26.03.2008**

54 Título: **Compuestos de tipo polifenoles para la preparación de composiciones destinadas a prevenir o a tratar enfermedades que implican una proliferación celular anormal**

30 Prioridad:
01.07.2005 FR 0507051

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
26.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
26.10.2012

73 Titular/es:
FLUOFARMA (50.0%)
2, RUE ROBERT ESCARPIT
33600 PESSAC, FR y
UNIVERSITÉ BORDEAUX 1 (50.0%)

72 Inventor/es:
DEPIERRE, GAËLLE;
QUIDEAU, STÉPHANE;
JOURDES, MICHAEL;
PARDON, PATRICK y
POURQUIER, PHILIPPE

74 Agente/Representante:
IZQUIERDO FACES, José

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).

ES 2 389 506 T3

DESCRIPCIÓN

Compuestos de tipo polifenoles para la preparación de composiciones destinadas a prevenir o a tratar enfermedades que implican una proliferación celular anormal

[0001] La invención se refiere a unos compuestos de tipo polifenoles, en particular a modo de medicamento, a la utilización de estos compuestos en la preparación de composiciones farmacéuticas. La invención también se refiere a unas composiciones que comprenden unos compuestos de este tipo, o también a la utilización de este tipo de compuestos para la preparación de composiciones proapoptóticas. Las composiciones también pueden estar destinadas a prevenir o a tratar aquellas enfermedades que implican una proliferación celular anormal, por ejemplo el cáncer.

[0002] El cáncer es una de las causas de mortalidad más importante y, por consiguiente, uno de los problemas de salud pública más graves en el mundo actual. Por esta razón, se han desarrollado y se están desarrollando numerosos medicamentos, desgraciadamente no permiten tratar todos los casos con éxito. En concreto, se han descubierto resistencias a ciertos agentes anticancerosos. Es, por lo tanto, importante buscar nuevos medios terapéuticos y poner en marcha nuevas estrategias de tratamiento.

[0003] Algunos agentes antitumorales son inhibidores del ADN topoisomerasa II. Sin embargo, también se sabe que determinados compuestos que inhiben el ADN topoisomerasa II pueden estimular la proliferación de células cancerosas en concentraciones subtóxicas. Esto lo han descrito en particular para determinados compuestos de la familia de las antraciclinas P. Vichi y T. R. Tritton, Cancer Res., 1989, 49 (10), págs. 2.679-82 y M. G. Thompson y J. A. Hickman, Eur. J. Cancer, 1991, (27) 10, págs. 1.263-8.

[0004] La actividad antitumoral de ciertos taninos por su efecto citotóxico sobre algunas líneas celulares de cáncer humano (véase la página 1.035, primer párrafo en concreto, donde la acutissimina A muestra una citotoxicidad moderada y selectiva contra las células de melanoma PRMI-79541 (véase el resumen)) la describen KASHIWADA YOSHIKI, NONAKA GEN-ICHIRO, NISHIOKA ITSUO, CHANG JER-JANG, LEE KUO-HSIUNG: "Antitumor agents, 129. Tannins and related compounds as selective cytotoxic agents", en JOURNAL OF NATURAL PRODUCTS, vol. 55, nº. 8, 1992, páginas 1.033-1.043, XP009064352.

[0005] Algunos compuestos con propiedades antialérgicas, sin presentar efectos secundarios, así como algunos productos alimenticios que los contienen se describen en PATENT ABSTRACTS OF JAPAN, vol. 2003, nº. 12, 5 de diciembre de 2003.

[0006] El documento WO 01/21228 A (BAXTER INTERNATIONAL INC; TASIAUX, NICOLE; DELMOTTE, YVES) del 29 de marzo de 2001 (2001-03-29) describe una válvula cardíaca fabricada en un tejido biológico o biocompatible que es resistente a la calcificación, que comprende un agente activo contra la calcificación (véase la página 54, líneas 17-36). Entre los agentes activos contra la calcificación se citan la vescalina (véase la página 6, compuesto 27 y la página 54, línea 33) y la castalina (véase la página 11).

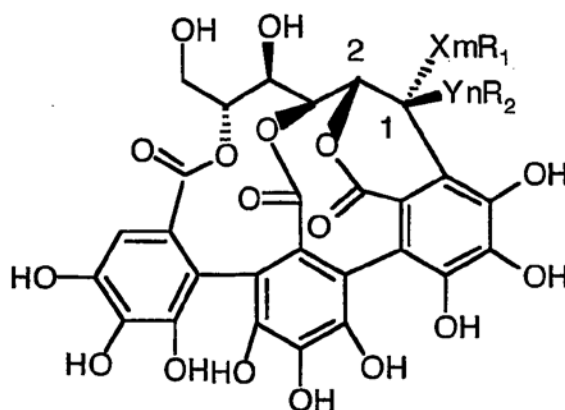
[0007] Algunos compuestos polifenólicos de tipo C-glicósidos de elagitaninos son inhibidores del ADN topoisomerasa II. Entre estos, ciertos compuestos de la familia de los elagitaninos C-glicosídicos que comprenden un radical nonahidroxiterfenol (NHTP) polifenólico y de sus derivados, por ejemplo la vescalagina, la castalagina, la acutissimina A y B, y la epiacutissamina A y B, presentan un efecto estimulador de la proliferación de células cancerosas en dosis subtóxicas.

[0008] Es evidente que este efecto es especialmente problemático en el marco de la utilización de estos compuestos en la lucha contra aquellas enfermedades que implican una proliferación celular anormal.

[0009] De este modo, uno de los objetivos de la invención es proporcionar nuevos compuestos inhibidores del ADN topoisomerasa II que presentan una actividad anticancerosa avanzada, en particular unida a una actividad proapoptótica, y en concreto que no favorecen la proliferación de las células cancerosas en dosis subtóxicas.

[0010] Los inventores han descubierto ahora que los compuestos como los que se van a definir a continuación son inhibidores del ADN topoisomerasa II y presentan una actividad anticancerosa, en particular unida a una actividad proapoptótica y no aumentan o lo hacen poco la proliferación de las células cancerosas, en particular en dosis subtóxicas.

[0011] De este modo, la invención tiene por objeto unos compuestos que responden a la fórmula (I) siguiente, o sus sales farmacéuticamente aceptables, a modo de medicamento:



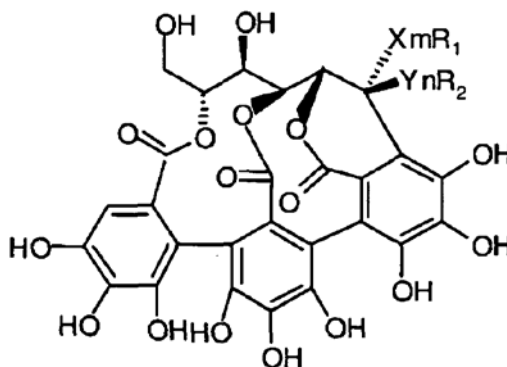
Fórmula (I)

en la que:

- X_mR_1 e Y_nR_2 , idénticos o diferentes, están presentes, o
- uno de X_mR_1 o Y_nR_2 está ausente, y en ese caso el enlace entre C_1 y C_2 es un doble enlace, o
- X_mR_1 e Y_nR_2 juntos representan un grupo A y en ese caso el enlace entre C_1 y A es un doble enlace, donde:
- R_1 y R_2 representan de forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; un radical arilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; o una función nitró;
- o R_1 y R_2 forman juntos un ciclo o un heterociclo eventualmente sustituido;
- m es un número entero seleccionado entre 0 y 1, n es un número entero seleccionado entre 0 y 1;
- X e Y representan de forma independiente entre sí $-O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-OC(=O)N-$, $-NR_3-$, $-NR_3C(=O)-$, $-NR_3C(=O)O-$, $-NR_3C(O)NR_3-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S(O)_q-$, o $-P(O)_r-$;
- q es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3, r es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo;
- A representa O, S, NOR_5 , NR_6 o CR_5R_6 , donde R_5 y R_6 representan de forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo.

[0011] Por supuesto, los compuestos de acuerdo con la invención también pueden ser unos isómeros ópticos y geométricos, en particular al nivel del carbono 1, los compuestos definidos con anterioridad, así como sus mezclas racémicas.

[0011] Los compuestos preferentes de acuerdo con la invención responden a la fórmula (I) siguiente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



Fórmula (I)

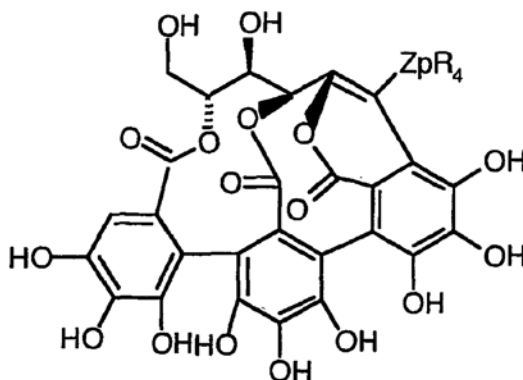
en la que:

- R_1 y R_2 representan de forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; un radical arilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; o una función nitró;

o R_1 y R_2 forman juntos un ciclo o un heterociclo, eventualmente sustituido;

- m es un número entero seleccionado entre 0 y 1, n es un número entero seleccionado entre 0 y 1;
- X e Y representan de forma independiente entre sí $-O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-OC(=O)N-$, $-NR_3-$, $-NR_3C(=O)-$, $-NR_3C(=O)O-$, $-NR_3C(O)NR_3-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S(O)_q-$, $-P(O)_r-$;
- q es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3, r es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo.

[0014] Otros compuestos preferentes de acuerdo con la invención responden a la fórmula (II) siguiente o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:

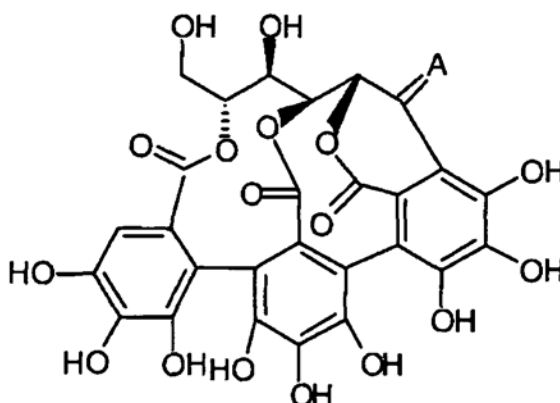


Fórmula (II)

en la que:

- p representa un número entero seleccionado entre 0 y 1;
- Z representa $-O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-OC(=O)N-$, $-NR_3-$, $-NR_3C(=O)-$, $-NR_3C(=O)O-$, $-NR_3C(O)NR_3-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S(O)_q-$, o $-P(O)_r-$;
- q es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3, r es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3;
- R_3 es tal y como se ha definido con anterioridad
- R_4 representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; un radical arilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxi; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo; o una función nitró.

[0015] También otros compuestos de acuerdo con la invención responden a la fórmula (III) siguiente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable:



Fórmula (III)

en la que:

- A representa O, S, NOR₅, NR₆ o CR₅R₆;
- R₅ representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alquilo, arilo o hidroxilo; un radical arilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo; y
- R₆ representa un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo.

[0016] Por átomo de halógeno se designa un átomo seleccionado entre el flúor, el cloro, el bromo y el yodo.

[0017] Los radicales alquilo, alquenos o alquinos pueden comprender entre 1 y 18 átomos de carbonos, en particular entre 1 y 12 átomos de carbono, y en concreto entre 1 y 6 átomos de carbono.

[0018] Los radicales alquenos pueden comprender uno o varios dobles enlaces.

[0019] Los radicales alquinos pueden comprender uno o varios triples enlaces.

[0020] Los radicales arilo pueden comprender entre 6 y 14 átomos de carbono y, en particular, entre 6 y 10 átomos de carbono.

[0021] Los radicales arilalquilo y alquilarilo pueden comprender entre 7 y 25 átomos de carbono, en particular entre 7 y 20 átomos de carbono y en concreto entre 7 y 15 átomos de carbono. De manera particular, el radical alquilarilo puede representar un bencilo.

[0022] Cuando R₁ y R₂ forman juntos un ciclo o un heterociclo, este puede presentar entre 4 y 10 eslabones, y en particular entre 6 y 8 eslabones.

[0023] Un heterociclo comprende en su ciclo, además de los átomos de carbono, al menos un heteroátomo, en particular seleccionado entre el oxígeno, el nitrógeno y el azufre.

[0024] Un primer grupo de compuestos preferentes de acuerdo con la invención son los de fórmula (I) en la que m es 0 y R₁ representa un átomo de hidrógeno, n es 1, Y representa -O- y R₂ representa un grupo seleccionado dentro del grupo que comprende un átomo de hidrógeno y un radical alquilo, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono. En particular R₂ puede representar un grupo seleccionado dentro del grupo que comprende un átomo de hidrógeno y un radical alquilo, que comprende entre 1 y 6 átomos de carbono, y en particular un grupo seleccionado dentro del grupo que comprende un átomo de hidrógeno, el radical metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

[0025] Otro grupo de compuestos preferentes de acuerdo con la invención son los de fórmula (I) en la que m es 1, X representa -O-, R₁ representa un grupo seleccionado dentro del grupo que comprende un átomo de hidrógeno y un radical alquilo, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, n es O, y R₂ representa un átomo de hidrógeno. En particular, R₁ puede representar un grupo seleccionado dentro del grupo que comprende un átomo de hidrógeno

y un radical alquilo, que comprende entre 1 y 6 átomos de carbono, y en particular un grupo seleccionado dentro del grupo que comprende un átomo de hidrógeno, el radical metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

[0026] Otro grupo de compuestos preferentes también de acuerdo con la invención son los de fórmula (II) en la que p es 0 y R_4 representa un grupo seleccionado dentro del grupo que comprende un átomo de hidrógeno y un radical alquilo, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono. En particular R_4 puede representar un grupo seleccionado dentro del grupo que comprende un átomo de hidrógeno y un radical alquilo, que comprende entre 1 y 6 átomos de carbono, y en particular un grupo seleccionado dentro del grupo que comprende un átomo de hidrógeno, el radical metilo, etilo, propilo, butilo, pentilo y hexilo.

[0027] Otro grupo de compuestos preferentes de acuerdo con la invención son los de fórmula (III) en la que A representa O .

[0028] La invención considera a título de compuestos específicos:

- la Vescalina, que corresponde a la fórmula (I) en la que m es 0, R_1 representa un átomo de hidrógeno, n es 1, Y representa $-O-$ y R_2 representa un átomo de hidrógeno;
- la Castalina, que corresponde a la fórmula (I) en la que m es 1, X representa $-O-$, R_1 representa un átomo de hidrógeno, n es 0 y R_2 representa un átomo de hidrógeno; y
- el Vescaleno, que corresponde a la fórmula (II) en la que p es 0 y R_4 representa un átomo de hidrógeno.

[0029] Los compuestos de fórmula (I), (II) o (III) pueden, llegado el caso, estar en forma solvatada, de sal o de otros derivados fisiológicamente aceptables. Las sales y los disolventes que son aceptables para una utilización farmacéutica son, por lo general, aquellos en los que el contra-ión o el disolvente asociado es farmacéuticamente aceptable.

[0030] Las sales utilizables pueden ser unos ácidos o unas bases orgánicas o minerales. Entre las sales de adición ácidas aceptables se pueden citar aquellas formadas a partir de ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, cítrico, tártrico, fosfórico, láctico, pirúvico, acético, trifluoroacético, fenilacético, trifenilacético.

[0031] También se pueden citar entre las sales básicas aceptables, las sales de metales alcalinos, como el sodio o el potasio, las sales de metales alcalino-terrosos, como el calcio y el magnesio, y las sales formadas a partir de bases orgánicas, como las aminas mono-, di- o tri-sustituídas.

[0032] La invención también se refiere a unas composiciones farmacéuticas que contienen en calidad de agente activo al menos un compuesto como el que se ha definido con anterioridad.

[0033] En la composición farmacéutica, los compuestos se emplean en cantidad eficaz. Esta la determinará el experto en la materia, de acuerdo con diferentes parámetros, en particular en relación con la sustancia utilizada, la edad, el peso y el estado físico de paciente, el modo de administración y el tratamiento requerido. Un médico podrá determinar el modo de administración y la dosificación para cada paciente.

[0034] La composición farmacéutica se puede administrar de cualquier forma, tópica o sistémica, en particular de forma parenteral o enteral.

[0035] Cuando la composición o el medicamento se administran por vía enteral, esta se puede presentar en forma de comprimidos, de cápsulas, de píldoras, de jarabes, de suspensiones, de soluciones, de polvos, de granulados, de emulsiones, de microesferas.

[0036] En el caso de una administración por vía parenteral, la composición se puede presentar en forma de soluciones o de suspensiones para su perfusión o para su inyección.

[0037] La composición comprende al menos un soporte farmacéuticamente aceptable.

[0038] Esta también puede comprender al menos un aditivo, seleccionado en particular entre los agentes colorantes, los agentes saborizantes y los conservantes. Por supuesto, el experto en la materia se preocupará de seleccionar el o los aditivo(s) de tal modo que las propiedades ventajosas ligadas intrínsecamente a la invención no se vean alteradas, o no lo sean sustancialmente, por el aditivo escogido.

[0039] De acuerdo con una variante particular, la composición comprende etanol en una proporción inferior al 10 % en peso, en particular inferior al 8 % en peso, en concreto inferior al 6 % en peso, de manera más particular inferior al 4 % en peso, y aun de manera más particular inferior al 2 % en peso con respecto al peso total de la composición, de manera particular dicha composición está desprovista de etanol.

[0040] De acuerdo con otro aspecto, la invención también tiene por objeto la utilización de al menos un compuesto de fórmula (I), (II) o (III), o de una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la preparación de una composición

destinada a prevenir o a tratar al menos una enfermedad que implica una proliferación celular anormal.

[0041] Dicha composición puede estar destinada a la medicina humana y/o veterinaria, y en particular puede estar destinada a tratar o a prevenir al menos un cáncer seleccionado entre el cáncer de páncreas, los cánceres bucofaríngeos, el cáncer de estómago, el cáncer de esófago, el cáncer de colon y de recto, el cáncer cerebral, en particular los gliomas, el cáncer de ovarios, el cáncer de hígado, el cáncer de riñón, el cáncer de laringe, el cáncer de tiroides, el cáncer de pulmón, el cáncer de huesos, los mielomas múltiples, los mesoteliomas y los melanomas, el cáncer de piel, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de vejiga, el cáncer de útero, el cáncer de testículos, los linfomas no-Hodgkin, la leucemia, la enfermedad de Hodgkin, y los cánceres de tejidos blandos, así como las localizaciones secundarias metastásicas de los cánceres citados anteriormente.

[0042] Por « proliferación anormal » se entiende una proliferación que es independiente de los mecanismos de regulación normales, por ejemplo la interrupción de la proliferación celular causada por la intervención de la apoptosis (muerte celular programada).

[0043] De acuerdo con otro aspecto, la invención tiene por objeto la utilización de al menos un compuesto de fórmula (I), (II) (III), o de una de sus sales para la preparación de una composición proapoptótica.

[0044] Se mostrarán otras ventajas y características de la invención en los ejemplos que se dan a continuación en relación con la actividad proapoptótica y en los que se hará referencia a los dibujos que se anexan donde:

- La figura 1 representa el efecto de la Castalina en diferentes concentraciones en lo que se refiere a la apoptosis en 24 h y 48 h, y a la proliferación celular en 24 h y 48 h.
- La figura 2 representa el efecto del Vescaleno en diferentes concentraciones en lo que se refiere a la apoptosis en 24 h y 48 h, y a la proliferación celular en 24 h y 48 h.
- La figura 3 representa el efecto de la Castalagina en diferentes concentraciones en lo que se refiere a la apoptosis en 24 h y 48 h, y a la proliferación celular en 24 h y 48 h.
- La figura 4 representa el efecto de la Acutissimina A en diferentes concentraciones en lo que se refiere a la apoptosis en 24 h y 48 h, y a la proliferación celular en 24 h y 48 h.

[0045] Los ejemplos siguientes se dan a título indicativo y sin que limiten en modo alguno la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Actividad proapoptótica y efecto sobre la proliferación celular de la Castalina (también denominada compuesto nº. 030501-07)

[0046] La figura 1 muestra que la Castalina presenta una actividad proapoptótica y no aumenta de manera sensible la proliferación celular en dosis subtóxicas.

Ejemplo 2: Actividad proapoptótica y efecto sobre la proliferación celular del Vescaleno (también denominado compuesto nº. 030501-10)

[0047] La figura 2 muestra que el Vescaleno presenta una actividad proapoptótica son aumentar de manera sensible la proliferación celular en dosis subtóxicas.

Ejemplo comparativo 1: Actividad proapoptótica y efecto sobre la proliferación celular de la Castalagina (también denominada compuesto nº. 030501-01)

[0048] La figura 3 muestra que la Castalagina genera un aumento de la proliferación celular en dosis subtóxicas, en particular en la zona de 1 a 10 μ M.

Ejemplo comparativo 2: Actividad proapoptótica y efecto sobre la proliferación celular de la Acutissimina A (también denominada compuesto nº. 030501-03)

[0049] La figura 4 muestra que la Acutissimina A aumenta la proliferación celular en dosis subtóxicas, en particular en la zona de 1 a 10 μ M.

Ejemplo 3 Inhibición del ADN topoisomerasa II

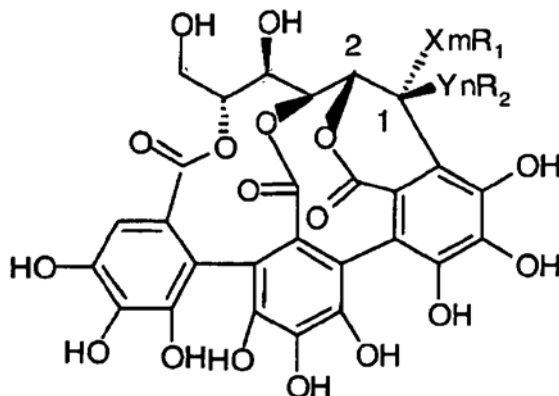
[0050]

Compuesto (concentración)	Inhibición de la descatenación (%)
Vescalina (1 μm)	95,5
Vescalina (10 μm)	100
Castalina (1 μm)	87,9
Castalina (10 μm)	67,0
Vescaleno (1 μm)	78,8
Vescaleno (10 μm)	97,3

[0051] Estos resultados muestran la actividad inhibidora sobre el ADN topoisomerasa II de compuestos de acuerdo con la invención.

REIVINDICACIONES

1. Utilización de un compuesto que responde a la fórmula (I) siguiente, o una de sus sales farmacéuticamente aceptable, en la preparación de una composición destinada a prevenir o a tratar al menos una enfermedad que implica una proliferación celular anormal:

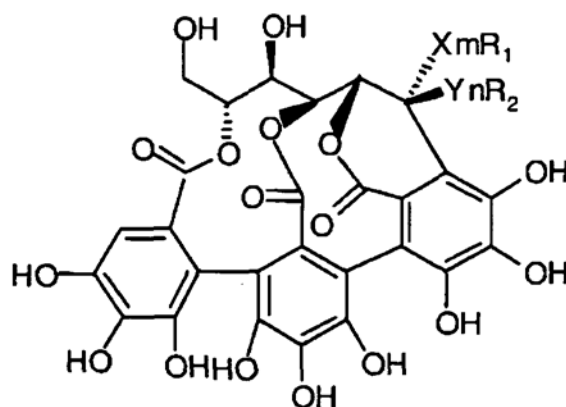


Fórmula (I)

en la que:

- X_mR_1 e Y_nR_2 , idénticos o diferentes, están presentes, o
- uno de X_mR_1 o Y_nR_2 está ausente, y en ese caso el enlace entre C_1 y C_2 es un doble enlace, o
- X_mR_1 e Y_nR_2 juntos representan un grupo A y en ese caso el enlace entre C_1 y A es un doble enlace, donde:
- R_1 y R_2 representan de forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; o una función nitro;
- o R_1 y R_2 forman juntos un ciclo o un heterociclo eventualmente sustituido;
- m es un número entero seleccionado entre 0 y 1, n es un número entero seleccionado entre 0 y 1;
- X e Y representan de forma independiente entre sí $-O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-OC(=O)N-$, $-NR_3-$, $-NR_3C(=O)-$, $-NR_3C(=O)O-$, $-NR_3C(O)NR_3-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S(O)_q-$, o $-P(O)_r-$;
- q es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3, r es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo;
- A representa O, S, NOR_5 , NR_6 o CR_5R_6 , donde R_5 y R_6 representan de forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo.

2. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho compuesto responde a la fórmula (I) siguiente:



Fórmula (I)

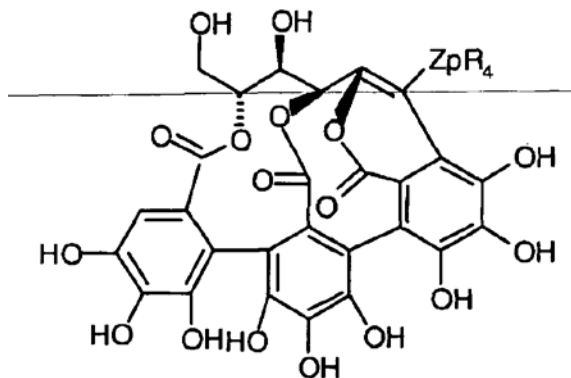
en la que:

- R_1 y R_2 representan de forma independiente entre sí un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; o una función nitro; o R_1 y R_2 forman juntos un ciclo o un heterociclo eventualmente sustituido;
- m es un número entero seleccionado entre 0 y 1, n es un número entero seleccionado entre 0 y 1;
- X e Y representan de forma independiente entre sí $-O-$, $-OC(=O)-$, $-OC(=O)O-$, $-OC(=O)N-$, $-NR_3-$, $-NR_3C(=O)-$, $-NR_3C(=O)O-$, $-NR_3C(O)NR_3-$, $-C(=O)-$, $-C(=O)O-$, $-S(O)_q-$, o $-P(O)_r-$;
- q es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3, r es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3;
- R_3 representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo.

3. Utilización de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** dicho compuesto responde a la fórmula (I) en la que m es 0 y R_1 representa un átomo de hidrógeno, n es 1, Y representa $-O-$ y R_2 representa un grupo seleccionado dentro del grupo que comprende un átomo de hidrógeno y un radical alquilo, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono.

4. Utilización de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizado por que** dicho compuesto responde a la fórmula (I) en la que m es 1, X representa $-O-$, R_1 representa un grupo seleccionado dentro del grupo que comprende un átomo de hidrógeno y un radical alquilo, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, n es 0 y R_2 representa un átomo de hidrógeno.

5. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho compuesto responde a la fórmula (II) siguiente:



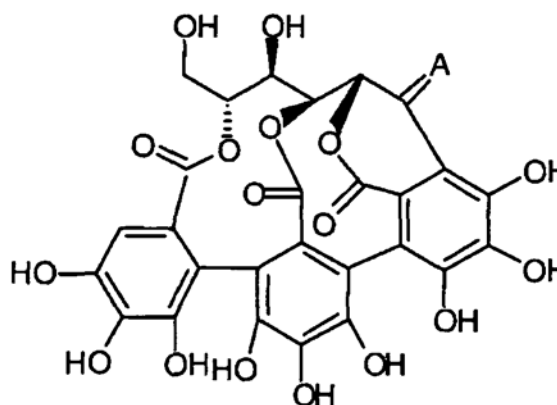
Fórmula (II)

en la que:

- p representa un número entero seleccionado entre 0 y 1;
- Z representa -O-, -OC(=O)-, -OC(=O)O-, -OC(=O)N-, -NR₃-, -NR₃C(=O)-, -NR₃C(=O)O-, -NR₃C(O)NR₃-, -C(=O)-, -C(=O)O-, -S(O)_q-, o -P(O)_r-;
- q es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3, r es un número entero seleccionado entre 0, 1, 2 y 3;
- R₃ representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alquilo, arilo o hidroxilo; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo; y
- R₄ representa un átomo de hidrógeno; un átomo de halógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo; o una función nitro.

6. Utilización de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizado por que** dicho compuesto responde a la fórmula (II) en la que p es 0 y R₄ representa un grupo seleccionado dentro del grupo que comprende un átomo de hidrógeno y un radical alquilo, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono.

7. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho compuesto responde a la fórmula (III) siguiente:



Fórmula (III)

en la que:

- A representa O, S, NOR₅, NR₆ o CR₅R₆;
- R₅ representa un átomo de hidrógeno; un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alquilo, arilo o hidroxilo; un radical arilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo; y
- R₆ representa un radical alquilo, alqueno o alcino, que comprende entre 1 y 18 átomos de carbono eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; un radical arilalquilo o alquilarilo, eventualmente sustituido por uno o varios grupos amino, ácido, derivado de ácido, alcoxi, arilo o hidroxilo; o un radical alcoxi, eventualmente sustituido por un radical arilo.

8. Utilización de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado por que** dicho compuesto responde a la fórmula (III) en la que A representa O.

9. Utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha enfermedad que implica una proliferación celular anormal es el cáncer.

10. Utilización de acuerdo con la reivindicación 9, en la que dicho cáncer es un cáncer seleccionado entre el cáncer de páncreas, los cánceres bucofaríngeos, el cáncer de estómago, el cáncer de esófago, el cáncer de colon y de recto, el cáncer cerebral, en particular los gliomas, el cáncer de ovarios, el cáncer de hígado, el cáncer de riñón, el cáncer de laringe, el cáncer de tiroides, el cáncer de pulmón, el cáncer de huesos, los mielomas múltiples, los

mesoteliomas y los melanomas, el cáncer de piel, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de vejiga, el cáncer de útero, el cáncer de testículos, los linfomas no-Hodgkin, la leucemia, la enfermedad de Hodgkin, y los cánceres de tejidos blandos, así como las localizaciones secundarias metastásicas de los cánceres citados anteriormente.

5 11. Utilización de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en la que dicha composición destinada a prevenir o a tratar al menos una enfermedad que implica una proliferación celular anormal es una composición proapoptótica.

10 12. Compuesto como el que se ha definido de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, para la prevención o el tratamiento de al menos una enfermedad que implica una proliferación celular anormal.

13. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 12, **caracterizado por que** dicha enfermedad que implica una proliferación celular anormal es el cáncer

15 14. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, **caracterizado por que** dicho cáncer es un cáncer seleccionado entre el cáncer de páncreas, los cánceres bucofaríngeos, el cáncer de estómago, el cáncer de esófago, el cáncer de colon y de recto, el cáncer cerebral, en particular los gliomas, el cáncer de ovarios, el cáncer de hígado, el cáncer de riñón, el cáncer de laringe, el cáncer de tiroides, el cáncer de pulmón, el cáncer de huesos, los mielomas múltiples, 20 los mesoteliomas y los melanomas, el cáncer de piel, el cáncer de mama, el cáncer de próstata, el cáncer de vejiga, el cáncer de útero, el cáncer de testículos, los linfomas no-Hodgkin, la leucemia, la enfermedad de Hodgkin, y los cánceres de tejidos blandos, así como las localizaciones secundarias metastásicas de los cánceres citados anteriormente.

Figura 1

EC 50 del compuesto n°. 030501-07

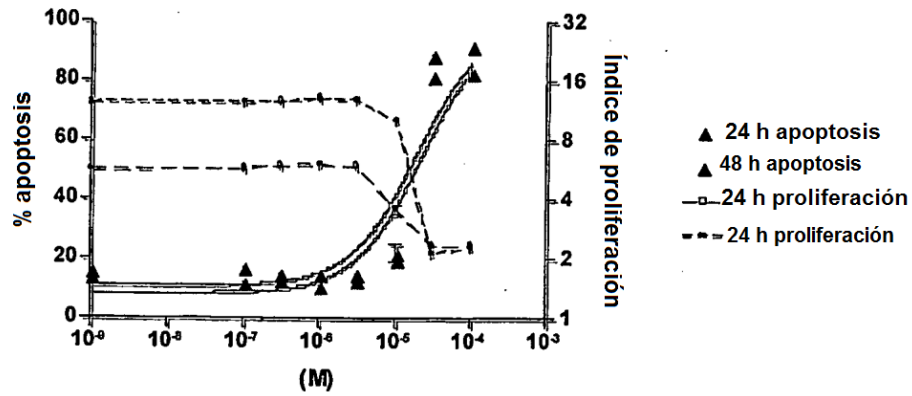


Figura 2

EC 50 del compuesto n°. 030501-10

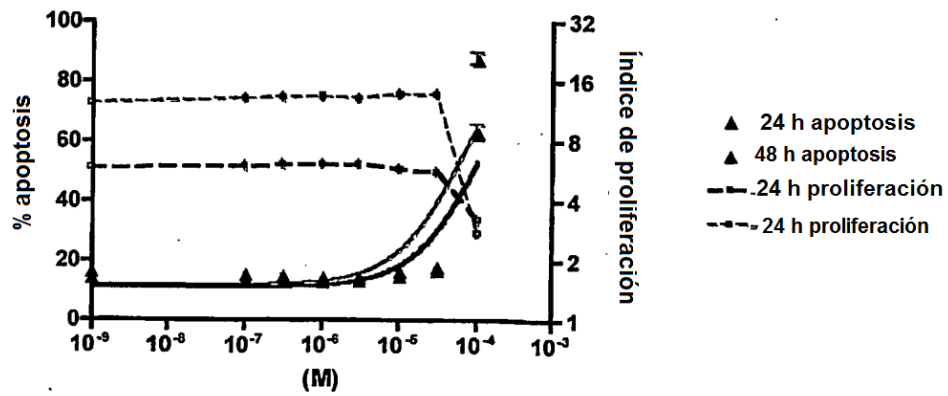


Figura 3

EC 50 del compuesto n°. 030501-01

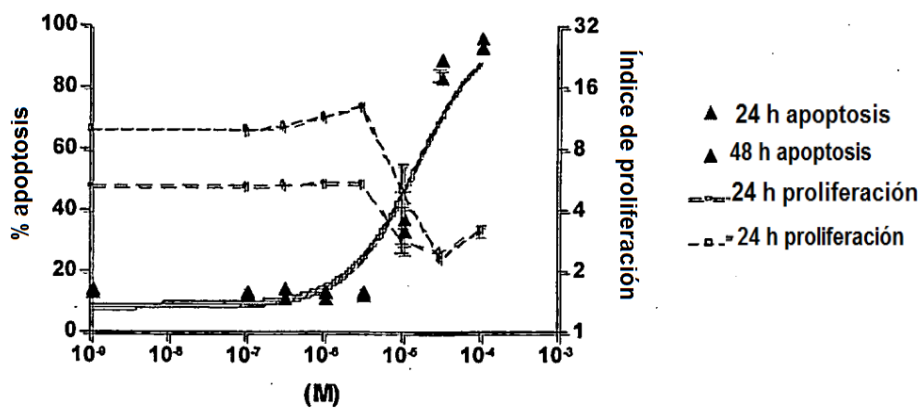


Figura 4

EC 50 del compuesto n°. 030501-03

