

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 436 800**

51 Int. Cl.:

**C07F 17/02** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

**A61K 33/26** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.07.2009 E 09772493 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2331555**

54 Título: **Derivados ferrocénicos con actividad anticancerosa**

30 Prioridad:

**03.07.2008 FR 0854533**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.01.2014**

73 Titular/es:

**CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE (CNRS) (50.0%)  
3, rue Michel-Ange**

**75016 Paris, FR y  
UNIVERSITE PIERRE ET MARIE CURIE (PARIS 6)  
(50.0%)**

72 Inventor/es:

**JAOUEN, GÉRARD;  
VESSIERES-JAOUEN, ANNE y  
PLAZUK, DAMIAN**

74 Agente/Representante:

**CURELL AGUILÁ, Mireia**

**ES 2 436 800 T3**

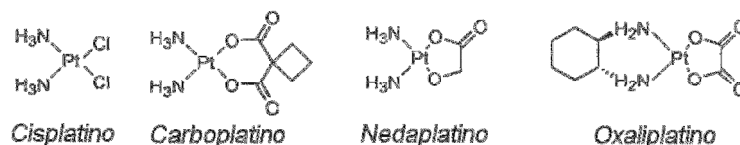
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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 ferrocénicos con actividad anticancerosa.

- 5 La presente invención se refiere a unos derivados ferrocénicos útiles en el tratamiento del cáncer, así como a su procedimiento de preparación y a su utilización.

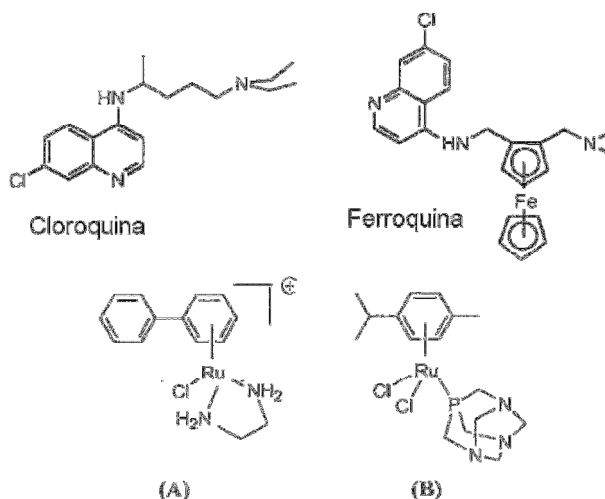
10 El interés de la utilización de derivados de coordinación metálicos en medicina se ha reavivado por el descubrimiento de Rosenberg de los efectos anticancerosos del cis-platino (Rosenberg, B. *et al.* Nature 1969, 222, 385-386; Rosenberg, B. *et al.* Nature 1965, 205, 698-699; Wong, E. *et al.* Chem. Rev. 1999, 99, 2451-2466). Existen actualmente cuatro representantes de este tipo de complejos de coordinación en el mercado. Figuran a continuación:



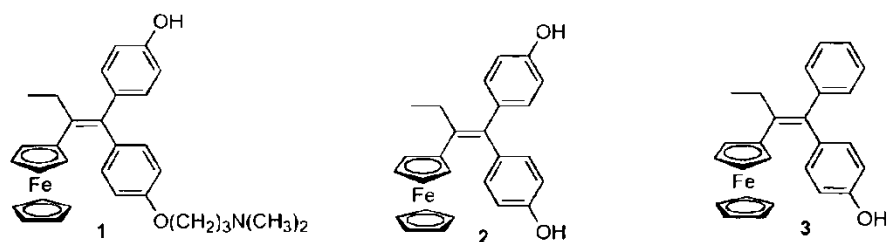
Después de la hidrólisis, actúan inicialmente por asociación directa con el ADN para prevenir la replicación celular (Lippert, B. *Cisplatin: Chemistry and Biochemistry of a Leading Anticancer Drug.* John Wiley and Sons: New York, 1999.). Estos complejos sufren sin embargo, a pesar de su interés terapéutico, varias deficiencias, tales como una toxicidad sistémica severa, y un intervalo de eficacia terapéutica relativamente estrecho.

Sin embargo, es posible introducir nuevos paradigmas en el campo de los metalofármacos aprovechándose de la versatilidad de la química organometálica, que ha permitido la apertura de una nueva interfaz (Vessières, A. *et al.* Dalton Trans. 2006, 4, 529-541; Jaouen, G. *et al.* Organometallics targeted to specific biological sites: The development of new therapies. In *Bioorganometallics*, Jaouen, G., Ed. Wiley-VCH: Weinheim, 2005; p. 65-95).

Así, unos compuestos ferrocénicos análogos estructurales de la cloroquina, medicamento desafortunadamente resistente a las nuevas cepas de la malaria, han demostrado una actividad antimalárica que permite superar esta resistencia hasta tal punto que la ferroquina, uno de estos compuestos ferrocénicos, está en fase clínica IIb en Sanofi-Aventis. Asimismo, dos complejos arénicos del rutenio (A) y (B) están en los primeros ensayos clínicos como antimetastásicos (Wand, F. *et al.* Inorg. Chem. 2002, 41, 4509-4523; Allardyce, C. S. *et al.* Chem. Commun. 2001, 1396-1397).



Asimismo, las moléculas 1, 2 y 3 siguientes han sido estudiadas *in vitro* (Top, S. *et al.* Chem. Eur. J. 2003, 9, 5223-5236; Vessières, A. *et al.* J. Med. Chem. 2005, 48, 3937-3940; Ton, S. *et al.* J. Organomet. Chem. 2001, 637, 500-506).



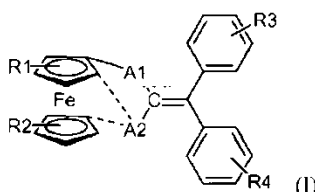
Así, la molécula 1 es en parte similar en sus efectos al tamoxifeno ya que presenta el mismo tipo de actividad antiestrogénica sobre unos tumores de mama hormonodependientes (clasificados ER+), pero se diferencia de él por un comportamiento antiproliferativo sobre unos tumores no hormonodependientes (ER-).

Las moléculas 2 y 3, por su parte, poseen una actividad antiproliferativa en líneas de cánceres de mama (MCF-7, MDA-MB-231) y de próstata (PC-3, DU-145).

Desafortunadamente, las moléculas abiertas anteriores 1, 2 y 3, no son todavía óptimas tal cual para un desarrollo eventual.

Los inventores han descubierto así de manera sorprendente, una nueva familia de derivados ferrocénicos que tiene una actividad anticancerosa de 10 a 20 veces superior a la de las moléculas 1, 2 o 3, en particular en líneas de células cancerosas que no tienen receptor  $\alpha$  de los estrógenos (que corresponde a unos cánceres no hormonodependientes).

La presente invención tiene por lo tanto por objeto un compuesto de fórmula (I) siguiente:



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, un isómero o una mezcla de isómeros en cualquier proporción, en particular una mezcla de enantiómeros, y en particular una mezcla racémica, o un derivado hidrosoluble,

para el cual:

- A1 y A2 representan, independientemente uno del otro, o bien un enlace entre el ciclopentadienilo y el carbono del doble enlace, o bien una cadena alquilo lineal que comprende respectivamente n1 y n2 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o varios grupo(s) seleccionado(s) de entre un átomo de halógeno; un grupo fenilo eventualmente sustituido por un grupo OH; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido por uno o varios átomo(s) de halógeno; y un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido por uno o varios átomo(s) de halógeno,

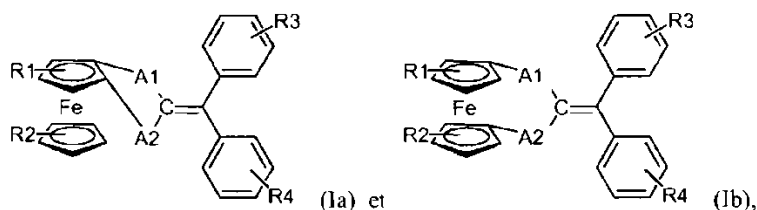
representando n1 y n2, independientemente uno del otro, un número entero comprendido entre 1 y 4,

con la condición de que A1 y A2 no representen simultáneamente un enlace y que la cadena A1-C-A2 comprenda por lo menos 3 átomos de carbono, y preferentemente 3, 4 o 5 átomos de carbono,

- - - - está ausente o representa un enlace, con la condición de que A2 esté unido a un y sólo un ciclopentadienilo,
- R1 y R2 representan cada uno un átomo de hidrógeno o forman juntos una cadena alquilo lineal que une los dos ciclopentadienilos y que comprende de 3 a 5 átomos de carbono, estando esta cadena eventualmente sustituida por uno o varios grupo(s) seleccionado(s) de entre un átomo de halógeno; un grupo fenilo eventualmente sustituido por un grupo OH; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido por uno o varios átomo(s) de halógeno; y un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido por uno o varios átomo(s) de halógeno, y
- R3 y R4 representan, independientemente entre uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo CF<sub>3</sub>, CN, OR<sup>5</sup> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

- representando R<sup>5</sup> un átomo de hidrógeno o un grupo -CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,
- representando R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acilo, y
- representando m un número entero comprendido entre 2 y 8.

Así, las moléculas de la invención corresponden a la fórmula (Ia) o (Ib) siguiente:



siendo los grupos R1, R2, R3, R4, A1 y A2 tal como se han definido anteriormente.

Ventajosamente, las moléculas de la invención corresponderán a la fórmula (Ib).

Por cadena "A1-C-A2" se entiende la cadena formada por los dos grupos A1 y A2 y el átomo de carbono del doble enlace unido a estos dos grupos.

En la presente invención, se entiende designar por "farmacéuticamente aceptable" lo que es útil en la preparación de una composición farmacéutica, que es generalmente segura, no tóxica y ni biológicamente, ni de otra manera, indeseable, y que es aceptable para una utilización veterinaria así como en farmacéutica humana.

Se entiende designar por "sales farmacéuticamente aceptables" de un compuesto, unas sales que son farmacéuticamente aceptables, como se define en la presente memoria, y que poseen la actividad farmacológica deseada del compuesto padre. Dichas sales comprenden:

- (1) los hidratos y los solvatos,
- (2) las sales de adición de ácido formadas con unos ácidos inorgánicos tales como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido nítrico, el ácido fosfórico y similares; o formados con unos ácidos orgánicos tales como el ácido acético, el ácido bencenosulfónico, el ácido benzoico, el ácido alcanforsulfónico, el ácido cítrico, el ácido etano-sulfónico, el ácido fumárico, el ácido glucoheptónico, el ácido glucónico, el ácido glutámico, el ácido glicólico, el ácido hidroxinaftoico, el ácido 2-hidroxietanosulfónico, el ácido láctico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido mandélico, el ácido metanosulfónico, el ácido mucónico, el ácido 2-naftalensulfónico, el ácido propiónico, el ácido salicílico, el ácido succínico, el ácido dibenzoil-L-tárrico, el ácido tárrico, el ácido p-toluenosulfónico, el ácido trimetilacético, el ácido trifluoroacético y similares. Ventajosamente, se trata del ácido clorhídrico; o
- (3) las sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto original o bien esta sustituido por un ion metálico, por ejemplo un ion de metal alcalino, un ion de metal alcalinotérreo; o bien se coordina con una base orgánica o inorgánica. Las bases orgánicas aceptables comprenden la dietanolamina, la etanolamina, la N-metilglucamina, la trietanolamina, la trometamina y similares. Las bases inorgánicas aceptables comprenden el hidróxido de aluminio, el hidróxido de calcio, el hidróxido de potasio, el carbonato de sodio y el hidróxido de sodio. Ventajosamente, el protón ácido está desplazado por un ion Na<sup>+</sup>, en particular utilizando hidróxido de sodio.

En la presente invención, se entiende designar por "isómeros", en el sentido de la presente invención, unos diaestereoisómeros o unos enantiómeros. Se trata por lo tanto de isómeros de configuración también denominados "estereoisómeros". Los estereoisómeros que no son unas imágenes en un espejo la una de la otra son así designados como "diaestereoisómeros" y los estereoisómeros que son unas imágenes una de la otra en un espejo pero no superponibles se designan como "enantiómeros", también denominados "isómeros ópticos".

Un átomo de carbono unido a cuatro sustituyentes no idénticos se denomina "centro quiral". Cuando una molécula posee dicho centro quiral, se denomina quiral y posee dos formas enantioméricas. Cuando una molécula posee varios centros quirales, entonces poseerá varias formas diaestereoisómeras y enantiómeras.

Una mezcla equimolar de dos enantiómeros se denomina mezcla racémica.

Por "derivado hidrosoluble" se entiende designar, en el sentido de la presente invención, unos compuestos de

fórmula (1) para los cuales los grupos R3 y R4 son tales que permiten aumentar la solubilidad en agua del compuesto y por lo tanto su biodisponibilidad. Dichos compuestos son en particular unos compuestos de fórmula (I) para los cuales R3 y/o R4 representa(n) un grupo hidroxilo esterificado o acoplado con una especie hidrosoluble, tal como un azúcar o un polímero hidrosoluble.

5 Por "azúcar" se entiende en particular, en el sentido de la presente invención, la eritrosa, la treosa, la ribosa, la arabinosa, la xilosa, la lixosa, la alosa, la altrosa, la glucosa, la mannososa, la gulosa, la idosa, la galactosa, la talosa, la eritrolosa, la ribulosa, la xilulosa, la psicosa, la fructosa, la sorbosa o también la tagatosa, en forma D o L. Ventajosamente, se trata de la glucosa o de la ramnosa.

10 Por "polímero hidrosoluble" se entiende en particular, en el sentido de la presente invención, un dendrímero o un derivado de polietilenglicol (PEG). Un dendrímero puede ser en particular un dendrímero de tipo poliamidoamida (PAMAM).

15 En particular, el o los grupo(s) R3 y/o R4 puede(n) representan una cadena derivada de PEG, de fórmula  $-\text{COCH}_2\text{X}^1\text{CH}_2\text{COX}^2(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_p\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}^3$ , en la que:

- $\text{X}^1$  representa un enlace directo, un átomo de oxígeno o un grupo  $\text{CH}_2$  o  $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ,
- $\text{X}^2$  representa un átomo de oxígeno o un grupo  $\text{NH}$ ,
- 20 -  $\text{X}^3$  representa un grupo  $\text{OR}^{11}$  o  $\text{NR}^{12}\text{R}^{13}$ ,
- $\text{R}^{11}$  representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),
- $\text{R}^{12}$  y  $\text{R}^{13}$  representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ),
- m representa un número entero comprendido entre 2 y 8, y
- p representa un número entero comprendido entre 1 y 20.

25 Por "cadena alquilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, cualquier grupo hidrocarbonado saturado, lineal o ramificado, salvo que se indique lo contrario.

30 Por grupo "alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ )" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente, que comprende de 1 a 6 átomos de carbono, y ventajosamente de 1 a 4 átomos de carbono, en particular los grupos metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *iso*-butilo, *sec*-butilo y *terc*-butilo.

35 Por grupo "alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_{20}$ )" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo alquilo tal como se ha definido anteriormente que comprende de 1 a 20 átomos de carbono.

Por grupo "cicloalquilo ( $\text{C}_3\text{-C}_6$ )" se entiende, en el sentido de la presente invención, un ciclo hidrocarbonado saturado que comprende de 3 a 6 átomos de carbono y también ventajosamente 3 o 4 átomos de carbono, en particular el grupo ciclopropilo o ciclobutilo.

40 Por grupo "acilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo de fórmula  $-\text{CO-R}$  en la que R representa un grupo alquilo ( $\text{C}_1\text{-C}_6$ ) tal como se ha definido anteriormente.

45 Por "halógeno" se entiende, en el sentido de la presente invención, un átomo de flúor, bromo, cloro o yodo. Ventajosamente, se tratará de un flúor, de un bromo o de un cloro.

De manera ventajosa, por lo menos uno de los grupos R3 y R4 no representan un átomo de hidrógeno, y de manera aún más ventajosa, los dos grupos R3 y R4 no representan un átomo de hidrógeno.

50 En un modo de realización particular, R3 y/o R4 representan, independientemente uno del otro, un grupo  $\text{OR}^5$ , siendo  $\text{R}^5$  tal como se ha definido anteriormente, y representan preferentemente un átomo de hidrógeno.

De manera ventajosa, R3 y R4 representan, independientemente uno del otro, un grupo  $\text{OR}^5$ , siendo  $\text{R}^5$  tal como se ha definido anteriormente, y representan preferentemente un átomo de hidrógeno.

55 De manera aún más ventajosa, R3 y R4 representan un grupo OH.

En otro modo de realización particular, R3 y/o R4 están situados en la posición *para* en el núcleo fenilo.

60 De manera ventajosa, R3 y R4 están situados en la posición *para* en el núcleo fenilo.

De manera aún más ventajosa, R3 y R4 están situados en la posición *para* en el núcleo fenilo y representan unos grupos OH.

65 En otro modo de realización particular, R1 y R2 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

De manera ventajosa, A1 y A2 representan unas cadenas alquilo lineales que comprenden respectivamente  $n_1$  y  $n_2$

átomos de carbono, eventualmente sustituidos por un grupo alquilo (C1-C6).

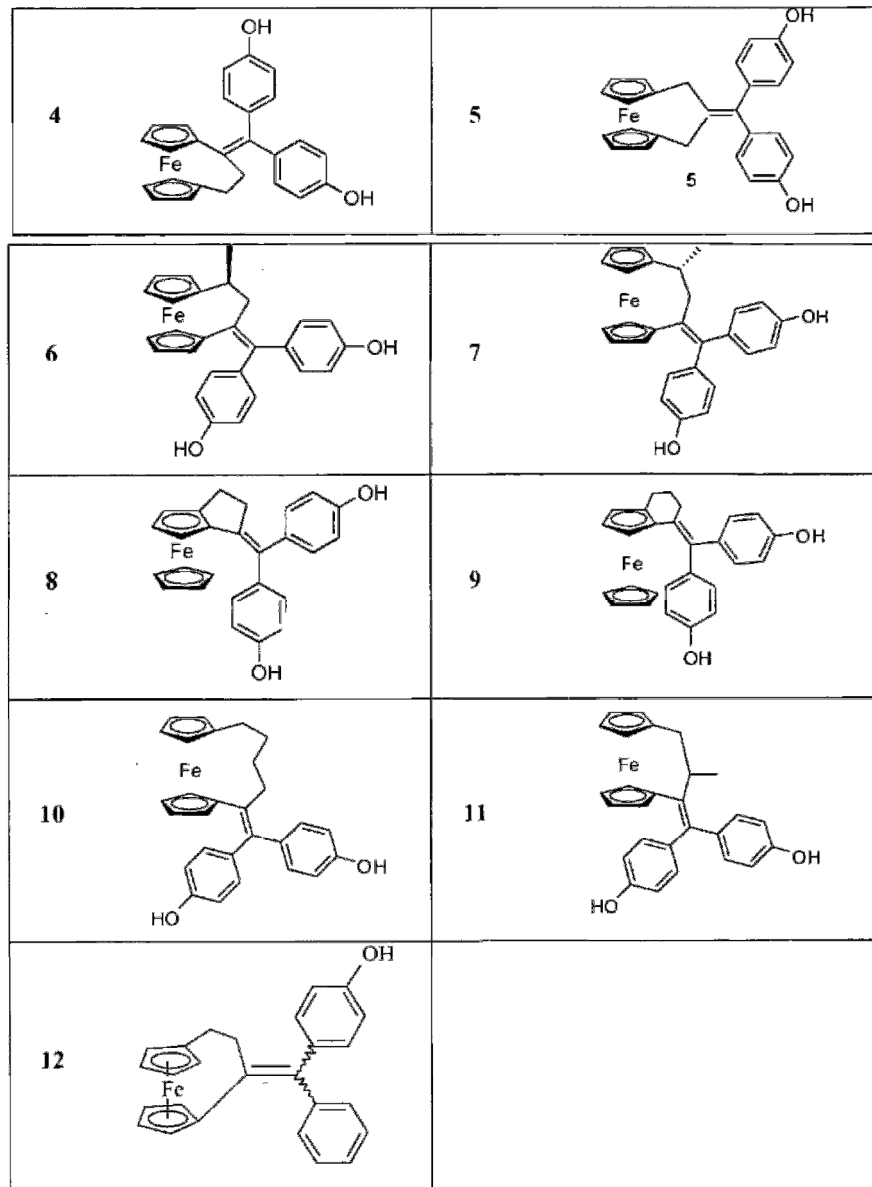
Según un modo de realización ventajoso, la cadena A1-C-A2 comprende como máximo 5 átomos de carbono. Así, la cadena A1-C-A2 comprenderá ventajosamente 3, 4 o 5 átomos de carbono, y ventajosamente 3 átomos de carbono.

5

De manera más ventajosa, A1 o A2 representa un enlace.

El compuesto según la invención se podrá seleccionar en particular de entre las moléculas de fórmula 4 a 11 siguientes:

10



La presente invención tiene también por objeto los compuestos de fórmula (I) tal como se han definido anteriormente, para su utilización como medicamento.

15

Podrán ser útiles, en particular, como medicamento antiproliferativo, especialmente en el tratamiento o la prevención del cáncer, y en particular del cáncer de mama y de la próstata. Aún más ventajosamente, los compuestos de la invención serán útiles en el tratamiento o la prevención del cáncer de mama, y preferentemente hormono-dependiente.

20

La presente invención se refiere asimismo a la utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente para la fabricación de un medicamento, en particular destinado al tratamiento o a la prevención de enfermedades proliferativas tales como el cáncer, y en particular, tales como el cáncer de mama o de la próstata. Aún más ventajosamente, los compuestos de la invención se utilizarán en el tratamiento o la prevención del cáncer

25

de mama, y preferentemente hormono-independiente.

5 La presente invención se refiere también a un método de tratamiento o de prevención de una enfermedad proliferativa, tal como el cáncer, y en particular el cáncer de mama o de la próstata, y ventajosamente del cáncer de mama, preferentemente hormono-independiente, que comprende la administración de una cantidad suficiente de un compuesto de fórmula (I) según la invención a un paciente que lo necesite.

10 La presente invención tiene asimismo por objeto una composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 Esta composición farmacéutica podrá comprender por lo menos otro principio activo, que podrá ser en particular un compuesto anticanceroso ventajosamente seleccionado de entre la 6-mercaptopurina, la fludarabina, la cladribina, la pentostatina, la citarabina, el 5-fluorouracilo, la gemcitabina, el metotrexato, el raltitrexed, el irinotecán, el topotecán, el etopósido, la daunorubicina, la doxorubicina, la epirubicina, la idarubicina, la pirarubicina, la mitoxantrona, la clometina, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el melfalano, el clorambucilo, el busulfano, la carmustina, la fotemustina, la estreptozocina, el carboplatino, el cisplatino, el oxaliplatino, la procarbazona, la dacarbazina, la bleomicina, la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, el paclitaxel, el docetaxel, la L-asparaginasa, la flutamida, la nilutamida, la bicalutamida, el acetato de ciproterona, la triptorelina, la leuprorelina, la goserelina, la buserelina, el formestano, la aminoglutetimida, el anastrozol, el letrozol, el tamoxifeno, la octreotida y la lanreotida.

20 Los compuestos según la invención se pueden administrar por vía oral, sublingual, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal.

25 En las composiciones farmacéuticas de la presente invención para la administración oral, sublingual, parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, transdérmica, local o rectal, el ingrediente activo puede ser administrado en formas unitarias de administración, en mezcla con unos soportes farmacéuticos clásicos, a los animales o a los seres humanos. Las formas unitarias de administración apropiadas comprenden las formas por vía oral tales como los comprimidos, las cápsulas, los polvos, los gránulos, y las soluciones o suspensiones orales, las formas de administración sublingual y bucal, las formas de administración parenteral, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intranasal o intraocular y las formas de administración rectal.

35 Cuando se prepara una composición sólida en forma de comprimidos, se mezcla el ingrediente activo principal con un vehículo farmacéutico tal como la gelatina, el almidón, la lactosa, el estearato de magnesio, el talco, la goma arábiga o análogos. Se pueden recubrir los comprimidos con sacarosa o con otras materias apropiadas, o también se pueden tratar de tal manera que tengan una actividad prolongada o retardada y que liberen de manera continua una cantidad predeterminada de principio activo.

40 Se obtiene una preparación en cápsulas mezclando el ingrediente activo con un diluyente y vertiendo la mezcla obtenida en unas cápsulas blandas o duras.

Una preparación en forma de jarabe o de elixir puede contener el ingrediente activo conjuntamente con un edulcorante, un antiséptico, así como un agente de sabor y un colorante apropiado.

45 Los polvos o los gránulos dispersables en agua pueden contener el ingrediente activo en mezcla con unos agentes de dispersión o unos agentes humectantes, o unos agentes de puesta en suspensión, así como con correctores de sabor o unos edulcorantes.

50 Para una administración rectal, se recurre a unos supositorios que se preparan con unos ligantes que se funden a temperatura rectal, por ejemplo manteca de cacao o polietilenglicoles.

55 Para una administración parenteral, intranasal o intraocular, se utilizan unas suspensiones acuosas, unas soluciones salinas isotónicas o unas soluciones estériles e inyectables que contienen unos agentes de dispersión y/o unos agentes humectantes farmacológicamente compatibles.

El principio activo puede ser formulado en forma de microcápsulas o de nanocápsulas, eventualmente con uno o varios soportes aditivos.

60 Los compuestos de la invención pueden ser utilizados en dosis comprendidas entre 0,01 mg y 1000 mg por día, en una sola dosis una vez por día o administrados en varias dosis a lo largo del día, por ejemplo dos veces por día en dosis iguales. La dosis administrada por día está ventajosamente comprendida entre 5 mg y 500 mg, aún más ventajosamente entre 10 mg y 200 mg. Puede ser necesario utilizar unas dosis que se salen de estos intervalos, de lo cual el experto en la materia podrá darse cuenta por sí mismo.

65 La presente invención tiene asimismo por objeto una composición farmacéutica que comprende:

- (i) por lo menos un compuesto de fórmula (I), tal como se ha definido anteriormente, y
- (ii) por lo menos otro principio activo,

como productos de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.

En efecto, es habitual utilizar unas bi- o unas tri-terapias para tratar un cáncer. El principio activo utilizado será ventajosamente un compuesto anticanceroso.

A título de ejemplos de principios activos que pueden ser asociados al compuesto de fórmula (I) en una composición según la invención, se citan de manera no limitativa la 6-mercaptopurina, la fludarabina, la cladribina, la pentostatina, la citarabina, el 5-fluorouracilo, la gemcitabina, el metotrexato, el raltitrexed, el irinotecán, el topotecán, el etopósido, la daunorubicina, la doxorubicina, la epirubicina, la idarubicina, la pirarubicina, la mitoxantrona, la clormetina, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el melfalano, el clorambucilo, el busulfano, la carmustina, la fotemustina, la estreptozocina, el carboplatino, el cisplatino, el oxaliplatino, la procarbazona, la dacarbazina, la bleomicina, la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, el paclitaxel, el docetaxel, la L-asparaginasa, la flutamida, la nilutamida, la bicalutamida, el acetato de ciproterona, la triptorelina, la leuprorelina, la goserelina, la buserelina, el formestano, la aminoglutetimida, el anastrozol, el letrozol, el tamoxifeno, la octreotida y la lanreotida.

La presente invención tiene asimismo por objeto una composición farmacéutica que comprende:

- (i) por lo menos un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, y
- (ii) por lo menos otro principio activo,

como productos de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.

para su utilización como medicamento antiproliferativo, en particular destinado al tratamiento o a la prevención del cáncer, y en particular del cáncer de mama y de la próstata. Aún más ventajosamente, el medicamento estará destinado al tratamiento o a la prevención del cáncer de mama, preferentemente hormono-independiente.

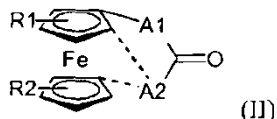
La presente invención tiene asimismo por objeto la utilización de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, para la fabricación de un medicamento destinado a ser administrado aisladamente o en asociación, de manera simultánea, separada o espaciada en el tiempo con unas radiaciones ionizantes o no ionizantes, para tratar o prevenir una enfermedad proliferativa tal como el cáncer, y en particular un cáncer de mama o de la próstata, y más ventajosamente un cáncer de mama, en particular hormono-independiente.

La presente invención se refiere asimismo a un método de tratamiento de una enfermedad proliferativa, tal como el cáncer, y en particular el cáncer de mama o de la próstata, y aún más ventajosamente el cáncer de mama, en particular hormono-independiente, que comprende la administración de una cantidad suficiente de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, aisladamente o en asociación, de manera simultánea, separada o espaciada en el tiempo, con radiaciones ionizantes o no ionizantes, a un pacientes que lo necesita.

Las radiaciones utilizadas pueden ser en particular unos rayos X o gamma, radiaciones utilizadas habitualmente en radioterapia en el tratamiento del cáncer.

La presente invención tiene también por objeto un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) tal como se ha definido anteriormente, que comprende las etapas siguientes:

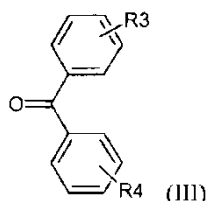
- (i) acoplamiento de McMurry entre un compuesto de fórmula (II) siguiente:



para el cual R1, R2, A1 y A2 son tal como se han definido anteriormente,

y un compuesto de fórmula (III) siguiente:





para el cual R3 y R4 son tal como se han definido anteriormente,

5 para formar el compuesto de fórmula (I),

(ii) recuperación del compuesto de fórmula (I), obtenido en la etapa (i) anterior.

10 El acoplamiento de McMurry puede estar eventualmente seguido de una reacción de desprotección y/o de modificación y de funcionalización de los grupos R3 y R4 por unos procedimientos clásicos bien conocidos por el experto en la materia.

15 La recuperación del compuesto de la invención se podrá realizar mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia, en particular por filtración o evaporación del disolvente, en particular al vacío. Previamente, se podrán realizar unas etapas de lavado de la fase orgánica que contiene el compuesto de la invención y de extracción.

20 El producto obtenido podrá ser purificado si es necesario mediante métodos clásicos de purificación bien conocidos por el experto en la materia, tales como una recristalización, una cromatografía sobre capa delgada preparativa, una cromatografía en fase líquida de alto rendimiento (comúnmente denominada HPLC) o una cromatografía sobre columna de gel de sílice.

25 El acoplamiento de McMurry está descrito en particular en las publicaciones siguientes: Nakayama J. *et al.* Chem. Corn. 1986, 12, 974-975; Top S. *et al.* Chem. Eur. J. 2003, 9, 5223-5236; Vessieres A. *et al.* J. Med. Chem. 2005, 48, 3937-3940; o también Hillard E.A. *et al.* Dalton Transactions 2007, 43, 5073-5081.

El acoplamiento de McMurry utiliza como reactivo un complejo de titanio de baja valencia, tal como  $TiCl_4$  o  $TiCl_3$ , en presencia de un agente reductor, tal como litio, sodio, magnesio, zinc,  $LiAlH_4$  o también una amalgama Zn-Cu.

30 Preferentemente, la reacción de acoplamiento de McMurry se utilizará en presencia de  $TiCl_4$  y de zinc, preferentemente en forma de polvo, y en particular en presencia de piridina.

35 El compuesto de fórmula (II) se podrá obtener mediante procedimientos bien conocidos por el experto en la materia, y en particular descritos en los artículos siguientes: Turbitt T.D. *et al.* J. of Organomet. Chem. 1972, 46, 109-117; Rosenblum M. *et al.* J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 316-324; Movk W. *et al.* J. Org. Chem. 1962, 27, 4050-4051; Locke A.J. *et al.* Organometallics 1999, 18, 3750-3759; Bickert P. *et al.* Organometallics 1984, 3, 653-657; Kenneth L. *et al.* J. Am. Chem. Soc. 1962, 84(17), 3263-3269 y Radovan Sebesta *et al.* Tetrahedron Asymmetry 2007, 18(16), 1893-1898.

40 El compuesto de fórmula (III) podrá estar disponible comercialmente, o bien ser preparado mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia. La 4,4'-dihidroxi-benzofenona está comercializada en particular por Alfa Aesar.

Los ejemplos siguientes permitirán comprender mejor la presente invención, sin limitar su alcance.

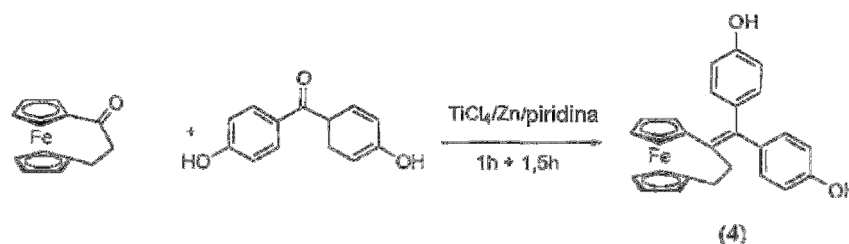
### 45 Ejemplos

Abreviaturas utilizadas

RMN	Resonancia magnética nuclear
IR	Infrarrojo
50 SM	Espectrometría de masa
SMHE	Espectrometría de masa de alta resolución

### Ejemplo 1: Preparación de los compuestos de la invención

55 1.1 Preparación de 1,1'-[1,1-bis(4-hidroxifenil)metiliden]trimetilen]ferroceno (4)



A una suspensión de 3,07 g (0,0469 mmoles) de polvo de zinc, en 100 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano (THF) anhidro, se añaden 4,51 g (2,61 cm<sup>3</sup>; 0,024 mol) de TiCl<sub>4</sub> bajo agitación y a -10°C. El baño de enfriamiento se retira después y la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 60 minutos. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente (t.a.), se añaden 3,79 g (3,86 cm<sup>3</sup>; 0,0479 mol) de piridina anhidra, y la mezcla se agita durante 5 minutos a t.a. Se añade después una solución de 1,92 g (0,008 mol) de [3]ferrocenofan-1-ona (preparada según Turbitt T.D. *et al.* J. of Organomei. Chem. 1972, 46, 109-117 o Rosenblum M. *et al.* J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 316-324) y 1,71 g (0,008 mol) de 4,4'-dihidroxibenzofenona en 30 cm<sup>3</sup> de THF anhidro, y la mezcla de reacción se pone a reflujo durante 90 minutos. Después del enfriamiento hasta temperatura ambiente, la mezcla resultante se hidroliza con 100 cm<sup>3</sup> de una solución acuosa de carbonato de potasio al 8%. La mezcla de reacción se extrae varias veces con 100 cm<sup>3</sup> de éter dietílico. La fase orgánica se lava con agua (2 x 200 ml) y salmuera (200 ml), se seca sobre sulfato de magnesio y se evapora hasta sequedad. El producto 1 se aísla por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (800 ml, eluyente n-pentano - éter dietílico 2:1) con un rendimiento del 46,50% (pureza del 90-95%).

Si es necesario, el compuesto 4 así obtenido puede ser purificado mediante una segunda cromatografía ultrarrápida utilizando 60 ml de gel de sílice y una mezcla de pentano-éter dietílico 4:1 como eluyente, para dar un polvo amarillo que se recristaliza en una mezcla de acetato de tilo (5 ml) - n-pentano (80 ml) a 4°C. Después de 48 h, la solución orgánica se elimina y los cristales amarillos obtenidos se lavan dos veces con pentano para conducir al compuesto 4 puro con un rendimiento del 28,14%.

Según una segunda variante, el producto bruto puede ser disuelto en una cantidad mínima de acetona caliente y dejado cristalizar durante 24h a -20°C. El disolvente se retira por decantación y los cristales obtenidos se lavan dos veces con 10 ml de n-pentano para dar 1,10 g del compuesto 4 puro.

RMN <sup>1</sup>H (300,13 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 8,31 (s, 1H, OH); 8,10 (s, 1H, OH); 7,07 (d, J=8,40 Hz, 2H, Ar); 6,85 (d, J=8,70 Hz, 2H, Ar); 6,84 (d, J=8,70 Hz, 2H, Ar); 6,54 (d, J=8,70 Hz, 2H, Ar); 4,25 (t, J=1,80 Hz, 2H, Cp); 3,98 (m, 4H, Cp); 3,92 (t, J=1,50 Hz, 2H, Cp); 2,70 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)

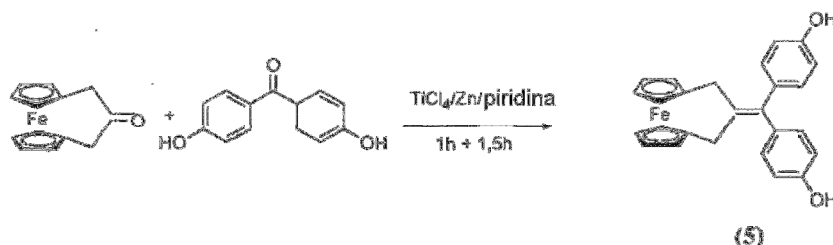
RMN <sup>13</sup>C (75,48 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 156,95; 156,35; 141,41; 136,36; 132,40; 131,14; 115,68; 114,82; 87,62; 84,89; 70,96; 70,83; 69,14; 68,78; 41,50; 29,14

Análisis: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FeO<sub>2</sub>: C - 73,95%, H - 5,25%, Encontrado: C - 73,79%, H - 5,34%

SM (1C - CH<sub>4</sub>): 423,1 (M+H)<sup>+</sup>; 422,1 (M)<sup>+</sup>;

SMHR (1C - CH<sub>4</sub>): encontrado: 423,1040 (M+H)<sup>+</sup>, calculado para C<sub>26</sub>H<sub>23</sub>FeO<sub>2</sub> 423,1047 (M+H)<sup>+</sup>

### 1.2. Preparación de 1,1'-(2-[1,1-bis(4-hidroxifenil)metiliden]trimetilen]ferroceno (5)



El compuesto 5 se preparó según el protocolo descrito para el compuesto 4 a partir de 0,100 g (4,167X10<sup>-4</sup> moles) de 1,1'-(2-cetotrimetilen)ferroceno (preparado según Movk W. *et al.* J. Org. Chem. 1962, 27, 4050-4051), de 0,0892g (4,167x10<sup>-4</sup> mols) de 4,4'-dihidroxibenzofenona, de 0,235 g (0,136 cm<sup>3</sup>, 1,250x10<sup>-3</sup> mol) de TiCl<sub>4</sub>, de 0,160 g (2,443x10<sup>-3</sup> moles) de polvo de zinc, de 0,197 g (0,201 cm<sup>3</sup>, 2,500x10<sup>-3</sup> moles) de piridina anhidra y de 5 + 1,5 cm<sup>3</sup> de tetrahidrofurano anhidro.

El compuesto 5 se aisló en forma de un polvo amarillo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (80 ml, eluyente n-pentano - éter dietílico 3:4) con un rendimiento del 22%.

El compuesto así obtenido por cromatografía se puede purificar aún más disolviéndolo en una cantidad mínima de acetona caliente y dejándolo cristalizar durante 24 h a  $-20^{\circ}\text{C}$ . El disolvente se retira mediante decantación y los cristales obtenidos son lavados dos veces con 2 ml de n-pentano para dar 0,045 g del compuesto 5 puro.

RMN  $^1\text{H}$  (300,13 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ): 8,22 (s, 1H, OH); 7,16 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H, Ar); 6,80 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H, Ar); 4,11 (t,  $J=1,9$  Hz, 2H, Cp); 3,99 (t,  $J=1,9$  Hz, 2H, Cp); 2,81 (s,  $\text{CH}_2$ );

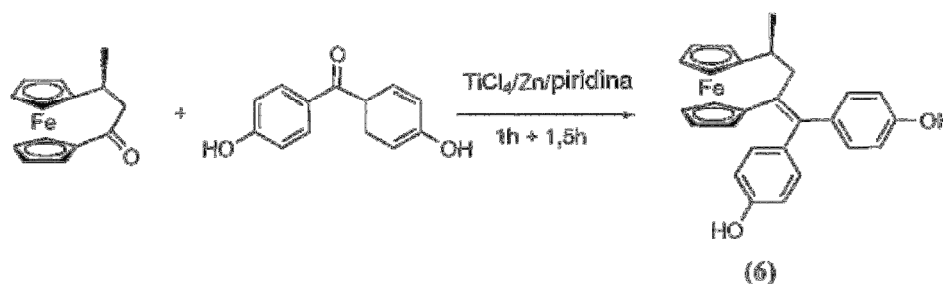
RMN  $^{13}\text{C}$  (75,48 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ): 156,66; 156,56; 141,67; 138,59; 135,80; 130,98; 115,73; 115,64; 83,52; 70,28; 69,23;

IR (KBr): 3407; 1609; 1508; 1430; 1220; 1197; 831

SM (IC -  $\text{CH}_4$ ): 423,1 (M+H) $^+$ ; 422,1 (M) $^+$ ;

SMHR (1C -  $\text{CH}_4$ ): encontrado: 423,1034 (M+H) $^+$ , calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FeO}_2$  423,1047 (M+H) $^+$

### 1.3. Preparación de (S)-1,1'-[1,1-bis(4-hidroxifenil)metiliden]-3-metil-trimetilen]ferroceno (6)



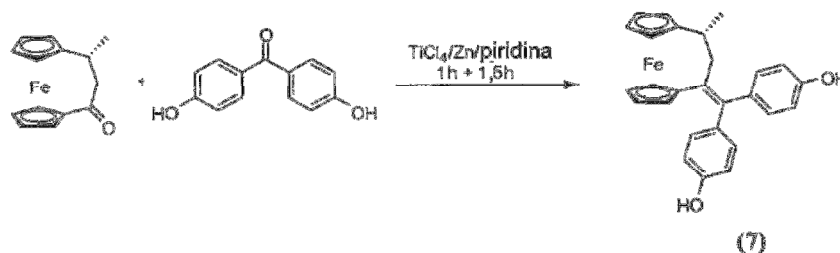
El compuesto 6 se preparó según el protocolo descrito para el compuesto 4 a partir de 0,254 g ( $1 \times 10^{-3}$  moles) de (S)-1,1'-(3-metil-1-ketotrimetilen)ferroceno (preparado según Locke AJ. *et al.* Organometallics 1999, 18, 3750-3759), de 0,214 g ( $1 \times 10^{-3}$  mol) de 4,4'-dihidroxibenzofenona, de 0,564 g ( $0,326 \text{ cm}^3$ ,  $3,000 \times 10^{-3}$  moles) de  $\text{TiCl}_4$ , de 0,384 g ( $5,862 \times 10^{-3}$  moles) de polvo de zinc, de 0,472 g ( $0,482 \text{ cm}^3$ ,  $6,000 \times 10^{-3}$  moles) de piridina anhidra y de  $12 + 4 \text{ cm}^3$  de tetrahidrofurano anhidro.

El compuesto 6 se aisló en forma de un polvo amarillo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (80 ml, eluyente n-pentano - éter dietílico 1:1) y recristalización en una mezcla de éter dietílico - pentano con un rendimiento del 24,08%.

RMN  $^1\text{H}$  (300,13 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ): 8,30 (s, 1H, OH); 8,09 (s, 1H, OH); 7,06 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H, Ar); 6,83 (d,  $J=8,7$  Hz, 4H, Ar); 6,53 (d,  $J=8,7$  Hz, 2H, Ar); 4,32 (m, 2H); 4,22 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,82 (m, 2H); 3,68 (m, 1H); 2,60 (m, 1H); 1,13 (d,  $J=6,4$  Hz, 3H)

RMN  $^{13}\text{C}$  (75,48 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ): 156,96; 156,38; 136,04; 135,86; 133,74; 132,43; 131,24; 130,43; 115,61; 114,85; 92,68; 86,90; 71,83; 69,98; 69,80; 69,22; 68,72; 67,51; 66,83; 66,07; 50,23; 36,23; 22,46; 15,57

### 1.4. Preparación de (R)-1,1'-[1,1-bis(4-hidroxifenil)metiliden]-3-metil-trimetilen]ferroceno (7)



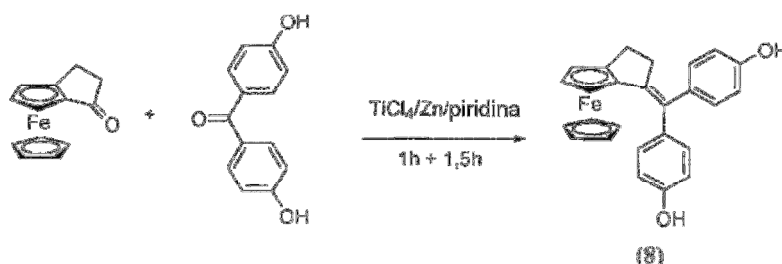
El compuesto 7 se preparó según el protocolo descrito para el compuesto 4 a partir de 0,254 g ( $1 \times 10^{-3}$  moles) de (R)-1,1'-(3-metil-1-cetotrimetilen)ferroceno (preparado según Locke AJ. *et al.* Organometallics 1999, 18, 3750-3759), de 0,214 g ( $1 \times 10^{-3}$  moles) de 4,4'-dihidroxibenzofenona, de 0,564 g ( $0,326 \text{ cm}^3$ ,  $3,000 \times 10^{-3}$  moles) de  $\text{TiCl}_4$ , de 0,384 g ( $5,862 \times 10^{-3}$  moles) de polvo de zinc, de 0,472 g ( $0,482 \text{ cm}^3$ ,  $6,000 \times 10^{-3}$  moles) de piridina anhidra y de  $12 + 4 \text{ cm}^3$  de THF anhidro.

El compuesto 7 se aisló en forma de un polvo amarillo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (80 ml, eluyente n-pentano - éter dietílico 1:1) y recristalización en una mezcla éter dietílico - pentano con un rendimiento del 24,08%.

5 RMN <sup>1</sup>H (300,13 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 8,30 (s, 1H, OH); 8,09 (s, 1H, OH); 7,06 (d, J=8,7 Hz, 2H, Ar); 6,83 (d, J=8,7 Hz, 4H, Ar); 6,53 (d, J=8,7 Hz, 2H, Ar); 4,32 (m, 2H); 4,22 (m, 1H); 4,07 (m, 1H); 4,01 (m, 1H); 3,82 (m, 2H); 3,68 (m, 1H); 2,60 (m, 1 H); 1,13 (d, J=6,4 Hz, 3H)

10 RMN <sup>13</sup>C (75,48 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 156,96; 156,38; 136,04; 135,86; 133,74; 132,43; 131,24; 130,43; 115,61; 114,85; 92,68; 86,90; 71,83; 69,98; 69,80; 69,22; 68,72; 67,51; 66,83; 66,07; 50,23; 36,23; 22,46; 15,57

#### 1.5. Preparación de 1,2-[1-[1,1-bis(4-hidroxifenil)metiliden]trimetilen]ferroceno (8)



15 El compuesto 8 se preparó según el protocolo descrito para el compuesto 4 a partir de 0,120 g ( $5 \times 10^{-4}$  moles) de 1,2-(1-cetotrimetilen)ferroceno (preparado según Bickert P. *et al.* Organometallics 1984, 3, 653-657), de 0,107 g ( $5 \times 10^{-3}$  moles) de 4,4'- dihidroxibenzofenona, de 0,282 g (0,163 cm<sup>3</sup>,  $1500 \times 10^{-3}$  moles) de TiCl<sub>4</sub>, de 0,192 g ( $2,931 \times 10^{-3}$  moles) de polvo de zinc, de 0,236 g (0,241 cm<sup>3</sup>,  $3,000 \times 10^{-3}$  moles) de piridina anhidra y de 6 + 1,8 cm<sup>3</sup> de THF anhidro.

20 El compuesto 8 se aisló en forma de un polvo naranja con un rendimiento del 30% por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (50 ml, eluyente n-pentano - éter dietílico 3:4) seguida de una segunda cromatografía utilizando 80 ml de gel de sílice y una mezcla de n-pentano - éter dietílico 1:1 como eluyente.

25 RMN <sup>1</sup>H (300,13 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 8,27 (s, 1H, OH); 8,24 (s, 1H, OH); 7,15 (d, J=8,7 Hz, 2H, Ar); 7,07 (d, J=8,7 Hz, 2H, Ar); 6,86 (d, J=8,7Hz, 2H, Ar); 6,78 (d, J=8,7Hz, 2H, Ar); 4,14 (m, 1H, Cp); 4,03 (s, 5H, Cp); 3,95 (m, 1H, Cp); 3,58 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 3,16 (m, 1H, Cp); 2,90 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,70 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 2,49 (m, 1H, CH<sub>2</sub>)

30 RMN <sup>13</sup>C (75,48 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 156,92; 156,50; 137,74; 135,60; 131,91; 131,61; 130,82; 130,43; 115,75; 115,49; 98,12; 91,64; 71,44; 70,59; 69,39; 62,92; 62,68; 37,08; 25,53

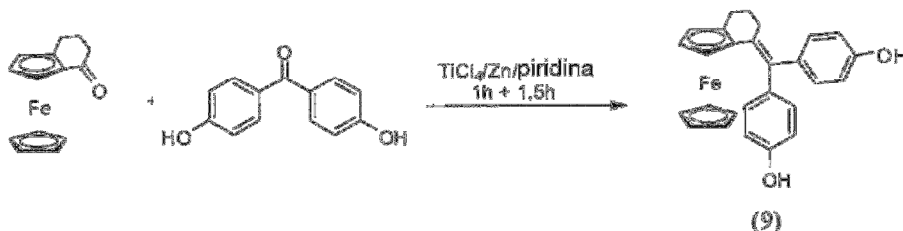
Análisis: Calculado para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FeO<sub>2</sub>: C - 73,95%, H -5,25%, Encontrado: C - 73,61%, H - 5,77%

35 SM (IE): 422 (M)<sup>+</sup>

SMHR (1E): encontrado: 422,0953 (M)<sup>+</sup>, calculado para C<sub>26</sub>H<sub>22</sub>FeO<sub>2</sub> 422,0969 (M)<sup>+</sup>

#### 1.6. Preparación de 1,2-[1-[1,1-bis(4-hidroxifenil)metiliden]tetrametilen]ferroceno (9)

40



45 El compuesto 9 se preparó según el protocolo descrito para el compuesto 4 a partir de 0,508 g ( $2 \times 10^{-3}$  moles) de 1,2-(1-cetotetrametilen)ferroceno (preparado según Kenneth L. *et al.* J. Am. Chem. Soc. 1962, 84(17), 3263-3269), de 0,428 g ( $2 \times 10^{-3}$  moles) de 4,4'-dihidroxibenzofenona, de 1,128 g (0,658 cm<sup>3</sup>,  $6,00 \times 10^3$  moles) de TiCl<sub>4</sub>, de 0,784 g ( $11,724 \times 10^{-3}$  moles) de polvo de zinc, de 0,944 g (0,970 cm<sup>3</sup>,  $12,00 \times 10^{-3}$  moles) de piridina anhidra y de 28 + 10 cm<sup>3</sup> de THF anhidro.

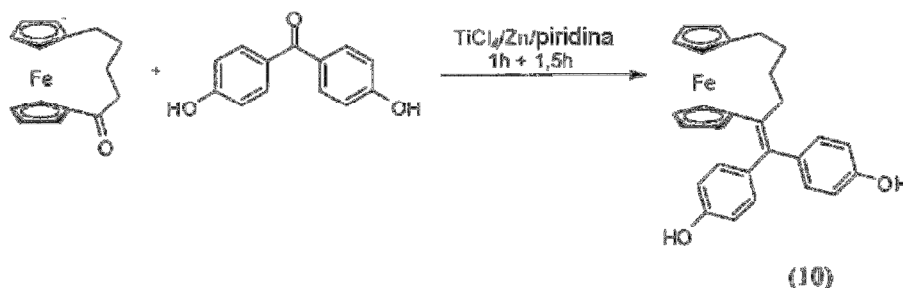
El compuesto 9 se aisló mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (50 ml, eluyente n-pentano - éter

dietílico 2:1).

Según una segunda variante, el compuesto 9 se puede purificar disolviendo el producto bruto en una cantidad mínima de acetona caliente y dejándolo cristalizar durante 24h a -20°C. Se retira después el disolvente por decantación y los cristales así obtenidos son lavados dos veces con 2 ml de n-pentano para dar 0,140 g (16%) del compuesto 9 puro.

RMN <sup>1</sup>H (700,45 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 8,31 (s, OH); 8,35 (s, OH); 7,05 (d, J=8,4 Hz, 4H, Ar); 6,87 (m, 2H, Ar); 6,78 (d, J=8,8 Hz, 2H, Ar); 4,15 (s, 1H, Cp); 4,02 (s, 5H, Cp); 3,85 (t, J=2,2 Hz, 1H, Cp); 3,15 (m, 1H, Cp); 2,80-2,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,41-2,34 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,03-1,99 (m, 1H, CH<sub>2</sub>); 1,67-1,63 (m, 1H, CH<sub>2</sub>)

#### 1.7. Preparación de 1,1'-[1-[1,1-bis(4-hidroxifenil)metiliden]pentametilen]ferroceno (10)



El compuesto 10 se preparó según el protocolo descrito para el compuesto 4 a partir de 1,1'-(1-cetopentametilen)ferroceno (preparado según Radovan Sebesta *et al.* Tetrahedron Asymmetry 2007, 18(16), 1893-1898), de 0,214 g ( $1 \times 10^{-3}$  moles) de 4,4'-dihydroxibenzofenona, de 0,564 g ( $0,329 \text{ cm}^3$ ,  $3,00 \times 10^{-3}$  moles) de TiCl<sub>4</sub>, de 0,392 g ( $5,862 \times 10^{-3}$  moles) de polvo de zinc, de 0,472 g ( $0,485 \text{ cm}^3$ ,  $12,00 \times 10^{-3}$  moles) de piridina anhidra y de 14 + 5 cm<sup>3</sup> de THF anhidro.

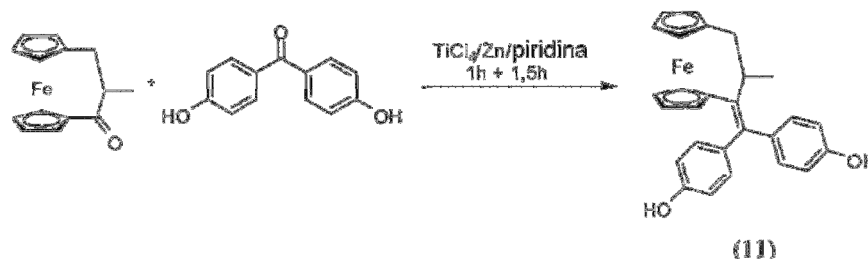
El compuesto 10 se aisló mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (70 ml, eluyente n-pentano - éter dietílico 2:1).

Según una segunda variante, el compuesto 10 se puede purificar disolviendo el producto bruto en una cantidad mínima de acetona caliente y dejándolo cristalizar durante 24h a -50°C. Se retira después el disolvente por decantación y los cristales así obtenidos son lavados dos veces con 2 ml de n-pentano para dar 0,050 g (11%) del compuesto 10 puro.

RMN <sup>1</sup>H (700,45 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 8,21 (s, 1H, OH); 8,12 (s, 1H, OH); 7,06 (d, J=8,8 Hz, 2H, Ar); 6,82 (d, J=8,8 Hz, 2H, Ar); 6,81 (d, J=8,8 Hz, 2H, Ar); 6,66 (d, J=8,8 Hz, 2H, Ar); 4,06 (t, J=1,8 Hz, 2H, Cp); 4,04 (t, J=1,8 Hz, 2H, Cp); 3,96 (t, J=1,8 Hz, 2H, Cp); 3,82 (t, J=1,8 Hz, 2H, Cp); 2,60 (t, J=6,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,51 (t, J=6,6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>); 2,27 (m, 2H, CH<sub>2</sub>); 1,91 (m, 2H, CH<sub>2</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (176,15 MHz, acetona-d<sub>6</sub>): 139,22; 136,62; 136,45; 133,62; 130,56; 114,82; 88,02; 85,93; 69,97; 68,88; 67,32; 67,03; 31,58; 25,60; 25,17; 23,74

#### 1.8. Preparación de 1,1'-[1-[1,1-bis(4-hidroxifenil)metiliden]-2-metil-trimetilen]ferroceno (11)

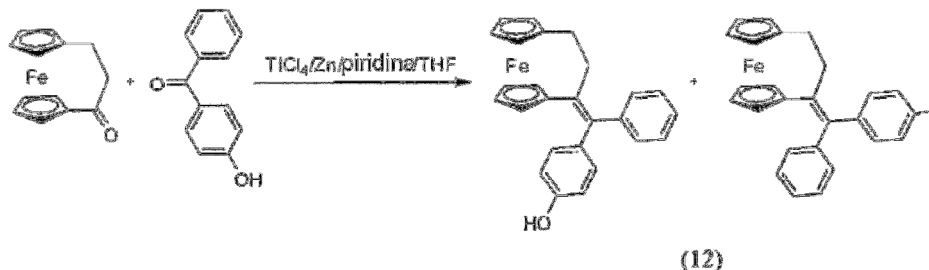


El compuesto 11 se preparó según el protocolo descrito para el compuesto 4 a partir de 0,254 g ( $1 \times 10^{-3}$  moles) de 1,1'-(2-metil-1-cetotrimetilen)ferroceno (preparado según Turbitt T.D. y Watts W.E. J. Organomet. Chem. 1972, 46, 109-117), de 0,214 g ( $1 \times 10^{-3}$  moles) de 4,4'-dihydroxibenzofenona, de 0,564 g ( $0,326 \text{ cm}^3$ ,  $3,00 \times 10^{-3}$  moles) de TiCl<sub>4</sub>, de 0,384 g ( $5,862 \times 10^{-3}$  moles) de polvo de zinc, de 0,472 g ( $0,482 \text{ cm}^3$ ,  $6,00 \times 10^{-3}$  moles) de piridina anhidra y de 14 + 5 cm<sup>3</sup> de THF anhidro.

El compuesto 11 se aisló en forma de un polvo amarillo con un rendimiento del 5,9% por cromatografía ultrarrápida

sobre gel de sílice (80 ml, eluyente n-pentano - éter dietílico 3:1) seguida de una segunda cromatografía sobre gel de sílice (50 ml, eluyente n-pentano - éter dietílico 3:1).

1.8. Mezcla de los isómeros E y Z de 1,1'-[1-[(4-hidroxifenil)(fenil)metiliden]trimetilen]ferroceno (12)



El compuesto 12 se preparó según el protocolo descrito para el compuesto 4 a partir de [3]ferrocenofan-1-ona (0,192 g, 0,80 mmoles), de 4-hidroxibenzofenona (0,158 g, 0,80 mmoles), de  $\text{TiCl}_4$  (0,451 g, 0,261  $\text{cm}^3$ , 2,4 mmoles), de polvo de zinc (0,307 g, 4,694 mmoles), de piridina anhidra (0,379 g, 0,386  $\text{cm}^3$ , 4,791 mmoles) y de 10 + 3  $\text{cm}^3$  de THF anhidro.

El compuesto 12 se aisló en forma de un polvo amarillo mediante cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice (80 ml, eluyente n-pentano - éter dietílico 35:15) seguida de una segunda cromatografía sobre gel de sílice (100 ml, eluyente n-pentano - éter dietílico 3:1).

El compuesto 12 se recristalizó finalmente en una mezcla de 10 ml de acetato de etilo y de 80 ml de n-pentano para dar una mezcla de dos isómeros en una relación 1:4,4.

RMN  $^1\text{H}$  (300,13 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ): 8,32 y 8,13 (s, OH); 7,39-7,29 (m, 2H, Ph); 7,28-7,23 (m, 2H, Ph); 7,10-7,01 (m, 1H, Ph); 6,87-6,82 (m, 2H, Ar); 6,57-6,52 (m, 2H, Ar); 4,25 (t, J=1,9 Hz, 2H, Cp); 4,01 y 3,95 (t, J=1,9 Hz, 2H, Cp); 3,98 (t, J=1,9 Hz, 2H, Cp); 3,93 (t, J=1,9 Hz, 2H, Cp); 2,76-2,72 y 2,67-2,64 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 2,38-2,31 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ )

RMN  $^{13}\text{C}$  (75,48 MHz, acetona- $\text{d}_6$ ): 144,98; 141,57; 135,39; 134,31; 132,35; 131,19; 131,17; 129,98; 128,94; 128,00; 127,35; 114,96; 87,49; 84,52; 71,01; 70,94; 70,92; 69,26; 69,23; 68,87; 68,85; 41,29; 29,16

IR (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ ): 2922,9; 2842,1; 1608,3; 1509,2; 1439,2; 1425,9; 1260,9; 1229,2; 1168,9; 1029,3; 830,8; 813,3; 699,6

Análisis: Calculado para  $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{FeO}$ : C - 76,86%, H - 5,46%, encontrado: C - 75,71%, H - 5,55%

**Ejemplo 2: Estudio de los efectos antiproliferativos de los compuestos de la invención sobre líneas de cáncer de mama y de la próstata**

Se han estudiado los efectos antiproliferativos de los compuestos de la invención sobre unas células MDA-MB-231, que son unas células de cáncer de mama hormono-independientes, sobre unas células PC-3, que son unas células del cáncer de la próstata hormono-independientes y sobre unas células MCF-7, que son unas células de cáncer de mama hormono-dependientes.

El protocolo experimental utilizado para efectuar este estudio se describe en Hillard E. A. *et al.* Chem. Med. Chem. 2006, 1, 551-559.

Los resultados obtenidos sobre las líneas MDA-MB-231 y PC-3 están indicados en la tabla 1 siguiente, que muestra así las propiedades antiproliferativas de los compuestos de la invención.

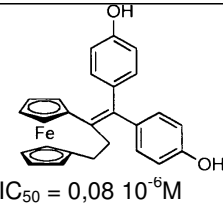
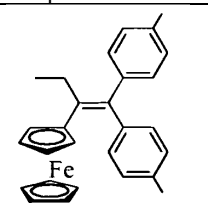
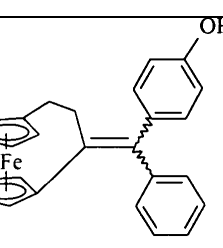
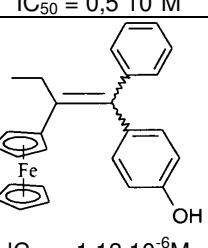
Tabla 1

Compuestos ensayados	Efecto antiproliferativo sobre diferentes líneas de células ( $\text{IC}_{50}$ en $\mu\text{M}$ )	
	MDA-MB-231	PC-3
4	0,08	0,94
5	0,96	1,08
6	2,7	-
7	0,78	-
8	2,7	-
9	0,5	-
11	0,63	-
12	0,47	-

- significa que el compuesto de la invención no se ha ensayado sobre la línea de células

- 5 Un estudio comparativo sobre la línea MDA-MB-231 entre los compuestos de la invención y los compuestos abiertos ha permitido mostrar que los compuestos de la invención presentan una mejor actividad citotóxica que los compuestos abiertos, como se muestra en la tabla 2 siguiente con los compuestos 4 y 12.

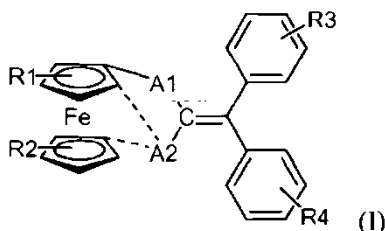
Tabla 2

Compuesto de la invención	Compuesto abierto
<p>4</p>  <p><math>IC_{50} = 0,08 \cdot 10^{-6}M</math></p>	 <p><math>IC_{50} = 0,5 \cdot 10^{-6}M</math></p>
<p>12</p>  <p><math>IC_{50} = 0,47 \cdot 10^{-6}M</math></p>	 <p><math>IC_{50} = 1,13 \cdot 10^{-6}M</math></p>

- 10 Por otra parte, en la línea de células MCF-7 (células que contienen el receptor alfa de los estrógenos ER $\alpha$ ), se observa para 4 un doble efecto. A muy baja concentración, se revela la naturaleza estrogénica de 4, medida sin rojo fenol, lo cual es favorable para la expresión de un efecto estrogénico (efecto proliferativo del 162% a  $10^{-8}M$  con respecto al control, contra el 264% para el estradiol). El efecto propiamente citotóxico se revela a concentraciones más fuertes en las que se observa, por lo tanto, la resultante de los dos componentes (efecto estrogénico y actividad citotóxica). Por lo tanto, es difícil obtener unos valores de  $IC_{50}$  con una gran precisión para la línea MCF-7. Se obtienen sin embargo los valores siguientes: aproximadamente  $4 \cdot 10^{-6}M$  para el compuesto 4 y aproximadamente  $10^{-6}M$  para el compuesto 5.
- 15
- 20 Esto implica que la molécula 4, si se desea utilizar tal cual, deberá ser reservada a cánceres que no contienen ER $\alpha$ . Para los cánceres que contienen el receptor ER $\alpha$ , será entonces necesario ocultar el efecto estrogénico del compuesto 4, en particular sustituyendo uno de los fenoles por un fenilo sustituido por la cadena  $O(CH_2)_x-N(CH_3)_2$  (siendo  $x = 2$  a 8 por ejemplo).
- 25 Además, la presencia de dos fenoles sobre la molécula 4 permite poder modificar fácilmente la lipofilia de la molécula sustituyendo uno o los dos grupos OH, permitiendo así poder mejorar su biodisponibilidad.

## REIVINDICACIONES

1. Compuesto de fórmula (I) siguiente:



5

o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, un isómero o una mezcla de isómeros en cualquier proporción, en particular una mezcla de enantiómeros, y en particular una mezcla racémica, o un derivado hidrosoluble,

10 para el cual:

- A1 y A2 representan, independientemente uno del otro, o bien un enlace entre el ciclopentadienilo y el carbono del doble enlace, o bien una cadena alquilo lineal que comprende respectivamente n1 y n2 átomos de carbono, eventualmente sustituida por uno o varios grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno; un grupo fenilo eventualmente sustituido por un grupo OH; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno; y un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno,

15

representando n1 y n2, independientemente uno del otro, un número entero comprendido entre 1 y 4,

20

con la condición de que A1 y A2 no representen simultáneamente un enlace y que la cadena A1-C-A2 comprenda por lo menos 3 átomos de carbono, y preferentemente 3, 4 o 5 átomos de carbono,

25

- ---- está ausente o representa un enlace, con la condición de que A2 esté unido a uno y sólo un ciclopentadienilo,

30

- R1 y R2 representan cada uno un átomo de hidrógeno o forman juntos una cadena alquilo lineal que une los dos ciclopentadienilos y que comprende 3 a 5 átomos de carbono, estando esta cadena eventualmente sustituida por uno o varios grupos seleccionados de entre un átomo de halógeno; un grupo fenilo eventualmente sustituido por un grupo OH; un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno; y un grupo cicloalquilo (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) eventualmente sustituido por uno o varios átomos de halógeno, y

35

- R3 y R4 representan, independientemente uno del otro, un átomo de hidrógeno o un grupo CF<sub>3</sub>, CN, OR<sup>5</sup> o NR<sup>6</sup>R<sup>7</sup>,

- representando R<sup>5</sup> un átomo de hidrógeno o un grupo -CO-alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>20</sub>) o -(CH<sub>2</sub>)<sub>m</sub>NR<sup>8</sup>R<sup>9</sup>,

40

- representando R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup>, R<sup>8</sup> y R<sup>9</sup>, independientemente unos de los otros, un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) o acilo, y

- representando m un número entero comprendido entre 2 y 8.

45

2. Compuesto según la reivindicación 1, caracterizado porque R3 y/o R4 y preferentemente R3 y R4, representan, independientemente uno del otro, un grupo OR<sup>5</sup>, siendo R<sup>5</sup> tal como se ha definido en la reivindicación 1, y representando preferentemente un átomo de hidrógeno.

50

3. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque R3 y/o R4, y preferentemente R3 y R4, están situados en posición *para* en el núcleo fenilo.

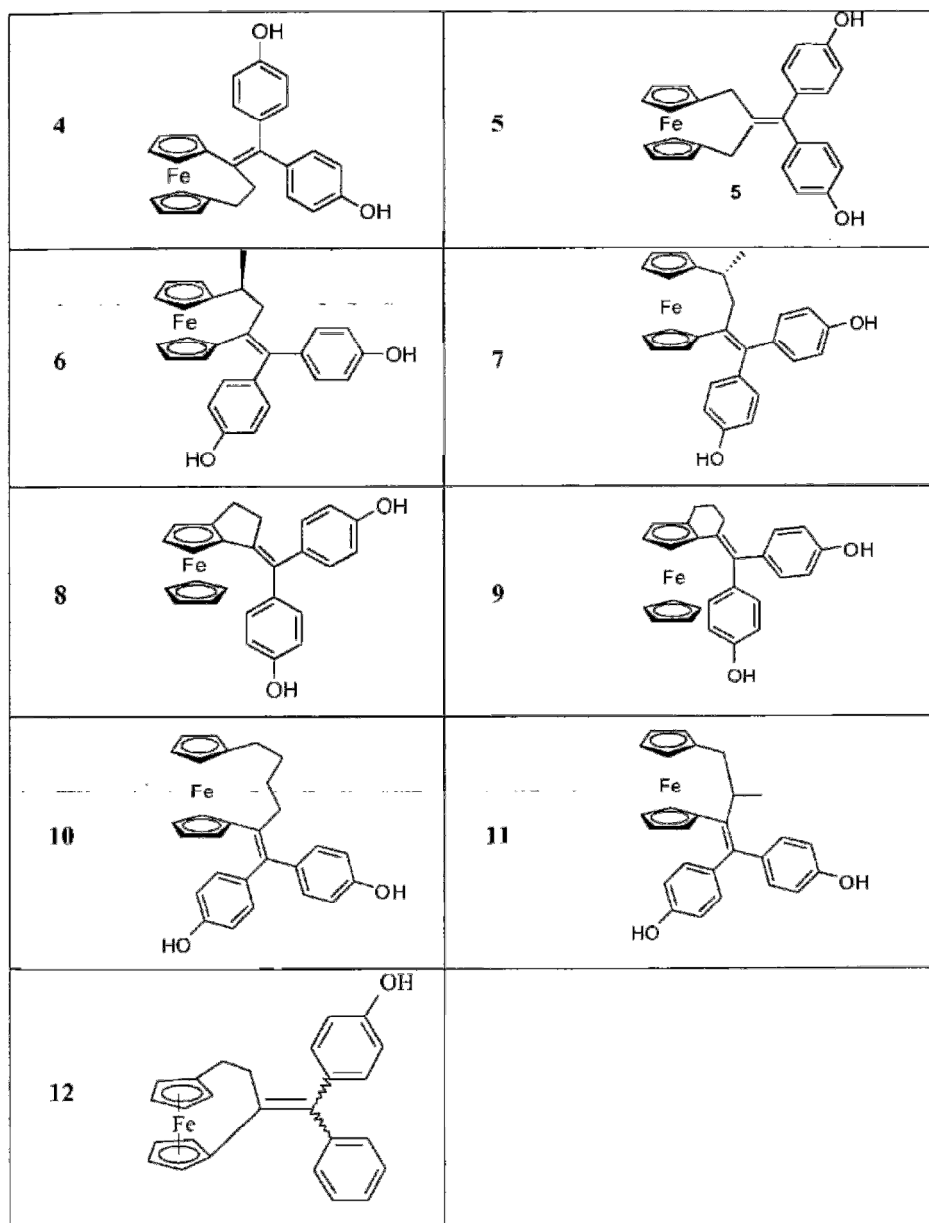
4. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque R1 y R2 representan cada uno un átomo de hidrógeno.

55

5. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque A1 o A2 representa un enlace.

6. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque se selecciona de entre los compuestos de fórmula 4 a 11 siguientes:





7. Compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para su utilización como medicamento.

5 8. Compuesto según la reivindicación 7, para su utilización como medicamento antiproliferativo, destinado preferentemente al tratamiento o a la prevención del cáncer, y en particular del cáncer de mama o de la próstata.

9. Composición farmacéutica que comprende por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 10. Composición farmacéutica según la reivindicación 9, caracterizada porque comprende por lo menos otro principio activo, ventajosamente seleccionado de entre la 6-mercaptopurina, la fludarabina, la cladribina, la pentostatina, la citarabina, el 5-fluorouracilo, la gemcitabina, el metotrexato, el raltitrexed, el irinotecán, el topotecán, el etopósido, la daunorubicina, la doxorubicina, la epirubicina, la idarubicina, la pirarubicina, la mitoxantrona, la clormetina, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el melfalán, el clorambucilo, el busulfano, la carmustina, la fotemustina, la estreptozocina, el carboplatino, el cisplatino, el oxaliplatino, la procarbazona, la dacarbazina, la bleomicina, la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, el paclitaxel, el docetaxel, la L-asparaginasa, la flutamida, la nilutamida, la bicalutamida, el acetato de ciproterona, la triptorelina, la leuprorelina, la goserelina, la buserelina, el formestano, la aminoglutetimida, el anastrozol, el letrozol, el tamoxifeno, la octreotida y la lanreotida.

20 11. Composición farmacéutica que comprende:

- (i) por lo menos un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
- (ii) por lo menos otro principio activo,

como productos de combinación para una utilización simultánea, separada o espaciada en el tiempo.

5

12. Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque el o los principios activos se seleccionan de entre la 6-mercaptopurina, la fludarabina, la cladribina, la pentostatina, la citarabina, el 5-fluorouracilo, la gemcitabina, el metotrexato, el raltitrexed, el irinotecán, el topotecán, el etopósido, la daunorubicina, la doxorubicina, la epirubicina, la idarubicina, la pirarubicina, la mitoxantrona, la clormetina, la ciclofosfamida, la ifosfamida, el melfalán, el clorambucilo, el busulfano, la carmustina, la fotemustina, la estreptozocina, el carboplatino, el cisplatino, el oxaliplatino, la procarbazona, la dacarbazina, la bleomicina, la vinblastina, la vincristina, la vindesina, la vinorelbina, el paclitaxel, el docetaxel, la L-asparaginasa, la flutamida, la nilutamida, la bicalutamida, el acetato de ciproterona, la triptorelina, la leuprorelina, la goserelina, la buserelina, el formestano, la aminoglutetimida, el anastrozol, el letrozol, el tamoxifeno, la octreotida y la lanreotida.

10

15

13. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, para su utilización como medicamento antiproliferativo, destinado preferentemente al tratamiento o a la prevención del cáncer, y en particular del cáncer de mama o de la próstata.

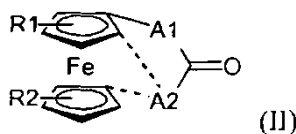
20

14. Utilización de un compuesto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, para la fabricación de un medicamento destinado a ser administrado aisladamente o en asociación, de manera simultánea, separada o espaciada en el tiempo, con unas radiaciones ionizantes o no ionizantes, para tratar o prevenir un cáncer, y en particular un cáncer de mama o de la próstata.

25

15. Procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende las etapas siguientes:

- (i) acoplamiento de McMurry entre un compuesto de fórmula (II) siguiente:

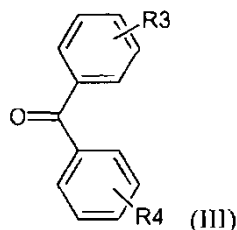


30

para el cual R1, R2, A1 y A2 son tal como se han definido en la reivindicación 1,

y un compuesto de fórmula (III) siguiente:

35



para el cual R3 y R4 son tal como se han definido anteriormente,

40

para formar el compuesto de fórmula (I),

- (ii) recuperación del compuesto de fórmula (I), obtenido en la etapa (i) anterior.