

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 550**

51 Int. Cl.:

C07C 233/09 (2006.01)

C07C 229/00 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2003 E 03796317 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.11.2013 EP 1539675**

54 Título: **Arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas, derivados de las mismas y usos terapéuticos de las mismas**

30 Prioridad:

29.08.2002 US 406766 P

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

25.02.2014

73 Titular/es:

**TEMPLE UNIVERSITY - OF THE
COMMONWEALTH SYSTEM OF HIGHER
EDUCATION (100.0%)
BROAD STREET AND MONTGOMERY AVENUE
PHILADELPHIA, PA 19122, US**

72 Inventor/es:

**REDDY, M., V., RAMANA y
REDDY, E., PREMKUMAR**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 444 550 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

Arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas, derivados de las mismas y usos terapéuticos de las mismas

Campo de la invención

5 La invención se refiere a composiciones y a su uso para el tratamiento de enfermedades proliferativas, incluyendo pero sin limitación el cáncer. La invención se refiere adicionalmente a composiciones que proporcionan protección ante los efectos citotóxicos de la radiación ionizante y los agentes quimioterapéuticos citotóxicos.

Antecedentes de la invenciónArilpropenamidas y heteroarilpropenamidas

10 El cáncer sigue siendo la causa principal de mortalidad en los Estados Unidos y en el mundo. Para ser útil, un nuevo agente quimioterapéutico debería tener un amplio espectro de actividad y un índice terapéutico significativo.

15 Las arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas se han preparado haciendo reaccionar haluros de acrilóilo aromáticos sustituidos (tales como cloruros de cinamoilo) con compuestos aromáticos sustituidos con amino (Kim *et al.*, J. Chem.Soc. Perkin Trans. 2, 1995, p2257 describen la reacción de cloruros de cinamoilo con anilinas; Alberghina *et al.*, J. Org. Chem., vol. 43, n° 6, 1978, p. 1122 describen la reacción de cloruros de furilacrilóilo y tienilacrilóilo con anilinas). Otra ruta para arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas implica la reacción de un haluro de vinilo aromático (preferiblemente un bromuro o yoduro) con una amina aromática usando catálisis de paladio (patente de EE.UU. 3.988.358).

20 Ciertas propenamidas han mostrado actividad en el tratamiento de aterosclerosis (patente japonesa 2001139550). Ciertas propenamidas han mostrado también actividad biológica como inhibidores de la ovoposición en varias especies de insectos herbívoros (Blaakmeer *et al.*, Journal of Natural Products, vol. 57, n°1, pág. 90, 1994, y vol. 57, n° 8, pág. 1145). Algunas cinamanilidas sustituidas han demostrado propiedades bacteriostáticas (patente de EE.UU. 3.975.435). Se ha mostrado que ciertas cinamanilidas sustituidas con ortoacilo inhiben la proliferación de células de la íntima vascular que aparece asociada a estenosis vascular (documento EP 0.855.387 A1). Otras ortoacilcinamanilidas han demostrado actividad biológica como agentes antialérgicos (patente de EE.UU. 4.337.270). La *N*-imidazolilcinamidas portadoras de un sustituyente ortoacilo se han investigado como inhibidores de la neovascularización (solicitudes de patente japonesa 09363359 y 10307760). Se ha mostrado que otros compuestos relacionados, *N*-indolilcinamidas que tienen un sustituyente ortoacilo, poseen actividad como inhibidores de COX-2 (patente de EE.UU. 6.300.363 B1). Se ha mostrado que al menos una cinamanilida es antagonista del receptor de factor activador de plaquetas (PAF) (Lamotte-Brasseur *et al.*, Lipids, vol. 26, n° 12, 1991, p.1167).
30 También las *N*-piridilcinamidas han demostrado actividad antagonista de la enzima CADH (Duran *et al.*, Bull. Soc. Chim. Fr., 1987, n° 4, 1987, p. 672).

El documento US 5.514.711 da a conocer derivados de amida del ácido *N*-fenil- α -cianocinámico (tabla 1) y su actividad inhibidora en la proliferación de células cancerosas.

35 Son necesarios agentes antiproliferativos celulares, y productos terapéuticos anticancerosos en particular, que sean útiles en la inhibición de la proliferación y/o en la eliminación de células cancerosas. En particular, son necesarios aquellos agentes que sean selectivos para eliminar células proliferativas tales como células tumorales, pero no células normales. Son necesarios agentes antineoplásicos que sean eficaces contra un amplio intervalo de tipos tumorales.

Riesgos para la salud de la radiación ionizante

40 La radiación ionizante tiene un efecto adverso sobre células y tejidos, principalmente por efectos citotóxicos. En seres humanos, la exposición a radiación ionizante aparece principalmente por técnicas terapéuticas (tales como radioterapia anticancerosa) o por exposición laboral y ambiental.

45 Es una fuente importante de radiación ionizante la administración de radiación terapéutica en el tratamiento del cáncer u otros trastornos proliferativos. Dependiendo del ciclo de tratamiento prescrito por el médico responsable, pueden recibirse múltiples dosis por un sujeto durante el transcurso de varias semanas a varios meses.

50 La radiación terapéutica se aplica generalmente a una zona definida del cuerpo del sujeto que contiene tejido proliferativo anormal, para maximizar la dosis absorbida por el tejido anormal y minimizar la dosis absorbida por el tejido normal cercano. Sin embargo, es difícil (si no imposible), administrar selectivamente radiación ionizante terapéutica al tejido anormal. Por tanto, el tejido normal próximo al tejido anormal está también expuesto a dosis potencialmente dañinas de radiación ionizante a lo largo del ciclo de tratamiento.

Existen también algunos tratamientos que requieren la exposición del cuerpo entero del sujeto a la radiación, en un procedimiento llamado "irradiación de cuerpo entero" o "ICE". La eficacia de las técnicas radioterapéuticas en la destrucción de células proliferativas anormales está por lo tanto contrarrestada por los efectos citotóxicos asociados sobre células normales cercanas. Debido a esto, las técnicas de radioterapia tienen un índice terapéutico

inherentemente estrecho que da como resultado un tratamiento inadecuado de la mayoría de tumores. Incluso las mejores técnicas radioterapéuticas pueden dar como resultado una reducción de tumor incompleta, recurrencia de tumor, aumento de la carga tumoral e inducción de tumores resistentes a radiación.

5 Se han diseñado numerosos métodos para reducir el daño de tejido normal suministrando todavía dosis terapéuticas eficaces de radiación ionizante. Estas técnicas incluyen braquiterapia, dosificación fraccionada e hiperfraccionada, programas de dosis y sistemas de suministro complicados y terapia de alto voltaje con un acelerador lineal. Sin embargo, dichas técnicas solo intentan encontrar el equilibrio entre los efectos terapéuticos e indeseables de la radiación, y no se ha conseguido una eficacia completa.

10 Por ejemplo, un tratamiento para sujetos con tumores metastásicos implica recoger sus citoblastos hematopoyéticos y tratar entonces el sujeto con altas dosis de radiación ionizante. Este tratamiento está diseñado para destruir las células tumorales del sujeto, pero tiene el efecto secundario de destruir también sus células hematopoyéticas normales. Por tanto, se retira una porción de la médula ósea del sujeto (que contiene los citoblastos hematopoyéticos) antes de la radioterapia. Una vez se ha tratado el sujeto, se devuelven al cuerpo los citoblastos hematopoyéticos autólogos.

15 Sin embargo, si las células tumorales han metastatizado fuera del sitio primario del tumor, existe una alta probabilidad de que algunas células tumorales contaminen la población de células hematopoyéticas recogidas. La población de células hematopoyéticas recogidas puede contener también células neoplásicas si el sujeto padece cánceres de la médula ósea tales como los subtipos francés-estadounidense-británico (FEB) de leucemias mielógenas agudas (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) o leucemia linfocítica aguda (LCA). Por tanto, las
20 células tumorales metastatizadas o células neoplásicas residentes deben retirarse o eliminarse antes de reintroducir los citoblastos en el sujeto. Si se reintroduce alguna célula tumorigénica o neoplásica viva en el sujeto, pueden conducir a una recaída.

25 Los métodos de la técnica anterior de retirada de células tumorigénicas o neoplásicas de la médula ósea recogida están basados en una estrategia de separación o eliminación de toda la población de células tumorales, que típicamente no elimina ni retira todas las células malignas contaminantes. Dichos métodos incluyen leucoforesis de células de sangre periférica movilizadas, selección o eliminación de células tumorales basadas en inmunofluorescencia o el uso de agentes citotóxicos o fotosensibilizantes para eliminar selectivamente células tumorales. En el mejor caso, la carga de células malignas puede ser todavía de 1 a 10 células tumorales por cada 100.000 células presentes en la recogida inicial (Lazarus *et al.* J. of Hematotherapy, 2(4): 457-66, 1993).

30 Por tanto, existe la necesidad de un método de purgado diseñado para destruir selectivamente las células malignas presentes en la médula ósea, conservando los citoblastos hematopoyéticos normales necesarios para la reconstitución hematopoyética en el sujeto de trasplante.

35 La exposición a radiación ionizante puede aparecer también en el entorno laboral. Las dosis laborales de radiación ionizante pueden recibirse por personas cuyo trabajo implique exposición (o exposición potencial) a radiación, por ejemplo, en las industrias de energía nuclear y armas nucleares. El personal militar estacionado en buques impulsados por reactores nucleares, o soldados que se requiere que trabajen en zonas contaminadas por lluvia radiactiva, arriesgan una exposición similar a radiación ionizante. La exposición laboral puede aparecer también en personal de rescate y emergencia llamados a ocuparse de eventos catastróficos que impliquen un reactor nuclear o material radiactivo. Otras fuentes de exposición laboral pueden ser de piezas de máquinas, plásticos y disolventes
40 residuales de la fabricación de productos médicos radiactivos, alarmas de incendio, señales de emergencia y otros bienes de consumo. La exposición laboral puede aparecer también en personas que sirven en buques impulsados por energía nuclear, particularmente aquellos que se ocupan de reactores nucleares, en personal militar que trabaja en zonas contaminadas por lluvia radiactiva de armas nucleares y en personal de emergencia que se ocupa de accidentes nucleares. La exposición ambiental a radiación ionizante puede ser también el resultado de explosiones de armas nucleares (experimentales o en tiempo de guerra), descargas de actínidos de almacenamiento de desechos nucleares y procesamiento y reprocesamiento de combustible nuclear, y de materiales radiactivos de origen natural tales como gas radón o uranio. Existe también una creciente preocupación de que el uso de artillería que contiene uranio empobrecido dé como resultado una contaminación radiactiva de bajo nivel de las zonas de combate.

45 La exposición a la radiación de cualquier fuente puede clasificarse como aguda (una sola gran exposición) o crónica (una serie de exposiciones pequeñas a bajo nivel o continuas a bajo nivel prolongadas en el tiempo). La enfermedad por radiación es generalmente el resultado de una exposición aguda a una dosis suficiente, y cursa con un conjunto característico de síntomas que aparecen de forma ordenada, incluyendo pérdida de cabello, debilidad, vómitos, diarrea, quemaduras cutáneas y hemorragia del tracto intestinal y las membranas mucosas. A menudo se desarrollan con el tiempo defectos genéticos, esterilidad y cánceres (particularmente cáncer de médula ósea). La exposición crónica está a menudo asociada a problemas médicos retardados tales como cáncer y envejecimiento prematuro. Una exposición corporal total aguda de 125.000 milirrem puede causar la enfermedad por radiación. Dosis localizadas como se usan en radioterapia pueden no causar enfermedad por radiación, pero pueden dar como resultado el daño o muerte de células normales expuestas.

5 Por ejemplo, una dosis de radiación corporal total aguda de 100.000-125.000 milirrem (equivalente a 1 Gy) recibida en menos de una semana daría como resultado efectos fisiológicos observables tales como quemaduras cutáneas o erupciones, hemorragia mucosa y GI, náuseas, diarrea y/o fatiga excesiva. Los efectos citotóxicos y genéticos a largo plazo, tales como destrucción de células hematopoyéticas e inmunocompetentes, pérdida de cabello (alopecia), desprendimiento de la mucosa gastrointestinal y oral, enfermedad venooclusiva del hígado e hiperplasia vascular crónica de los vasos cerebrales, cataratas, neumonitis, cambios cutáneos y una incidencia aumentada de cáncer, pueden manifestarse también con el tiempo. Dosis agudas de menos de 10.000 milirrem (equivalente a 0,1 Gy) típicamente no darán como resultado efectos biológicos ni fisiológicos observables inmediatamente, aunque pueden aparecer efectos citotóxicos o genéticos a largo plazo.

10 Una dosis aguda suficientemente grande de radiación ionizante, por ejemplo de 500.000 a más de 1 millón de milirrem (equivalente a 5-10 Gy), puede matar a un sujeto inmediatamente. Las dosis de cientos a miles de milirrem pueden matar después de 7 a 21 días por una afección llamada "envenenamiento agudo por radiación". Según se ha informado, algunos de los bomberos de Chernobyl murieron por envenenamiento agudo por radiación, habiendo recibido dosis en el intervalo de 200.000 a 600.000 milirrem (equivalentes a 2-6 Gy). Las dosis aguda por debajo de 15 aproximadamente 200.000 milirrem no dan como resultado la muerte, pero el sujeto expuesto probablemente padecerá efectos citotóxicos o genéticos a largo plazo como se discute anteriormente.

20 Las exposiciones laborales agudas aparecen habitualmente en trabajadores de plantas de energía nuclear expuestos a liberaciones accidentales de radiación, o en personal de extinción de incendios y rescate que responde a eventos catastróficos que implican reactores nucleares u otras fuentes de material radiactivo. Se han desarrollado los límites sugeridos para exposiciones laborales agudas en situaciones de emergencia por Brookhaven National Laboratories, y se dan en la Tabla 1.

Tabla 1:

Condiciones de cuerpo entero para el límite de dosis	Actividad requerida	Condiciones de exposición
10.000 milirrem*	Protección de propiedades	Voluntaria, cuando no son prácticas dosis menores
25.000 milirrem*	Operaciones de salvamento; protección del público general	Voluntaria, cuando no son prácticas dosis menores
>25.000 milirrem*	Operaciones de salvamento; protección de grandes poblaciones	Voluntaria, cuando no son prácticas dosis menores y se ha explicado claramente el riesgo

25 *100.000 milirrem son iguales a 1 sievert (Sv). Para radiación penetrante tal como radiación gamma, 1 Sv es igual a aproximadamente 1 gray (Gy). Por tanto, la dosificación en Gy puede estimarse como 1 Gy por cada 100.000 milirrem.

30 Una dosis crónica es una dosis de radiación gradual o continua de bajo nivel (concretamente, de 100-500 milirrem) recibida con el tiempo. Los ejemplos de dosis crónicas incluyen una dosis de cuerpo entero de ~5000 milirrem al año, que es la dosis recibida típicamente por un adulto que trabaja en una planta de energía nuclear. En contraposición, la Comisión de la energía atómica, recomienda que los miembros del público general no debieran recibir más de 100 milirrem al año. Las dosis crónicas pueden causar efectos citotóxicos y genéticos a largo plazo, manifestándose por ejemplo como un riesgo aumentado de cáncer inducido por radiación que se desarrolla con la edad. Los límites recomendados para exposición crónica a radiación ionizante se dan en la Tabla 2.

Tabla 2:

Órgano o sujeto	Dosis laboral anual en milirrem
Cuerpo entero	5000
Cristalino del ojo	15.000
Manos y muñecas	50.000
Cualquier órgano individual	50.000
Trabajadora embarazada	500/9 meses
Menor (16-18 años) que recibe formación	100

A modo de comparación, la Tabla 3 expone las dosis de radiación de fuentes comunes.

Tabla 3:

Fuentes	Dosis en milirrem
Televisión	< 1/año
Rayos gamma, reactor en travesía	1
Vacaciones en la montaña, 2 semanas	3
Lluvia radiactiva por ensayo atómico	5
Agua, alimentos y aire de EE.UU. (media)	30/año
Madera	50/año
Hormigón	50/año
Ladrillo	75/año
Radiografía de pecho	100
Radiación cósmica (a nivel del mar)	40/año (añadir 1 milirrem por 30,48 m de elevación)
Fondo natural en San Francisco	120/año
Fondo natural en Denver	50/año
Límite de la Comisión de la energía atómica para trabajadores	5000/año
Radiografía dental completa	5000
Fondo natural en Poços de Caldas, Brasil	7000/año
Radiografía de diagnóstico de cuerpo entero	100.000
Terapia del cáncer	500.000 (localizado)
Enfermedad por radiación de Nagasaki	125.000 (dosis únicas)
DL ₅₀ en Nagasaki e Hiroshima	400.000-500.000 (dosis única)

5 Dosis crónicas de más de 5000 milirrem al año (0,05 Gy al año) pueden dar como resultado efectos citotóxicos o genéticos a largo plazo similares a los descritos para personas que reciben dosis agudas. Algunos efectos citotóxicos o genéticos adversos pueden aparecer también a dosis crónicas significativamente menores de 5000 milirrem al año. Con fines de protección de la radiación, se supone que cualquier dosis por encima de 0 puede aumentar el riesgo de cáncer inducido por radiación (concretamente, que no hay un umbral). Los estudios epidemiológicos han encontrado que el riesgo estimado de mortalidad por cáncer en toda la vida es aproximadamente un 0,04% mayor por cada rem de dosis de radiación al cuerpo entero.

10 Aunque los trajes antirradiación u otras herramientas protectoras pueden ser eficaces para reducir la exposición a radiación, dichas herramientas son caras, poco manejables y generalmente no disponibles para el público. Además, las herramientas protectoras no protegerán al tejido normal adyacente a un tumor de la exposición a radiación desviada durante radioterapia. Por lo tanto, lo que se necesita es un modo práctico de proteger a sujetos que están programados para someterse, o están en riesgo de someterse, a exposición a radiación ionizante. En el contexto de la irradiación terapéutica, es deseable potenciar la protección de células normales haciendo mientras que las células tumorales permanezcan vulnerables a los efectos nocivos de la radiación. Además, es deseable proporcionar una protección sistémica ante irradiación de cuerpo entero prevista o accidental, tal como puede aparecer con exposición laboral o ambiental o con ciertas técnicas terapéuticas.

20 Los radioprotectores farmacéuticos ofrecen una alternativa económica, eficaz y fácilmente disponible a las herramientas radioprotectoras. Sin embargo, los intentos previos de radioprotección de células normales con composiciones farmacéuticas no han sido enteramente exitosos. Por ejemplo, las citocinas dirigidas a movilizar las células progenitoras de sangre periférica confieren un efecto mieloprotector cuando se procuran antes de la radiación (Neta *et al.*, Semin. Radiat. Oncol. 6: 306-320, 1996), pero no confieren protección sistémica. Otros

radioprotectores químicos administrados solos o en combinación con modificadores de la respuesta biológica han mostrado efectos protectores menores en ratones, pero la aplicación de estos compuestos a mamíferos grandes fue menos exitosa y se ha cuestionado si la radioprotección química era de algún valor (Maisin, J.R., "Bacq and Alexander Award Lecture- Chemical radioprotection: past, present, and future prospects", *Int. J. Radiat Biol.* 73: 443-50, 1998). Los radiosensibilizadores farmacéuticos, que son conocidos por potenciar preferentemente los efectos de la radiación en tejidos cancerosos, son claramente inadecuados para la protección sistémica general de tejidos normales ante la exposición a radiación ionizante.

Lo que se necesitan son agentes terapéuticos para proteger a sujetos que se han sometido, o están en riesgo de someterse, a exposición a radiación ionizante. En el contexto de la irradiación terapéutica, es deseable potenciar la protección de células normales haciendo mientras que las células tumorales permanezcan vulnerables a los efectos nocivos de la radiación. Además, es deseable proporcionar protección sistémica por irradiación de cuerpo entero anticipada o involuntaria, tal como puede aparecer con exposiciones laborales o ambientales o con ciertas técnicas terapéuticas.

Protección de los efectos secundarios tóxicos de la quimioterapia experimental

La quimioterapia experimental ha sido el pilar del tratamiento ofrecido a pacientes diagnosticados con cánceres avanzados no resecables quirúrgicamente o cánceres insensibles a la quimioterapia y radioterapia estándares. De las clases más eficaces de fármacos, las propiedades curativas siguen siendo limitadas. Esto es debido a su índice terapéutico relativamente estrecho, la dosificación limitada, los tratamientos prolongados y la proporción relativamente grande de reducciones tumorales solo parciales. Este estado es seguido habitualmente por recurrencia, carga tumoral aumentada y tumores farmacoresistentes.

Se han propuesto varios agentes citoprotectores para potenciar el índice terapéutico de fármacos anticancerosos. Para toxicidad ante metotrexato, dichos agentes incluyen asparaginasa, ácido polínico, timidina y carbopeptidasa. Debido al uso extendido de las antraciclinas, se han propuesto agentes citoprotectores específicos y no específicos que tienen grados variables de eficacia; se incluyen corticosteroides, desrazoxano y estaurosporina. Esta última es de interés porque incluye un bloqueo de la restricción G1/S en células normales (Chen *et al.*, *Proc AACR* 39: 4436A, 1998).

El cisplatino se usa ampliamente y tiene un índice terapéutico bajo que ha incentivado la investigación y búsqueda de citoprotectores. Entre los citoprotectores para cisplatino con potencial clínico están mesna, glutation, tiosulfato de sodio y amifostina (Griggs, *Leuk. Res.* 22 Supl. 1: S27-33, 1998; List *et al.*, *Semin. Oncol.* 23 (4 supl. 8): 58-63, 1996; Taylor *et al.*, *Eur. J. Cancer* 33 (10): 1693-8, 1997). Ninguno de estos u otros citoprotectores propuestos, tales como ácido oxónico para toxicidad por fluropirimidina o prosaptida para toxicidad celular por paclitaxel PC12, parece funcionar mediante un mecanismo que vuelve células replicantes normales al estado quiescente.

Lo que se necesitan son agentes citoprotectores eficaces que sean eficaces para proteger a animales, incluyendo seres humanos, de los efectos secundarios citotóxicos de agentes quimioterapéuticos.

Los compuestos de arilpropenamida y heteroarilpropenamida de la presente invención inhiben la proliferación de células tumorales induciendo la muerte de células tumorales sin eliminar las células normales a concentraciones terapéuticamente útiles. Los compuestos de la presente invención son eficaces contra un amplio intervalo de tipos tumorales. Sin desear ligarse a teoría alguna, se cree que los compuestos afectan a la ruta de transducción de señal de proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), afectando así al crecimiento y viabilidad de las células tumorales..

Sumario de la invención

Es un objeto de la invención proporcionar compuestos y composiciones farmacéuticas. Los compuestos biológicamente activos están en forma de arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas y sales de las mismas.

Es un objeto de la invención proporcionar compuestos y composiciones para el tratamiento y/o la prevención del cáncer y otros trastornos proliferativos.

Es un objeto de la invención proporcionar compuestos que sean selectivos en la eliminación de células tumorales pero no células normales a concentraciones terapéuticamente útiles.

Es un objeto de la invención proporcionar compuestos y composiciones para inducir a células neoplásicas a experimentar selectivamente apoptosis.

Es un objeto adicional de esta invención proporcionar compuestos y composiciones que posibiliten el tratamiento profiláctico de trastornos proliferativos.

Es un objeto adicional de esta invención proporcionar compuestos y composiciones que protejan a células y tejidos normales de los efectos citotóxicos y genéticos de la exposición a radiación ionizante en sujetos que se hayan sometido, se someterán en el futuro o estén en riesgo de someterse a exposición a radiación ionizante.

La exposición a radiación ionizante puede aparecer en dosis controladas durante el tratamiento del cáncer y otros trastornos proliferativos o puede aparecer en dosis incontroladas más allá de la norma aceptada para la población durante actividades de alto riesgo o exposiciones ambientales.

5 Es un objeto de la invención proporcionar composiciones para proteger a individuos de los efectos secundarios citotóxicos de agentes quimioterapéuticos, particularmente inhibidores del ciclo celular en fase mitótica e inhibidores de topoisomerasa, usados en el tratamiento del cáncer y otros trastornos proliferativos.

Es un objeto de la invención proporcionar el uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar cáncer u otro trastorno proliferativo que reduzca o elimine los efectos citotóxicos sobre células normales.

10 Es un objeto de la invención potenciar los efectos de los agentes quimioterapéuticos, particularmente inhibidores del ciclo celular en fase mitótica e inhibidores de topoisomerasa, usados para el tratamiento del cáncer u otros trastornos proliferativos.

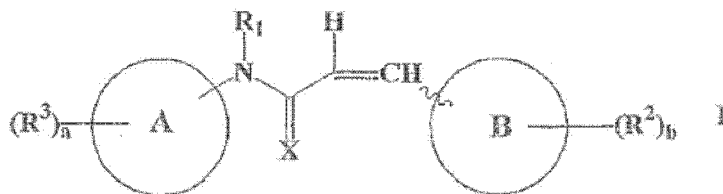
15 Es un objeto de la presente invención proporcionar el uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar el cáncer u otro trastorno proliferativo, que incluye la administración de un compuesto citoprotector antes de la administración de un agente quimioterapéutico, induciendo dicho compuesto citoprotector un estado de ciclo quiescente reversible en tejidos no tumorales.

Se describe también el uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para aumentar con seguridad la dosificación de agentes quimioterapéuticos, particularmente inhibidores del ciclo celular en fase mitótica e inhibidores de topoisomerasa, usados en el tratamiento del cáncer y otros trastornos proliferativos.

20 En un aspecto, la invención está dirigida a un compuesto seleccionado del grupo enumerado en la reivindicación 1.

Por conveniencia a partir de ahora, los compuestos de dicho grupo enumerados se denominan de aquí en adelante como "compuestos de fórmula I²".

La presente invención da a conocer compuestos de fórmula I:



25 en la que

el anillo A y el anillo B se seleccionan independientemente del grupo consistente en arilo y heteroarilo, a condición de que el anillo A sea distinto de piridilo, quinazolilo o naftiridilo;

X es O o S, preferiblemente O;

30 R¹ se selecciona independientemente del grupo consistente en -R⁴, -SO₂-alquilo C₁-C₆, -C(=O)R⁴, -C(=O)OR⁴, -C(=O)O-alquilenarilo C₁-C₆, preferiblemente -C(=O)O(CH₂)arilo, -OR⁴; -alquinilo C₂-C₆, -heteroalqueno C₃-C₆, -alquilen C₂-C₆-OR⁴, arilo sustituido, arilo no sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilo no sustituido, arilalquilo C₁-C₃ sustituido, arilalquilo C₁-C₃ no sustituido, heteroarilalquilo C₁-C₃ sustituido y heteroarilalquilo C₁-C₃ no sustituido;

35 cada R² se selecciona independientemente de -OR⁴, halógeno, preferiblemente flúor, -C=N, -CO₂R⁴, -C(=O)NR⁴₂, -C(=NR⁴)NR⁴, -O-alquilen C₁-C₃-CO₂R⁴, -alquilen C₂-C₆-OR⁴, fosfonato, -NR⁴₂, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₆, sulfamilo, carbamilo, -OC(=O)-alquilo C₁-C₃, preferiblemente -OC(=O)CH₃, -O-alquilen C₂-C₆-N-(alquilo C₁-C₆)₂, preferiblemente -O-alquilen C₂-C₆-N(CH₃)₂, -S-alquilo C₁-C₃, -S(=O)-alquilo C₁-C₃ y -SO₂-alquilo C₁-C₃;

b es 1, 2, 3, 4 o 5;

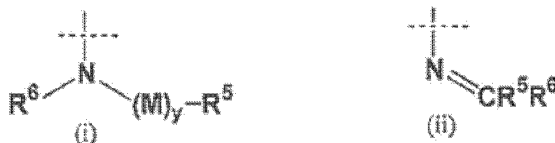
a condición de que cuando B es fenilo, R² sea distinto de 2,3-di-OR⁴ y 3,4-di-OR⁴; y

a condición de que cuando R³ es halógeno, R² no sea cloro, bromo ni yodo;

40  indica un enlace sencillo, con lo que los compuestos de fórmula I pueden estar en configuración E o Z;

cada R³ se selecciona independientemente de halógeno; alquilo C₁-C₆, -OR⁴, -C≡N, -C(=NR⁴)NR⁴₂, -O-alquilen C₁-C₃-CO₂R⁴, -alquilen C₁-C₆-OR⁴, nitro, fosfonato, -NHC(=O)-alquilo C₁-C₆, sulfamilo, -OC(=O)-alquilo C₁-C₃,

preferiblemente $-\text{OC}(=\text{O})\text{CH}_3$, $-\text{O}$ -alquilen $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-N}$ -(alquilo $\text{C}_1\text{-C}_6$)₂, preferiblemente $-\text{O}$ -alquilen $\text{C}_2\text{-C}_6\text{-N}(\text{CH}_3)_2$, e (i) o (ii) siguientes:



en los que:

- 5 cada M es un grupo conector divalente independientemente seleccionado del grupo consistente en $-\text{alquilen } \text{C}_1\text{-C}_6$ -, $-(\text{CH}_2)_d\text{-V}-(\text{CH}_2)_e\text{-}$, $-(\text{CH}_2)_f\text{-W}-(\text{CH}_2)_g\text{-}$ y $-\text{Z}-$;

cada y se selecciona independientemente del grupo consistente en 0 y 1;

cada V se selecciona independientemente del grupo consistente en arileno, heteroarileno, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{O})$ -perfluoroalquilen $\text{C}_1\text{-C}_6$ -, $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{C}(=\text{S})-$, $-\text{S}(=\text{O})-$, $-\text{SO}_2-$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4-$, $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^4-$ y $-\text{SO}_2\text{NR}^4-$;

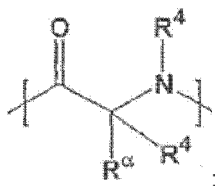
- 10 cada W se selecciona independientemente del grupo consistente en $-\text{NR}^4-$, $-\text{O}-$ y $-\text{S}-$;

cada d se selecciona independientemente del grupo consistente en 0, 1 y 2, preferiblemente de 0 y 1;

cada e se selecciona independientemente del grupo consistente en 0, 1 y 2, preferiblemente de 0 y 1;

cada f se selecciona independientemente del grupo consistente en 1, 2 y 3, preferiblemente de 1 y 2;

cada g se selecciona independientemente del grupo consistente en 0, 1 y 2, preferiblemente de 0 y 1;



- 15 $-\text{Z}-$ es

en la que la estereoquímica absoluta de $-\text{Z}-$ es S o R, o una mezcla de S y R;

- 20 cada R^α se selecciona independientemente del grupo consistente en $-\text{H}$ -, $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$ -, $-(\text{CH}_2)_3\text{-NH-C}(\text{NH}_2)(=\text{NH})$ -, $-\text{CH}_2\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$ -, $-\text{CH}_2\text{COOH}$ -, $-\text{CH}_2\text{SH}$ -, $-(\text{CH}_2)_2\text{C}(=\text{O})\text{-NH}_2$ -, $-(\text{CH}_2)_2\text{COOH}$ -, $-\text{CH}_2$ -(2-imidazolilo), $-(\text{CH}_2)_4\text{-NH}_2$ -, $-(\text{CH}_2)_2\text{-S-CH}_3$ -, fenilo -, $\text{CH}_2\text{-fenilo}$ -, $-\text{CH}_2\text{-OH}$ -, $-\text{CH}(\text{OH})\text{-CH}_3$ -, $-\text{CH}_2$ -(3-indolilo), $-\text{CH}_2$ -(4-hidroxifenilo); e incluye compuestos en los que R^α y R^4 se combinan formando un anillo heterocíclico o carbocíclico de 5, 6 o 7 miembros;

a es 1, 2 o 3;

a condición de que cuando A es fenilo R^3 sea distinto de 3,4,5-tri- OR^4 , y cuando R^2 es 4-metoxilo R^3 sea distinto de 4-metoxilo;

- 25 R^4 se selecciona independientemente del grupo consistente en $-\text{H}$ -, $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$ -, $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$ sustituido, $-\text{alqueno } \text{C}_2\text{-C}_6$ -, $-\text{alqueno } \text{C}_2\text{-C}_6$ sustituido y heteroalquilo, en el que dos grupos R^4 pueden formar conjuntamente un heterociclo;

- 30 cada R^5 se selecciona independientemente del grupo consistente en $-\text{R}^4$ -, arilo no sustituido, arilo sustituido, heterociclo sustituido, heterociclo no sustituido, $-\text{CO}_2\text{R}^4$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^4_2$ -, $-\text{C}(=\text{NH})\text{-NR}^4_2$ -, $-\text{perfluoroalquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$ -, $-\text{CF}_2\text{Cl}$ -, $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^4)_2$ -, $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^4)_2$ -, $-\text{CR}^4\text{R}^7\text{R}^8$ y un resto peptídico monovalente con un peso molecular de menos de 1000, preferiblemente con un peso molecular de menos de 800, más preferiblemente con un peso molecular de menos de 600, lo más preferiblemente con un peso molecular de menos de 400; a condición de que, cuando y es 0 y R^4 es $-\text{CO}_2\text{-R}^4$, entonces R^4 no sea $-\text{H}$;

cada R^6 se selecciona independientemente del grupo consistente en $-\text{H}$ -, $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$ y arilalquilo $\text{C}_1\text{-C}_3$;

- 35 cada R^7 se selecciona independientemente del grupo consistente en $-\text{H}$ -, $-\text{alquilo } \text{C}_1\text{-C}_6$ -, $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^8$ -, $-\text{OR}^4$ -, $-\text{SR}^4$ -, $-\text{OC}(=\text{O})(\text{CH}_2)_2\text{CO}_2\text{R}^6$ -, guanidino, NR^4_2 -, $-\text{NR}^4_3^+$ -, $-\text{N}^+(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OR}^5)_3$ -, halógeno, fenilo, fenilo sustituido, heterociclilo y heterociclilo sustituido; y

cada R^8 se selecciona independientemente del grupo consistente en R^α -, halógeno-, $-\text{NR}^4_2$ y heterociclos que contienen dos átomos de nitrógeno;

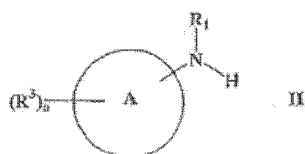
en los que los sustituyentes para los grupos arilo sustituido y heterociclo sustituido comprendidos o incluidos en R^1 , R^5 y R^7 se seleccionan independientemente del grupo consistente en halógeno, alquilo C_1-C_6 , alcoxilo C_1-C_6 , $-NO_2$, $-C\equiv N$, $-C(=O)O$ -alquilo C_1-C_3 , $-OR^4$, $-alquilen C_2-C_6-OR^4$, fosfonato, $-NR^4_2$, $-NHC(=O)$ -alquilo C_1-C_6 ; sulfamilo, carbamilo, $-OC(=O)$ -alquilo C_1-C_3 , preferiblemente $-OC(=O)CH_3$, $-O$ -alquilen C_2-C_6-N (alquilo C_1-C_6) $_2$, preferiblemente $-O$ -alquilen $C_2-C_6-(CH_3)_2$, y perfluoroalquilo C_1-C_4 ; o una sal de dicho compuesto.

5

Se dan a conocer procesos para la preparación de compuesto según la fórmula I.

En una de dichas divulgaciones, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I o una sal del mismo en el que el doble enlace olefínico está en conformación E, que comprende:

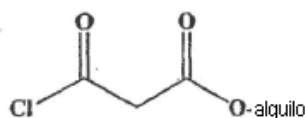
(1) acoplar un compuesto de fórmula II:



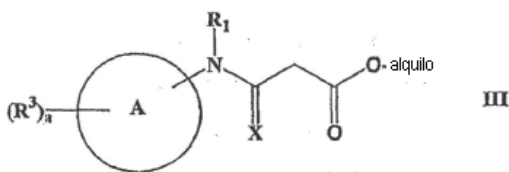
10

en la que A, R^1 , R^3 y a son como se definen en la fórmula I anterior;

con un éster alquílico de un haluro de ácido malónico:

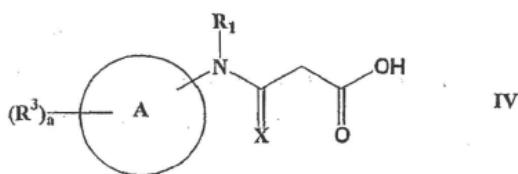


proporcionando un compuesto éster carboxílico de fórmula III:

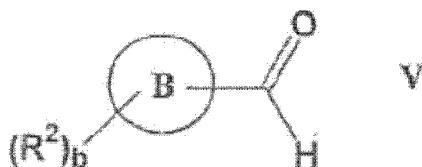


15

(2) hidrolizar el compuesto éster carboxílico de fórmula III formando un compuesto ácido carboxílico de fórmula IV:



(3) acoplar el compuesto ácido carboxílico de fórmula IV con un aldehído aromático de fórmula V:



20

en la que R^2 , B y b son como se definen en la fórmula I anterior; en un disolvente ácido o mezcla de disolventes ácidos, particularmente ácido acético glacial a temperatura elevada, formando un compuesto de fórmula I o una sal de dicho compuesto.

25

En el proceso anteriormente citado, están comercialmente disponibles y se preparan fácilmente también mediante métodos conocidos por un especialista en la materia ciertos haluros de ácido malónico, particularmente cloruros de ácido malónico, usados en la etapa de acilación inicial. Estos métodos incluyen la reacción del precursor monoéster de ácido malónico con un agente clorante tal como cloruro de tionilo, pentacloruro de fósforo o tricloruro de fósforo. Son también sintéticamente accesibles otros haluros de ácido, incluyendo fluoruros de ácido, mediante reacción con, por ejemplo, hexafluoroacetona y bromuros de ácido, mediante reacción, por ejemplo, con bromuro de tionilo. El

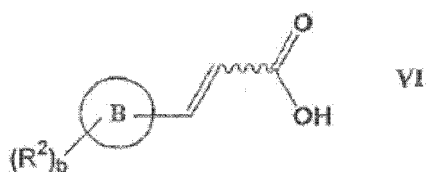
resto éster alquílico del haluro de ácido alquilmalónico es preferiblemente un resto alquílico C₁-C₁₀, más preferiblemente un resto alquílico C₁-C₆, lo más preferiblemente un reactivo comercialmente disponible tal como, por ejemplo, un éster metílico o etílico.

- 5 La representación del reactivo haluro del ácido malónico muestra un residuo de cloro como grupo saliente. Además de los cloruros de ácido mostrados, son posibles y útiles en este método otros grupos salientes incluyendo, por ejemplo, fluoruros, bromuros y anhídridos mixtos. Se prefiere el cloruro de ácido.

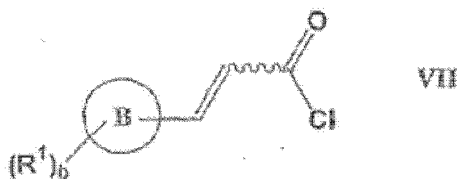
La hidrólisis de la etapa 2 se efectúa en una base acuosa tal como, por ejemplo, hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. El medio disolvente puede ser acuoso o una mezcla de agua y un disolvente orgánico miscible con agua tal como etanol o tetrahidrofurano (THF).

- 10 Según una divulgación adicional, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, que comprende:

(1) halogenar un ácido carboxílico de fórmula VI con un agente halogenante:

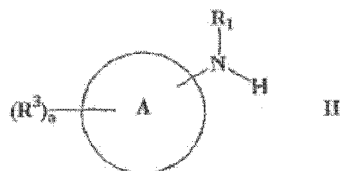


formando un haluro de ácido de fórmula VII:



15

(2) acoplar el haluro de ácido VII con un compuesto de amino aromático de fórmula II



formando un compuesto de amida de fórmula I o una sal de dicho compuesto.

- 20 El haluro de ácido VII puede ser un fluoruro de ácido, un cloruro de ácido o un bromuro de ácido. Además, son útiles en este método otros ácidos carboxílicos activados incluyendo, por ejemplo, anhídridos mixtos y/o el uso de un reactivo catalizador tal como 4-dimetilaminopiridina (DMAP).

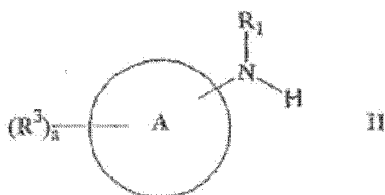
El ácido carboxílico (y el haluro de ácido intermedio de fórmula VII) se muestra en la fórmula VI que está en conformación E o Z, por tanto este proceso es capaz de producir compuestos de fórmula I en la que el doble enlace olefínico esté en conformación E o Z.

- 25 En la etapa 2 de acoplamiento del haluro de ácido VII con la amina aromática II, se usa generalmente un secuestrante de ácido tal como, por ejemplo, trietilamina (TEA) o diisopropiletamina (DIPEA) para reaccionar con el subproducto ácido formado en la reacción, concretamente ácido clorhídrico (HCl) en el caso de reacción con un cloruro de ácido.

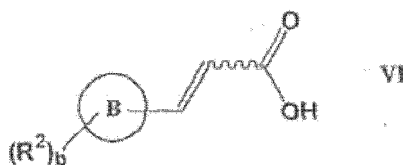
- 30 Para la síntesis de un haluro de ácido tal como VII, los agentes halogenantes adecuados incluyen cloruro de tionilo, bromuro de tionilo, pentacloruro de fósforo, oxiclорuro de fósforo y hexafluoroacetona.

Según otra divulgación, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula I, o una sal del mismo, que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de amino aromático de fórmula II



con un compuesto de ácido carboxílico de fórmula VI:



y un agente de acoplamiento de amida, formando un compuesto de fórmula I o una sal de dicho compuesto.

- 5 En el proceso anteriormente citado de acoplamiento de compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula VI, los "reactivos de acoplamiento de amida" son compuestos usados para acoplar restos ácido carboxílico inactivados con grupos amino tales como el resto amino aromático de un compuesto de fórmula I en la que $-R^{3m}$ es NH_2 (concretamente, en la que $-R^{3m}$ es de fórmula (i), y es O, R^4 es $-H$ y R^5 es $R^4 = -H$). Dichos reactivos de acoplamiento de amida incluyen, por ejemplo, reactivos tales como, por ejemplo, diisopropilcarbodiimida (DIC),
10 dicitlohexilcarbodiimida (DCC) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU).

Se muestra también que el ácido propiónico aromático de fórmula VI está en conformación E o Z. Este proceso es por lo tanto capaz de producir compuestos de fórmula I en la que el doble enlace olefínico está en conformación E o Z.

- 15 Adicionalmente, en el proceso anteriormente citado de acoplamiento de compuestos de fórmula II con compuestos de fórmula VI, ciertos grupos funcionales que serían sensibles a las condiciones de reacción pueden protegerse mediante grupos protectores. El término "grupo protector" hace referencia a un derivado de un grupo químico funcional que se emplea para derivatizar funcionalidades químicas que de otro modo serían incompatibles con las condiciones de una reacción deseada. El grupo protector vuelve dicho grupo funcional estable ante las condiciones de reacción deseadas y puede retirarse más tarde para regenerar la funcionalidad desprotegida. Es un ejemplo de
20 uso de grupos protectores la reacción común del grupo amino de un primer aminoácido con el grupo carboxilo de un segundo aminoácido, formando un enlace amida. Sin embargo, puesto que cada reactante contiene tanto un grupo funcional amino como carboxilato, la reacción entre ellos es (1) no específica en cuanto a cuál grupo amino reaccionará con cuál grupo carboxilo, y (2) está sometida a polimerización, puesto que el producto de reacción sigue conteniendo ambos restos reactivos. Un grupo protector en el carboxilato del primer aminoácido y un grupo protector en el grupo amino del segundo aminoácido servirán para limitar los reactivos a la única reacción deseada del grupo amino del primer aminoácido con el ácido carboxílico del segundo aminoácido, y proporciona un producto que no reaccionará adicionalmente porque ambos restos reactivos restantes están bloqueados por grupos protectores que pueden retirarse después selectivamente. La presente reacción reflejaría dicha necesidad de un grupo protector si la sustitución en el anillo A o B incluyera, por ejemplo, un grupo amino o un grupo carboxilo además de aquellos
30 deseados para efectuar el acoplamiento formando el esqueleto de propenamida diana.

- Cualquier funcionalidad química que sea un componente estructural de cualquiera de los reactivos usados para sintetizar compuestos de esta invención puede protegerse opcionalmente con un grupo químico protector si dicho grupo protector es útil en la síntesis de compuestos de esta invención. Los grupos protectores apropiados para funcionalidades amina incluyen, por ejemplo, restos tales como *tert*-butoxicarbonilo (t-Boc), bencilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) o benciloxicarbonilo (CBZ). Los grupos protectores apropiados para grupos carboxilo incluyen, por ejemplo, ésteres *tert*-butílicos. Las técnicas para seleccionar, incorporar y retirar grupos químicos protectores pueden encontrarse en "Protecting Groups In Organic Synthesis" de Theodora Green, cuya completa divulgación se incorpora a la presente como referencia.

- 40 Además de usar un grupo protector, los grupos funcionales sensibles pueden introducirse como precursores sintéticos en el grupo funcional deseado en el producto final. Es un ejemplo de esto el grupo nitro aromático ($-NO_2$). El grupo nitro aromático no experimenta ninguna de las reacciones nucleófilas de un grupo amino aromático. Sin embargo, el grupo nitro es esencialmente un grupo amino protegido porque se reduce fácilmente al grupo amino en condiciones suaves que son selectivas para el grupo nitro frente a la mayoría de los demás grupos funcionales.

- 45 Según otra realización de la invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden un portador farmacéuticamente aceptable y un compuesto según la reivindicación 1.

En otra realización de compuestos de la invención, se proporciona un conjugado de fórmula I²-L-Ab

en la que

I^2 es un compuesto según la reivindicación 1;

Ab es un anticuerpo; y

5 -L- es un enlace covalente sencillo o un grupo ligante que liga covalentemente dicho compuesto con dicho anticuerpo.

En una subrealización preferida de los conjugados anteriormente citados de la fórmula I^2 -L-Ab, dicho anticuerpo (Ab) es un anticuerpo monoclonal o un anticuerpo policlonal monoespecífico.

En una subrealización más preferida de los conjugados anteriormente citados de fórmula I^2 -L-Ab, el anticuerpo (Ab) anteriormente citado es un anticuerpo específico de tumor.

10 En una realización adicional más de la presente invención, se proporciona un compuesto de fórmula I^2 derivatizado como sustrato de la enzima β -lactamasa.

Se proporciona adicionalmente una composición farmacéutica como se describe anteriormente, que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos un conjugado según la fórmula I^2 -L-Ab.

15 Según otra realización de la invención, se proporciona al menos un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al menos un conjugado según la reivindicación 3, para uso en el tratamiento de un individuo con un trastorno proliferativo, particularmente cáncer.

Según una realización adicional de la invención, el uso es para inducir la apoptosis de células tumorales en un individuo aquejado de cáncer y de células cancerosas, más preferiblemente células tumorales, en un individuo aquejado de cáncer.

20 Según otra realización de la invención, el uso es para inhibir el crecimiento de células tumorales en un individuo aquejado de cáncer.

Según otra realización de la invención, el uso es para reducir o eliminar los efectos de la radiación ionizante sobre células normales en un individuo que se ha sometido o está en riesgo de someterse a exposición a radiación ionizante. Este comprende administrar al individuo antes o después de la exposición a radiación ionizante al menos una propenamida de fórmula I^2 sola o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

25

Según una subrealización de la misma, se proporciona el uso de aumentar con seguridad la dosificación de la radiación ionizante terapéutica usada en el tratamiento del cáncer u otro trastorno proliferativo, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto radioprotector de fórmula I^2 solo o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Este compuesto radioprotector induce un fenotipo radiorresistente temporal en el tejido normal del individuo.

30

Según otra subrealización de la misma, se proporciona un uso para tratar un sujeto que se ha sometido, o está en riesgo de someterse, a daño por radiación curable por exposición a radiación ionizante. Este método comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto radioprotector de fórmula I^2 antes o después de que el individuo se someta a daño por radiación curable por exposición a radiación ionizante.

35 Según otra realización de la invención, se proporciona el uso de reducir o eliminar los efectos de la radiación ionizante sobre células normales en un individuo que se ha sometido o está en riesgo de someterse a exposición a radiación ionizante. Esto comprende administrar al individuo antes o después de la exposición a radiación ionizante, una cantidad eficaz de al menos un conjugado de fórmula I^2 -L-Ab como se describe en la presente memoria.

40 Según una subrealización de la misma, se proporciona el uso de aumentar con seguridad la dosificación de radiación ionizante terapéutica usada en el tratamiento del cáncer u otro trastorno proliferativo, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un conjugado de fórmula I^2 -L-Ab como se describe en la presente memoria, solo o en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. Este compuesto radioprotector induce un fenotipo radiorresistente temporal en el tejido normal del individuo.

45 Según otra subrealización de la misma, se proporciona un uso para tratar un sujeto que se ha sometido o está en riesgo de someterse a daño por radiación curable por exposición a radiación ionizante. Este método comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un conjugado de fórmula I^2 -L-Ab como se describe en la presente memoria antes o después de que el individuo se someta a daño por radiación curable por exposición a radiación ionizante.

50 Según otra realización de la invención, se proporciona un método de tratamiento en un individuo de un trastorno proliferativo, particularmente cáncer, que comprende:

(1) administrar al individuo una cantidad eficaz de al menos un conjugado de fórmula I-L-Ab o Ic-L-Ab como se describe en la presente memoria; y

(2) administrar una cantidad eficaz de radiación ionizante terapéutica.

5 Según otra realización de la invención, se proporciona al menos un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al menos un conjugado según la reivindicación 3, para uso en la reducción de número de células malignas en la médula ósea de un individuo, que comprende

(1) retirar una porción de la médula ósea del individuo,

(2) administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto radioprotector I² o un conjugado I²-L-Ab a la médula ósea retirada;

10 (3) irradiar la médula ósea retirada con una cantidad eficaz de radiación ionizante; y

(4) reemplazar la médula ósea retirada por médula ósea tratada.

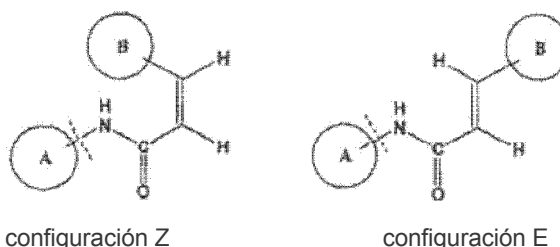
Según otra realización de la invención, se proporciona al menos un compuesto según la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al menos un conjugado según la reivindicación 3, para uso en la protección de un individuo de los efectos secundarios citotóxicos de la administración de un agente citotóxico, particularmente un inhibidor del ciclo celular en fase mitótica o un inhibidor de topoisomerasa, que comprende administrar al individuo, antes de la administración del agente citotóxico, una cantidad eficaz de al menos un compuesto citoprotector de fórmula I², en el que el inhibidor del ciclo celular en fase mitótica o inhibidor de topoisomerasa no es un compuesto de fórmula I².

15 Según una subrealización de la misma, se proporciona el uso anteriormente descrito en el que el agente citotóxico es un inhibidor de la fase celular mitótica, seleccionado particularmente de alcaloides de la vinca, taxanos, macrólidos de origen natural, colquicina y derivados de colquicina.

Más particularmente, el inhibidor de fase celular mitótica se selecciona de paclitaxel y vincristina. El paclitaxel es un fármaco antimitótico usado actualmente como tratamiento inicial para cáncer de ovario, mama y pulmón, con éxito moderado. La vincristina es un fármaco antimitótico bien establecido usado ampliamente para el tratamiento de

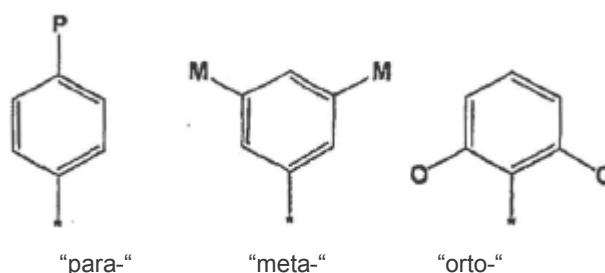
20 Según otra subrealización de la misma, se proporciona el uso anteriormente descrito en el que el agente citotóxico es una topoisomerasa, particularmente seleccionada del grupo consistente en camptotecina, etopósido y mitoxantrona.

Las propenamidas dadas a conocer en la presente memoria se caracterizan por la isomería resultante de la presencia de un doble enlace olefínico. Se hace referencia comúnmente a esta isomería como isomería cis-trans, pero la convención de nomenclatura más completa emplea las denominaciones E y Z. Los compuestos se nombran según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog, "IUPAC 1974 Recommendations, Section E: Stereochemistry" en "Nomenclature of Organic Chemistry"; John Wiley & Sons, Inc., Nueva York, NY, 4^a ed., 1992, p. 127-138. Usando este sistema de nomenclatura, los cuatro grupos alrededor de un doble enlace se priorizan según una serie de reglas. Entonces, el isómero con los dos grupos de mayor rango en el mismo lado del doble enlace se designa Z (por la palabra alemana "zusammen", que significa juntos). El otro isómero, en el que los dos grupos de mayor rango están en lados opuestos del doble enlace, se designa E (por la palabra alemana "entgegen", que significa "opuesto").



40 Los compuestos preferidos de la presente invención tienen una distribución espacial particular de los sustituyentes en los anillos aromáticos, que está relacionada con la relación de estructura-actividad demostrada por la clase de compuestos. A menudo, dicha distribución de la sustitución está designada por un sistema de numeración, aunque la numeración de los sistemas aromáticos a menudo no es consistente entre diferentes sistemas de anillo. En sistemas aromáticos de 6 miembros, las distribuciones especiales se especifican por la nomenclatura común "para" para sustitución 1,4, "meta" para sustitución 1,3 y "orto" para sustitución 1,2, como se muestra a continuación.

45



5 Puesto que los anillos aromáticos son esencialmente planos, estas denominaciones definen esencialmente posiciones geométricas en un anillo de 6 miembros que podrían comunicarse geoméricamente, concretamente, el sustituyente orto forma un ángulo plano de 60° con el sustituyente al que se refiere. Igualmente, un sustituyente meta define un ángulo plano de 120° y un sustituyente para define un ángulo de 180°.

El término “anticuerpo” se pretende que englobe no solo moléculas de inmunoglobulina de unión a antígeno intactas, sin también que incluya fragmentos de unión a antígeno de los mismos tales como fragmentos Fab, Fab' y F(ab')₂, o cualquier otro fragmento que retenga la capacidad de unión a antígeno de un anticuerpo intacto.

10 El término “anticuerpo humanizado” hace referencia a un anticuerpo que tiene sus regiones determinantes de la complementariedad (CDR) derivadas de una inmunoglobulina de una especie no humana, y el resto de la molécula de anticuerpo derivada de una inmunoglobulina humana.

El término “anticuerpo quimérico” significa un anticuerpo que comprende una región variable y una región constante derivadas de diferentes especies.

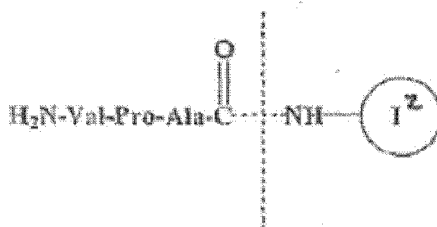
15 El término “anticuerpo quimérico humanizado” significa un anticuerpo quimérico en que al menos la región constante deriva de ser humano.

El término “anticuerpo policlonal mono específico” significa una preparación de anticuerpo que comprende múltiples especies de anticuerpo que tienen especificidad por un solo antígeno.

20 El término “resto peptídico monovalente” hace referencia a un radical peptídico como sustituyente de una molécula de fórmula I². Dicho radical tiene una estructura química que varía de la estructura del correspondiente péptido en que un componente estructural del péptido, concretamente un grupo amino α, un grupo amino de cadena lateral, un grupo carboxilo α o un grupo carboxilo de cadena lateral, formará una funcionalidad diferente cuando se una a la molécula de la va a ser un sustituyente. Por ejemplo, para un péptido como se muestra a continuación

H₂N-Val-Pro-Ala-COOH

25 que es un sustituyente en un compuesto de fórmula I², el péptido se acopla con el compuesto de fórmula I de tal modo que se acopla un resto carboxilo de dicho péptido con un resto amina libre en el compuesto de fórmula I². La eliminación de H₂O da como resultado la formación de un enlace amida. Como resultado práctico, se muestra el correspondiente sustituyente peptídico monovalente a la izquierda de la línea de puntos en la representación siguiente del péptido anteriormente mencionado unido a un compuesto de fórmula I²:



30 El resto peptídico monovalente puede enlazarse mediante un grupo amino α o de cadena lateral o un grupo carboxilo α o de cadena lateral. El punto de enlace en el resto peptídico dependerá de la funcionalidad en el extremo del grupo de ligamiento divalente M de una manera que es conocida por un especialista en la materia (véase la definición).

35 Específicamente, el resto peptídico puede estar acoplado con el ligamiento divalente M a través de un grupo amino α o amino de cadena lateral cuando el ligamiento M termina en: -C(=O)-, -C(=S)-, -S(=O)- o SO₂, concretamente cuando la variable e es 0.

40 Igualmente, el resto peptídico puede estar acoplado con el ligamiento divalente M a través de un grupo carboxilo α o un grupo carboxilo de cadena lateral cuando el ligamiento M termina en: -C(=O)NR⁵⁻, -SO₂NR⁵⁻, -NR⁵⁻, -S- u -O-, concretamente cuando la variable e (o g) es 0.

El término “cantidad eficaz”, cuando se usa para describir la terapia de un paciente que padece un trastorno proliferativo, hace referencia a la cantidad de un compuesto de fórmula I^2 que inhibe el crecimiento de células tumorales, o como alternativa que induce la apoptosis de células cancerosas, preferiblemente células tumorales, dando como resultado un efecto citotóxico terapéuticamente útil y selectivo sobre células proliferativas cuando se administra a un paciente que padece un cáncer u otro trastorno que manifieste una proliferación celular anormal.

Como se usa en la presente memoria, “radiación ionizante” es radiación de suficiente energía para que, cuando se absorbe por células y tejidos, induzca la formación de especies de oxígeno reactivo y daño de ADN. Este tipo de radiación incluye rayos X, rayos gamma y bombardeo de partículas (por ejemplo, rayos de neutrones, rayos de electrones, protones, mesones y otros) y se usa para ensayo y tratamiento médico, con fines científicos, ensayos industriales, fabricación y esterilización, armas y desarrollo de armas y muchos otros usos. La radiación se mide típicamente en unidades de dosis absorbida, tales como rad o gray (Gy), o en unidades de equivalencia de dosis tales como rem o sievert (Sv). La relación entre estas unidades se da a continuación:

Rad y Gray (Gy)	Rem y sievert (Sv)
1 rad= 0,01 Gy	1 rem= 0,01 Sv

El Sv es la dosificación en Gy multiplicada por un factor que incluye el daño de tejido realizado. Por ejemplo, la radiación ionizante penetrante (por ejemplo, radiación gamma y beta) tiene un factor de aproximadamente 1, así que 1 Sv = ~1 Gy. Los rayos alfa tienen un factor de 10, así que 1 Gy de radiación alfa= 20 Sv.

Se entiende por “cantidad eficaz de radiación ionizante” una cantidad de radiación ionizante eficaz para eliminar o reducir la proliferación de células anormalmente proliferantes en un sujeto. Como se usa con respecto al purgado de médula ósea, “cantidad eficaz de radiación ionizante” significa una cantidad de radiación ionizante eficaz para eliminar las células malignas, o reducir su proliferación, en una muestra de médula ósea retirada de un sujeto.

Se entiende por “exposición aguda a radiación ionizante” o “dosis aguda de radiación ionizante” una dosis de radiación ionizante absorbida por un sujeto en menos de 24 horas. La dosis aguda puede ser localizada, como en técnicas de radioterapia, o puede absorberse por el cuerpo entero del sujeto. Las dosis agudas son típicamente de más de 10.000 milirrem (0,1 Gy), pero pueden ser menores.

Se entiende por “exposición crónica a radiación ionizante” o “dosis crónica de radiación ionizante” una dosis de radiación ionizante absorbida por un sujeto durante un periodo mayor de 24 horas. La dosis puede ser intermitente o continua, y puede estar localizada o absorbida por el cuerpo entero del sujeto. Las dosis crónicas son típicamente de menos de 10.000 milirrem (0,1 Gy), pero pueden ser mayores.

Se entiende por “cantidad eficaz de compuesto radioprotector” una cantidad de compuesto eficaz para reducir o eliminar la toxicidad asociada a la radiación en células normales del sujeto, y también para conferir un efecto citotóxico directo a células anormalmente proliferativas en el sujeto. Como se usa con respecto al purgado de médula ósea, “cantidad eficaz del compuesto radioprotector N-aril(o N-heteroaril)propenamida” significa una cantidad de compuesto eficaz para reducir o eliminar la toxicidad asociada a la radiación en médula ósea retirada de un sujeto, y también para conferir un efecto citotóxico directo a células malignas en la médula ósea retirada del sujeto.

Se entiende por “en riesgo de someterse a exposición a radiación ionizante” que un sujeto puede exponerse voluntariamente (tal como por sesiones de radioterapia programadas) o involuntariamente a radiación ionizante en el futuro. La exposición involuntaria incluye exposición ambiental o laboral accidental o no planeada.

Se entiende por “cantidad eficaz” de inhibidor del ciclo celular en fase mitótica o inhibidor de topoisomerasa una cantidad de dicho inhibidor eficaz para eliminar las células cancerosas, o reducir su proliferación, en un animal hospedador.

Se entiende por “cantidad eficaz” de compuesto citoprotector una cantidad de compuesto eficaz para reducir la toxicidad del inhibidor del ciclo celular en fase mitótica o inhibidor de topoisomerasa de células normales del animal.

El término “ciclo celular” hace referencia a la descripción habitual del desarrollo celular en términos de un ciclo consistente en una serie de fases: interfase y fase M (mitótica), y la subdivisión de la interfase en los momentos en que se procede a la síntesis de ADN, conocido como fase S (por fase de síntesis) y los intervalos que separan la fase S de la mitosis. G1 es el intervalo después de la mitosis pero antes de iniciar la síntesis de ADN y G2 es el intervalo después de completar la síntesis de ADN antes de la mitosis y división celular. Por tanto, la interfase está compuesta por las fases sucesivas G1, S y G2, y comprende normalmente un 90% o más del tiempo del ciclo celular total. La fase M consiste en la división nuclear (mitosis) y división citoplasmática (citocinesis). Durante la parte temprana de la fase M, los cromosomas replicados se condensan desde su condición de interfase extendida. La cubierta nuclear se degrada y cada cromosoma experimenta movimientos que dan como resultado la separación de pares de cromátidas hermanas según se dividen los contenidos nucleares. Se forman entonces dos nuevas

cubiertas nucleares, y el citoplasma se divide generando dos células hija, cada una con un solo núcleo. Este proceso de citocinesis termina la fase M y marca el inicio de la interfase del siguiente ciclo celular. Las células hija resultantes de la terminación de la fase M empiezan la interfase de un nuevo ciclo.

5 Se entiende por “inhibidor del ciclo celular en fase mitótica” un agente químico cuyo mecanismo de acción incluye la inhibición del paso de la célula por cualquier parte de la fase mitótica (M) del ciclo celular. Dichos agentes incluyen, a modo de ejemplo y no de limitación, taxanos tales como paclitaxel y sus análogos; alcaloides de la vinca tales como vincristina y vinblastina; colquicina y sus derivados y macrólidos de origen natural tales como rizoxina, maitansina, ansamitocina P-3, fomopsina A, dolastatina 10 y halicrondina B.

10 Se entiende por “inhibidor de topoisomerasa” un agente químico cuyo mecanismo de acción incluye interferir con la función de una topoisomerasa.

15 Las topoisomerasas constituyen un grupo de enzimas que cataliza la conversión de ADN de una forma topológica a otra introduciendo roturas transitorias en una o ambas hebras de un ADN dúplex. Los isómeros topológicos son moléculas que difieren solo en su estado de superenrollamiento. La topoisomerasa de tipo I corta una hebra de ADN y relaja el ADN superenrollado negativamente, pero no actúa sobre ADN superenrollado positivamente. La topoisomerasa de tipo II corta ambas hebras de ADN y aumenta el grado de superenrollamiento negativo en el ADN.

Por tanto, los inhibidores de topoisomerasa se subdividen en inhibidores de topoisomerasa I e inhibidores de topoisomerasa II. Los inhibidores de topoisomerasa I incluyen, por ejemplo, adriamicina y etopósido. Los inhibidores de topoisomerasa II incluyen, por ejemplo, camptotecina, irinotecán y topotecán.

20 El término “individuo” o “sujeto” incluye seres humanos y animales no humanos. Con respecto a los métodos radioprotectores y citoprotectores dados a conocer, estos términos hacen referencia, a menos que el contexto dicte otra cosa, a un organismo que está programado para someterse, o está en riesgo de someterse, o se ha sometido a exposición a radiación ionizante o exposición a uno o más agentes quimioterapéuticos citotóxicos.

Descripción detallada de la invención

25 Según la presente invención, se cree que las arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas y sales de las mismas inhiben selectivamente la proliferación de células cancerosas y eliminan diversos tipos de células tumorales sin eliminar (o con una eliminación reducida) de células normales. Las células son eliminadas a concentraciones en que las células normales pueden tener temporalmente detenido el crecimiento pero no ser eliminadas.

30 Se cree que los compuestos de la invención inhiben la proliferación de células tumorales y, para algunos compuestos, inducen la muerte celular. La muerte celular es el resultado de la inducción de la apoptosis. Se cree que los compuestos son eficaces contra un amplio intervalo de tipos tumorales, incluyendo pero sin limitación lo siguientes: cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer de cerebro y leucemia.

35 Se cree también que los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos no cancerosos, incluyendo pero sin limitación los siguientes: hemangiomas del neonato, esclerosis múltiple progresiva secundaria, enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, formación de queloides, enfermedad ósea de Paget, enfermedad fibroquística de la mama, fibroide uterino, fibrosis de Peyronie, fibrosis de Dupuytren, reestenosis y cirrosis.

40 Se cree también que los compuestos de la invención protegen a células y tejidos normales de los efectos de la exposición aguda y crónica a radiación ionizante.

45 Los sujetos pueden exponerse a radiación ionizante cuando experimentan irradiación terapéutica para el tratamiento de los trastornos proliferativos anteriores. Se cree que los compuestos son eficaces para proteger a células normales durante la irradiación terapéutica de tejidos anormales. Se cree también que los compuestos son útiles para proteger a células normales durante el tratamiento con radiación por leucemia, especialmente en el purgado de células malignas de injertos autólogos de médula ósea con radiación ionizante.

50 Según la invención, la radiación ionizante terapéutica puede administrarse a un sujeto con cualquier programa y en cualquier dosis consistente con el ciclo de tratamiento prescrito, a condición de que el compuesto radioprotector de la invención se administre antes de la radiación. El ciclo de tratamiento difiere de sujeto en sujeto, y los especialistas en la materia pueden determinar fácilmente la dosis y el programa de radiación terapéutica adecuados en una situación clínica dada.

Además, se cree que los compuestos de la presente invención protegen a células y tejidos normales de los efectos de la exposición a agentes citotóxicos tales como, por ejemplo, inhibidores del ciclo celular en fase mitótica e inhibidores de topoisomerasa.

Los compuestos de la presente invención difieren de otros agentes citoprotectores conocidos en que no solo protegen a células normales, sino que son también operativamente citotóxicos en células tumorales. En células normales, los compuestos citoprotectores de la invención inducen un estado de reposo reversible que vuelve las células normales relativamente insensibles al efecto citotóxico de los inhibidores del ciclo celular en fase mitótica y los inhibidores de topoisomerasa.

Se cree que los fibroblastos humanos normales expuestos a compuestos de la invención *in vitro* exhiben índices de replicación transitoriamente reducidos. Cuando se exponen entonces las mismas células a un inhibidor del ciclo celular en fase mitótica tal como paclitaxel, se cree que las células se protegen de los efectos tóxicos del inhibidor. Es desconocido el mecanismo de acción citoprotector preciso de las arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas sobre tejidos normales. Sin embargo, basándose en modelos experimentales, y sin desear ligarse a teoría alguna, estos compuestos pueden afectar a varios elementos en células normales, induciendo un estado del ciclo celular quiescente reversible en que el tránsito hacia la mitosis y muchos de los cambios necesarios para dicho paso están regulados negativamente, inactivados o ausentes. Las células tumorales parecen ser insensibles a este efecto de los compuestos y, de hecho, continúan el ciclo con rutas de muerte celular programada fácilmente activadas. Según otros posibles mecanismos de protección, la liberación desde monocitos o macrófagos de citocinas proinflamatorias inducida por agentes anticancerosos, la activación de la inducción de la ruta de muerte JNK-1 y la cinasa P34Cdc2 pueden volverse inocuos mediante preexposición a los compuestos de la invención.

Es un compuesto la (E)-N-(4-metoxi-3-aminofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida y sales de la misma.

Esta propenamida puede derivatizarse de varios modos formando compuestos adicionales de la invención.

Dichos compuestos de la invención incluyen:

Ácido 2-[(5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil)amino]sulfonil]acético;

ácido 2-(N-{5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)acético;

(2E)-N-[3-(amidinoamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

ácido 2-[(5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil)amino]acético;

(2E)-N-[3-[(3,5-dinitrofenil)carbonilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[3-[(3,5-diaminofenil)carbonilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[3-(2-cloroacetilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazinil)acetilamino]fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[4-metoxi-3-(fenilcarbonilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[4-metoxi-3-[(4-nitrofenil)carbonilamino]fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[3-[(4-aminofenil)carbonilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[3-[(1Z)-1-aza-2-(4-nitrofenil)vinil]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[3-[(2R)-2,6-diaminohexanoilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[3-[(2R)-2-amino-3-hidroxiopropanoilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[3-[(2S)-2-amino-3-hidroxiopropanoilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[3-(aminocarbonilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[4-metoxi-3-(metilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[3-(acetilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[3-[(2,4-dinitrofenil)sulfonil]amino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[3-[(2,4-diaminofenil)sulfonil]amino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

(2E)-N-[3-[2-(dimetilamino)acetilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

ácido 2-[(5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil)amino]propanoico;

(2E)-N-(4-metoxi-3-[4-(4-metilpiperazinil)fenil]carbonilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;

- (2E)-N-[3-(2-hidroxiacetilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- (2E)-N-[4-metoxi-3-(2-piridilacetilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- (2E)-N-[3-(2-hidroxiopropanoilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- (2E)-N-[4-metoxi-3-[2-(trietilamonio)acetilamino]fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-prop-2-enamida;
- 5 (2E)-N-(4-metoxi-3-[2-[tris(2-hidroxi-etil)amonio]acetilamino]fenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- (2E)-N-[3-(2-hidroxi-2-metilpropanoilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- (2E)-N-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroacetilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- (2E)-N-(4-metoxi-3-[[trifluorometil]sulfonil]amino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- ácido 3-(N-{5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)propanoico;
- 10 cloruro de 3-(N-{5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)propanoilo;
- ácido 3-[(N-{5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)metil]oxicarbonil]propanoico;
- ácido 4-(N-{5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)butanoico;
- sal disódica de (2E)-N-[4-metoxi-3-[2-(fosfonoxi)acetilamino]fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- ácido 4-({5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}amino)butanoico;
- 15 ácido 3-({5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}amino)propanoico;
- (2E)-N-[4-metoxi-3-(metoxicarbonilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- (2E)-N-(4-metoxi-3-[[4-metoxifenil]sulfonil]amino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- 3-(N-{5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)propanoato de metilo;
- 2-(N-{5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)acetato de etilo;
- 20 (2E)-N-[4-metoxi-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- 2-(N-{5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)-2,2-difluoroacetato de metilo;
- ácido 3-(N-{5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)-2,2,3,3-tetrafluoropropanoico;
- (2E)-N-[3-(2-aminoacetilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- ácido 2-(N-{5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)-2,2-difluoroacético;
- 25 y sales de dichos compuestos.

El esquema de síntesis general puede usarse en dos estrategias de síntesis diferentes para producir compuestos derivatizados en el grupo amino aromático.

- Los compuestos de la invención pueden prepararse mediante uno de varios métodos. En los métodos de síntesis siguientes, las referencias a "Ar" y al término "arilo" se pretende que incluyan arilo sustituido y no sustituido, y también heteroarilo sustituido y no sustituido.
- 30

Según el procedimiento general 1, se preparan arilpropenamidas mediante una síntesis novedosa que se representa en el Esquema 1. Mediante esta ruta sintética, se ensambla la arilpropenamida I a través de la condensación de un ácido de malonamida aromática intermedio IVb con un aldehído aromático Vb.

- El ácido de malonamida aromática intermedio IVb se prepara mediante hidrólisis del correspondiente éster de malonamida aromática IIIb. Esta hidrólisis se efectúa típicamente a temperatura elevada usando al menos un equivalente de una base fuerte tal como, por ejemplo, hidróxido de sodio o hidróxido de litio. Esta última reacción se realiza en un disolvente acuoso y orgánico mixto, seleccionándose el disolvente orgánico de los disolventes miscibles con agua tales como, por ejemplo, metanol, etanol o THF. El éster de malonamida aromática intermedio III^b se prepara mediante acoplamiento de una amina aromática IIb con un haluro de alquilmalonilo. Varios de estos reactivos de haluro de alquilmalonilo están disponibles comercialmente incluyendo, por ejemplo, 3-cloro-3-oxopropionato de etilo (denominado comúnmente cloruro de etilmalonilo) [36239-09-5] y 3-cloro-3-oxopropionato de metilo (denominado comúnmente cloruro de metilmalonilo) [37517-81-0] (ambos disponibles en Aldrich Chemicals). Además, estos cloruros de malonilo pueden sintetizarse usando métodos conocidos.
- 35
- 40

Procedimiento general 1

Etapa A: Síntesis de un 2-(*N*-arilaminocarbonil)acetato de alquilo:

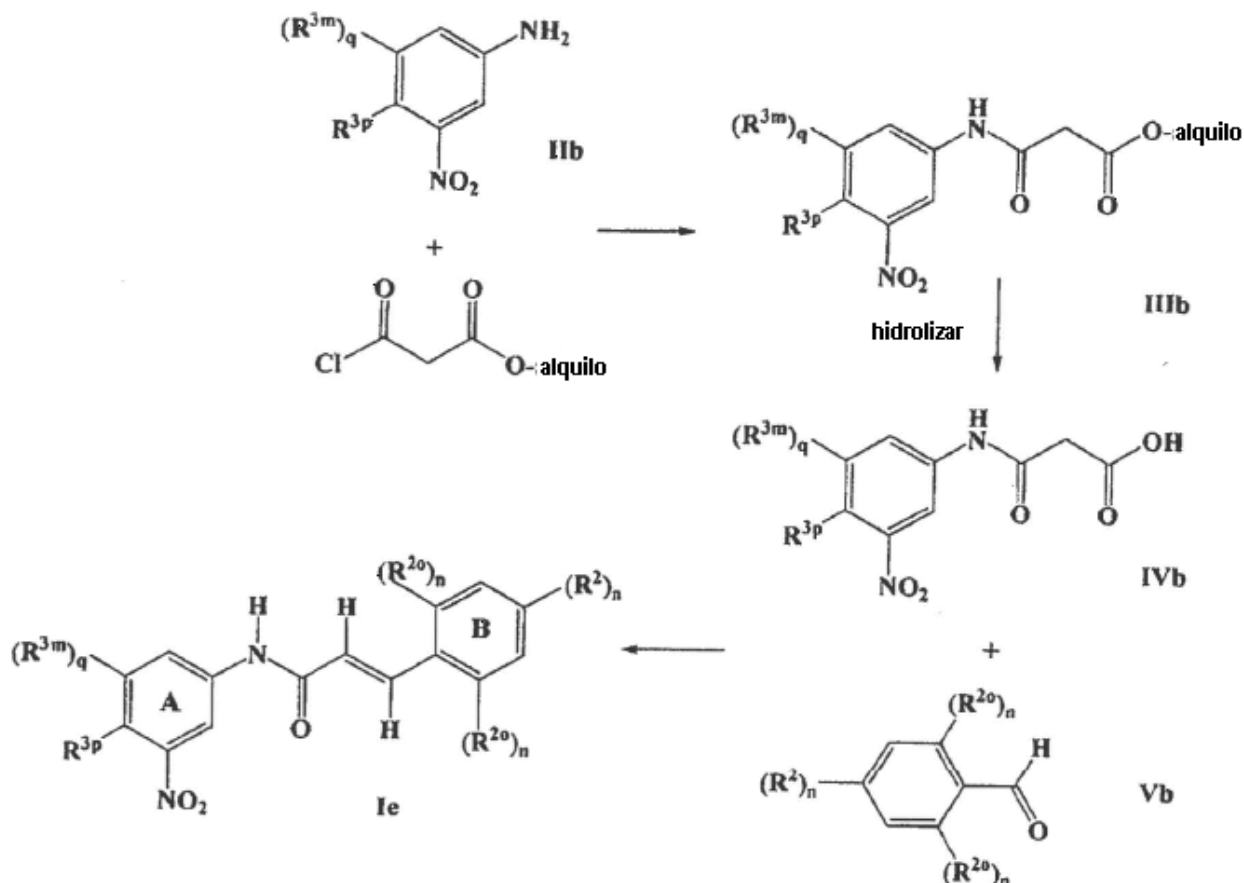
Según el esquema 1, se añade lentamente una disolución de un cloruro de alquilmalonilo (10 mmol) en diclorometano a una solución de una amina aromática IIb (10 mmol) y TEA (10 mmol) en diclorometano (DCM) (50 ml) a temperatura ambiente. Se agita esta reacción durante 1 hora. Se filtra la mezcla de reacción y se retira el disolvente a presión reducida, proporcionando un material oleoso. Se purifica el producto bruto mediante cromatografía en columna, proporcionando un 2-(*N*-arilaminocarbonil)acetato de alquilo IIIb.

Etapa B: Síntesis de ácido 3-arilamino-3-oxopropanoico

Se calienta a reflujo el 2-(*N*-arilaminocarbonil)acetato de alquilo IIIb durante 2,5 horas en una disolución de hidróxido de sodio (9,0 g) en agua (90 ml) y etanol (90 ml). Se enfría posteriormente la mezcla de reacción y se acidifica con HCl, precipitando el ácido producto bruto. Se retira el ácido 3-arilamino-3-oxopropanoico IVb bruto mediante filtración y se recristaliza con agua caliente.

Etapa C: Condensación de un ácido 3-arilamino-3-oxopropanoico (IVb) con un aldehído aromático (Vb)

Se calienta a reflujo durante 3 horas una disolución de ácido arilamino-3-oxopropanoico IVb (10 mmol), un aldehído aromático Vb (10 mmol) y bencilamina (0,4 ml) en ácido acético glacial (10 ml). Se enfría entonces la disolución. Se añade éter frío (50 ml). Se separa la fase orgánica y se lava con una disolución saturada de bicarbonato de sodio (30 ml), bisulfito de sodio (30 ml) y ácido clorhídrico diluido (30 ml). Se seca entonces la disolución de éter sobre sulfato de sodio anhidro y se evapora a presión reducida, proporcionando la correspondiente *N*-aril-3-aril-2-propenamida I (isómero E).



Esquema 1

Según un procedimiento general 2, que se representa en el Esquema 2, se utiliza una condensación según el método de Nodia *et al.*, (patente de EE.UU. 4.337.270), basado en la condensación de un haluro de acrililo aromático E o Z intermedio VIIb tal como, por ejemplo, un cloruro de cinamoilo con una amina aromática apropiada IIb tal como, por ejemplo, una anilina. Se realiza esta última reacción en un disolvente no prótico en presencia de una base. El mismo compuesto puede servir tanto como disolvente prótico como base. Dichos disolventes de función dual incluyen, por ejemplo, piridina, piridinas sustituidas, trimetilamina, TEA y DIPEA.

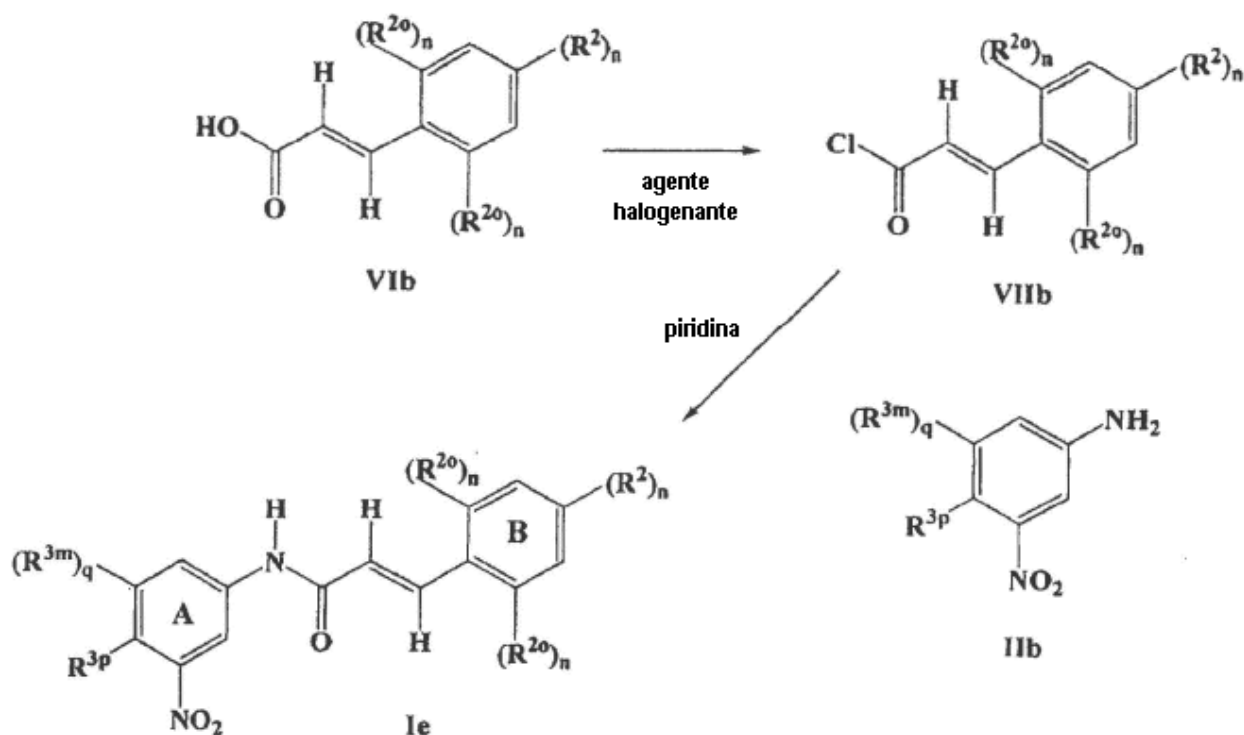
El haluro de acrililo aromático E o Z intermedio VIIb se prepara a partir del correspondiente ácido acrílico aromático VIb. Se hace reaccionar el ácido acrílico aromático con un agente halogenante tal como, por ejemplo, cloruro de tionilo o pentacloruro de fósforo, formando el cloruro de ácido carboxílico intermedio VIIb.

Procedimiento general 2

5 Condensación de cloruros de acrililo aromáticos (E) o (Z) con aminas aromáticas:

Según el esquema 2, se hace reaccionar una disolución de amina aromática IIb (10 mmol) en piridina (75 ml) con un haluro de acrililo aromático (E) o (Z) VIIb (10 mmol) durante 4 a 6 horas a 80°C. Se enfría la mezcla de reacción, se vierte en agua con hielo (1 l) y se añade ácido clorhídrico concentrado (100 ml). Se separa el producto precipitado por filtración y se cristaliza, proporcionando una *N*-aril-3-aril-2-propenamida I pura. Esta síntesis se representa en el Esquema 2 siguiente.

10



Esquema 2

Según el procedimiento general 3, se prepara la acrilamida aromática I acoplando el correspondiente ácido acrílico aromático VIb con una amina aromática IIb usando un reactivo de acoplamiento de amida tal como HATU, DIC o DCC.

15

Los ácidos acrílicos aromáticos de fórmula general VIb son sintéticamente accesibles. Los ácidos acrílicos aromáticos trans o E se preparan fácilmente mediante la reacción de Heck (patente de EE.UU. 3.988.358), en la que la catálisis con paladio permite la reacción de un éster acrilato de alquilo con un anillo aromático sustituido con yodo o bromo. Puede ser útil una reacción de acoplamiento similar en la preparación de propenamidas aromáticas cis o Z, en las que se prepara un acrilato de estannano aislable a partir de un éster de 2-bromoacrilato en conformación Z ("Organic Reactions", volumen 50, "The Stille Reaction", 1997). El reactivo de estannano debería retener la conformación Z y acoplar el resto acrilato con un anillo aromático sustituido con bromo, yodo o pseudohalógeno con retención de la estereoquímica Z.

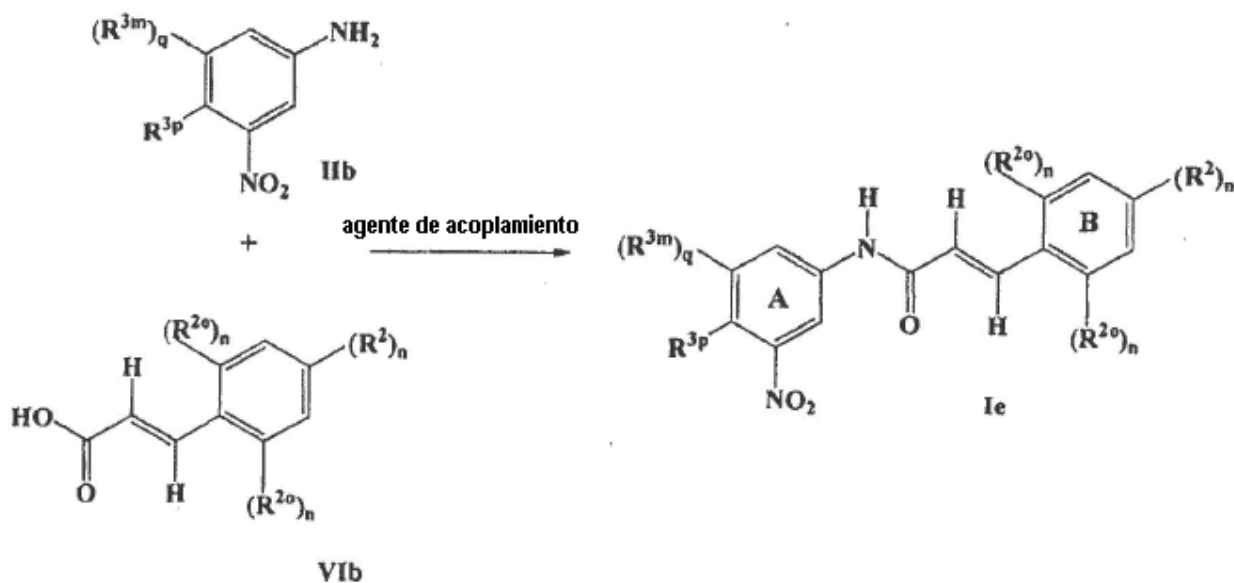
20

Procedimiento general 3

25 Condensación de ácidos acrílicos aromáticos (E) o (Z) con aminas aromáticas:

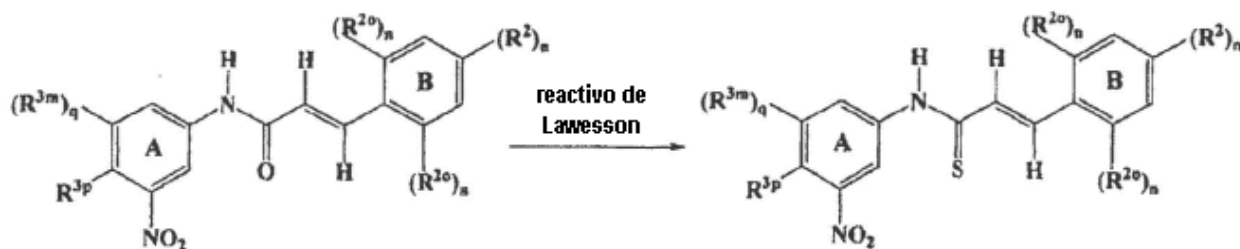
Según el esquema 3, se añaden una amina aromática IIb (10 mmol) y DIPEA (5 mmol) a una disolución de un ácido acrílico aromático VIb (10 mmol) en DCM (10 ml). Se agita esta mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas. Se monitoriza la progresión de la reacción por TLC. Después de terminada la reacción, se añade DCM (25 ml) a la mezcla de reacción, se separa la fase orgánica y se lava con bicarbonato de sodio saturado (15 ml), HCl diluido (15 ml) y agua (30 ml). Se seca entonces la fase orgánica (sulfato de magnesio) y se concentra a presión reducida, proporcionando *N*-aril-3-arilprop-2-enamida I bruta que se purifica posteriormente por recristalización.

30



Algunos grupos funcionales en los anillos aromáticos, en particular nitrógenos de amina aromática, son adicionalmente derivatizables. Los derivados de grupos amina aromática que pueden ser útiles en la presente invención incluyen, por ejemplo: acilación para formar derivados de carboxamida, carbamato y urea; sulfonilación para formar sulfonamidas, sulfonilureas y ésteres de sulfamoilo; formación de imina para formación de iminas y para alquilación o arilación (o heteroarilación) a través de aminación reductora; alquilación para formar derivados de monoalquilamino o dialquilamino, acoplamiento cruzado catalizado con paladio para formar derivados de *N*-arilo (o *N*-heteroarilo) por acoplamiento con haluros aromáticos o pseudohaluros aromáticos tales como triflatos aromáticos. Los derivados pueden incluir también conjugados con moléculas biológicas tales como anticuerpos, proporcionando macromoléculas que pueden dirigirse a un sitio de acción deseado, reduciendo o excluyendo así los efectos secundarios asociados a la interacción de un fármaco preparado a partir de un compuesto de la presente invención con tejidos y células que no proliferan anormalmente.

Los esquemas sintéticos mostrados anteriormente representan tres estrategias sintéticas para preparar arilpropenamidas de la invención. Además de las amidas preparadas en los esquemas 1-3 anteriores, los compuestos de la presente invención incluyen tioamidas de fórmula I en la que X es S. Las tioamidas de la presente invención pueden prepararse según procedimientos referidos en Fieser 13, 38; 15, 37 y 16, 37, haciendo reaccionar los compuestos de amida de fórmula Ie con 2,4-disulfuro de 2,4-bis-(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano (reactivo de Lawesson) según el esquema 4 siguiente.



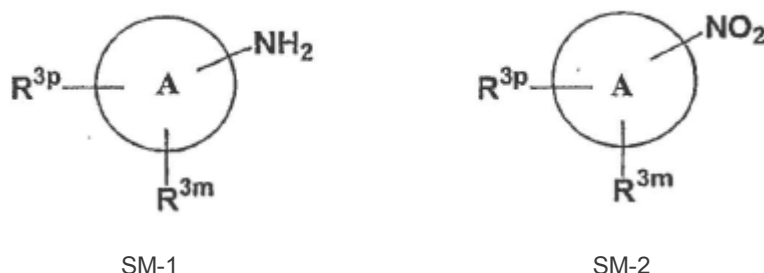
Los esquemas sintéticos 1-3 mostrados anteriormente reflejan una estrategia de síntesis convergente. Por tanto, los componentes de anillo A y anillo B pueden sintetizarse y elaborarse separadamente antes de acoplar para formar las arilpropenamidas diana. Los esquemas sintéticos convergentes mostrados anteriormente permiten la disposición de las etapas de ensamblado del esqueleto de arilpropenamida y de derivatización de los sustituyentes de amina aromática (u otras funcionalidades derivables) para ajustarse a la sensibilidad del grupo funcional y/o para permitir introducir una diversidad de elementos surgidos de la derivatización de aminas aromáticas, antes o después del ensamblado del esqueleto de arilpropenamida, mediante las reacciones de acoplamiento de los esquemas 1-3.

Para sintetizar un derivado de un sustituyente amina de anillo A en un compuesto de fórmula I², el componente amina aromática de partida IIb tendría dos sustituyentes aminas de reactividad aproximadamente igual. Por lo tanto,

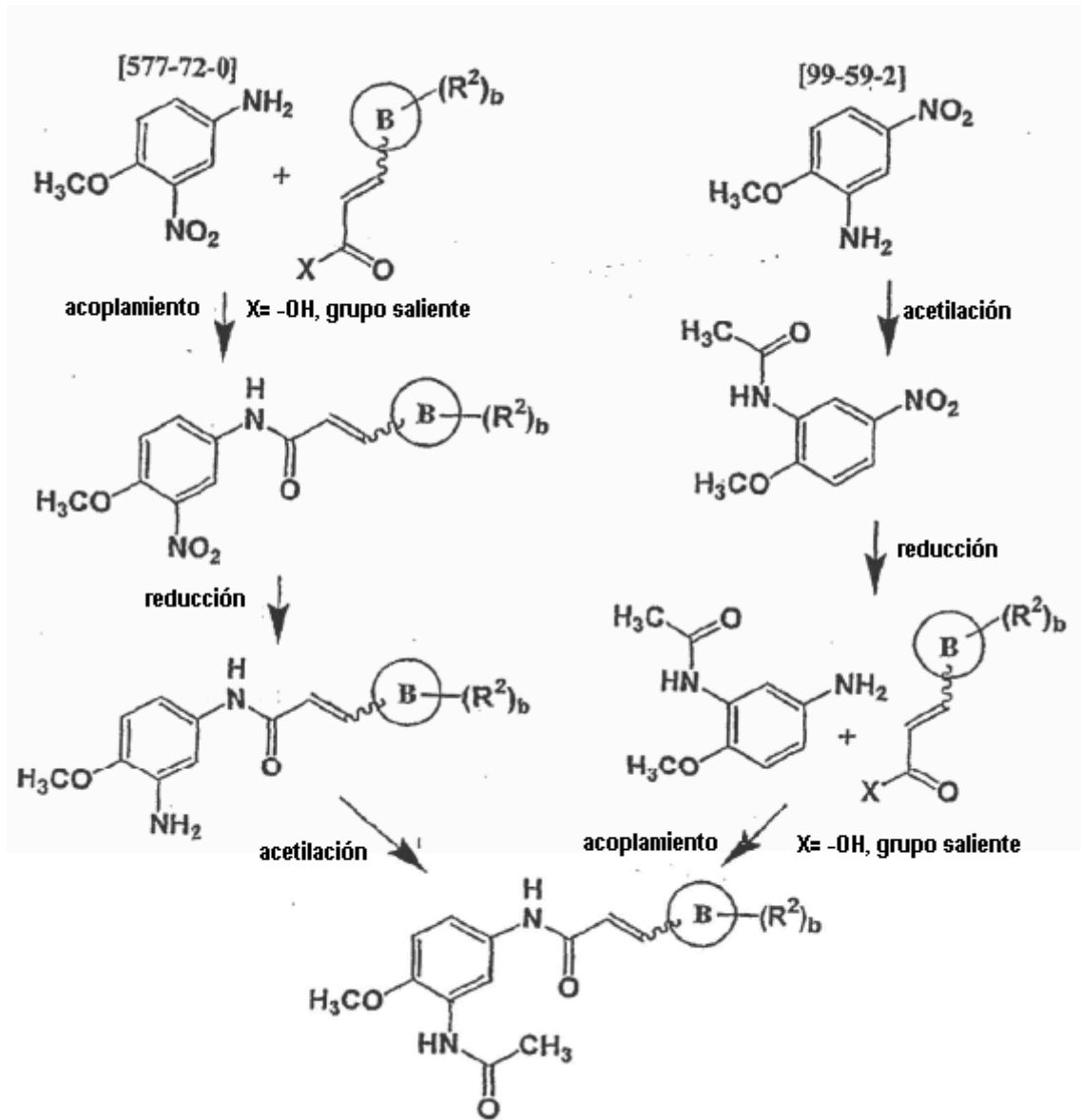
uno de los sustituyentes amina debe protegerse con un grupo protector o volverse de otro modo no reactivo para el acoplamiento de amida para preparar el esqueleto de propenamida, o para la derivatización del sustituyente amina. Es un enfoque para esta diferenciación de los dos grupos amino aromático reemplazar uno de los grupos amina por un nitro. El grupo nitro efectúa la misma función que un grupo protector en esta síntesis porque "enmascara" el grupo amino reactivo durante la primera reacción y, con reducción hasta amina, puede participar en la segunda reacción. Más específicamente, el grupo nitro no es reactivo para el acoplamiento de amida y no es generalmente reactivo para todas las derivatizaciones de amina deseadas para la síntesis de compuestos de la invención. Con igual importancia, el grupo nitro puede reducirse fácilmente generando una amina aromática cuando sea necesario. La reducción del grupo nitro aromático puede realizarse, por ejemplo, mediante hidrogenación catalítica. La hidrogenación catalítica proporciona la capacidad de reducir selectivamente el grupo nitro aromático sin reducir la olefina ni otras funcionalidades en el intermedio.

Se representa en el esquema 5 una sencilla ilustración de la flexibilidad del ensamblado y derivatización de un sustituyente amino aromático en el anillo A de un compuesto de fórmula I², en que se prepara un derivado de 3-acetamido-4-metoxilo mediante ambas estrategias. En el esquema 5, el primer sintón de anillo A de partida es 3-nitro-4-metoxianilina [577-72-0]. Este material de partida permite la formación de propenamida por acoplamiento (etapa 1a), la reducción del grupo nitro (etapa 2a) y la acetilación del grupo 3-amino (etapa 3a).

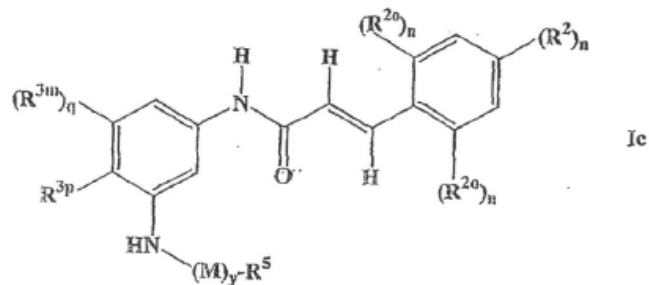
El segundo material de partida es 2-metoxi-5-nitroanilina [99-59-2]. Este material de partida permite la acetilación del grupo 3-amino (etapa 1b), la reducción del grupo 3-nitro a amino (etapa 2b) y el acoplamiento para formar propenamida (etapa 3b). Esta estrategia dual es útil para proporcionar una diversificación sencilla y eficaz del arilpropeno de anillo B manteniendo constante una anilina de anillo A elaborada, o preparar numerosos derivados de un sustituyente de amina A como etapa final, manteniendo constante el arilpropeno de anillo B. Las rutas de síntesis duales representadas en el esquema 5 muestran una reacción de acetilación con fines de ilustración. Cada una de las dos rutas sintéticas permitirá un amplio intervalo de derivatización de una sustitución amino del anillo A de los compuestos de fórmula I. Además, aunque se muestra específicamente el esquema para 2-metoxi-5-nitroanilina [99-59-2] y 3-nitro-4-metoxianilina [577-72-0], las derivatizaciones de amina aromática y rutas sintéticas pueden emplearse con los materiales de partida de fórmula SM-1 y SM-2 siguientes.



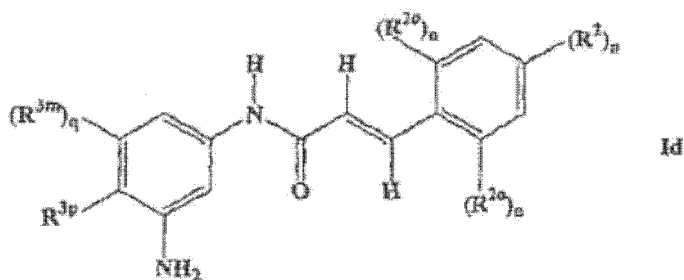
en las que en el intermedio SM-1, R^{3m} es -NO₂ y en SM-2, R^{3m} es -NH₂ (concretamente, R^{3m} es de fórmula (i), m es 0, R⁴ es -H y R⁵ es -R⁴= -H).



Por lo tanto, según una divulgación, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ic:



- 5 o una sal del mismo, que comprende:
hacer reaccionar un compuesto de amino aromático de fórmula Id



con un compuesto electrófilo de fórmula III:

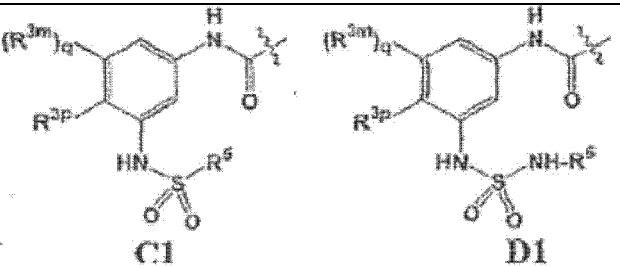
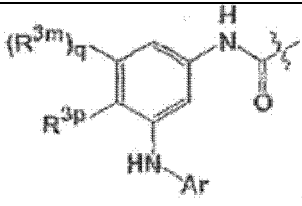
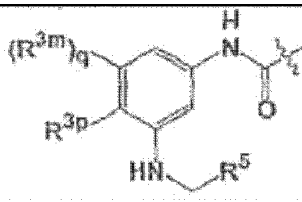
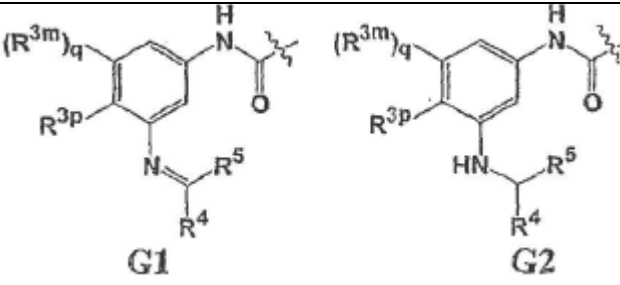
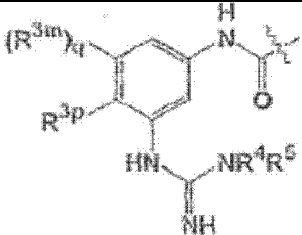


en la que L comprende un centro reactivo electrófilo seleccionado del grupo consistente en:

- 5 (a) un resto alquilo que tiene un grupo saliente;
- (b) un haluro de arilo o heteroarilo o pseudohaluro de arilo o heteroarilo;
- (c) un ácido carboxílico activado con un grupo saliente;
- (d) un ácido sulfónico activado con un grupo saliente;
- (e) un resto ácido carbámico activado con un grupo saliente;
- 10 (f) un resto cianato;
- (g) un resto aldehído o cetona, o un hidrato de los mismos o un cetal o acetal de los mismos;
- (h) un resto ácido carboxílico y un reactivo de acoplamiento de amida; o
- (i) el producto intermedio de un resto tiurea y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio; formando el compuesto de fórmula Ic.
- 15 Por tanto, la Tabla 4 muestra ejemplos de las derivatizaciones que pueden hacerse de un compuesto de la presente invención que tiene un sustituyente amino en el anillo A.

Tabla 4:

<p style="text-align: center;">[reactivo]</p> <p style="text-align: center;">columna 1 columna 2</p>	<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;">producto</div>
Reactivos	Productos
<p>Ácidos carboxílicos (A) o carbámicos (B) activados; incluyendo ácidos carboxílicos o aminoácidos en combinación con reactivos de acoplamiento de amida que forman compuestos de fórmula A1 y B1, respectivamente.</p>	<p style="text-align: center;">A1 B1</p>

Ácidos sulfónicos (C) o sulfámicos (D) activados que forman compuestos de fórmula C1 y D1, respectivamente.	 <p style="text-align: center;">C1 D1</p>
Haluro oseudohaluro de arilo o heteroarilo (E) con catalizador de Pd o Ni que forman compuestos de fórmula E1.	 <p style="text-align: center;">E1</p>
Resto alquilo con un grupo saliente (F) que forma la alquilamina F1.	 <p style="text-align: center;">F1</p>
Resto aldehído o cetona (G): A: formación de imina sustituida G1 B: aminación reductora para formar la amina sustituida G2.	 <p style="text-align: center;">G1 G2</p>
Producto reactivo de una tiourea sustituida y una sal de 1-metil-2-halopiridinio o 1-fenil-2-halopiridinio (H) que reacciona formando el derivado de guanidina H1.	 <p style="text-align: center;">H1</p>

5 Para las fórmulas de ejemplo de producto mostradas en la tabla 4 anterior, la porción del anillo B de la molécula, mostrada en la fórmula Id, permanece invariable en las condiciones de reacción. También los grupos funcionales designados como R², R^{2o}, R^{3m}, R^{3p}, n y q son como se definen en la fórmula Id anterior. La química representada en la Tabla 4 anterior se pretende que sea ejemplar y no exclusiva de derivatizaciones adicionales de aminas aromáticas de fórmula Id o de derivatizaciones de otras aminas aromáticas de fórmula I. Además, las derivatizaciones mostradas anteriormente pueden realizarse en intermedios de fórmula SM-1.

10 La reacción de compuestos de fórmula I o Id con ácidos carboxílicos inactivados de fórmula A para formar carboxamidas puede realizarse, por ejemplo, a temperatura ambiente usando un agente de acoplamiento tal como, por ejemplo, DIC. Los disolventes adecuados incluyen, por ejemplo, disolventes apróticos polares tales como dimetilformamida (DMF). La reacción incorpora también un secuestrante de ácido tal como, por ejemplo, una amina terciaria para consumir el ácido formado en la reacción. Esta reacción puede efectuarse también usando reactivos sobre soporte sólido, tales como por ejemplo una carbodiimida unida a una perla de poliestireno. El secuestrante amina terciaria puede ser igualmente un reactivo unido a perla de poliestireno.

15 El ácido carboxílico usado en la reacción anterior puede ser un aminoácido (un aminoácido natural, un aminoácido sintético o un fragmento peptídico). Los reactivos aminoácídicos de la reacción anterior se protegerán en el amino α, el amino de cadena lateral, el carboxilo de cadena lateral o cualquier otra funcionalidad que no sea estable en las

condiciones de reacción de acoplamiento. Los grupos protectores de amina adecuados incluyen bencilo, CBZ y FMOC.

5 La reacción de compuestos de fórmula I o Id con funcionalidades de ácido carboxílico o ácido carbámico activados de fórmula A para formar amidas de fórmula A1 y ureas de fórmula B1, respectivamente, puede realizarse, por ejemplo, a temperatura ambiente. La activación de ácidos carbámicos o carboxílicos es mediante reemplazo del grupo -OH de un carboxilo por un grupo saliente tal como un haluro. Esta preparación puede realizarse, por ejemplo, halogenando el ácido carboxílico o carbámico. Es un reactivo común para efectuar esta reacción el cloruro de tionilo para síntesis de cloruros de ácido o cloruros de carbamoilo. Pueden prepararse también bromuros y fluoruros usando reactivos tales como bromuro de tionilo o hexafluoroacetona, respectivamente. Otros grupos salientes incluyen anhídridos mixtos que pueden prepararse mediante químicas conocidas en la materia.

10 De forma similar, las sulfonamidas de fórmula C1 pueden prepararse haciendo reaccionar ácidos sulfónicos activados de fórmula C, particularmente cloruros de sulfonilo, con compuestos de fórmulas I, Id o SM-1. La reacción puede realizarse a temperatura ambiente usando un secuestrante de ácido como se describe anteriormente.

15 La reacción de compuestos de fórmulas I, Id o SM-1 con haluros de arilo o heteroarilo de fórmula E para preparar la correspondiente diarilamina de fórmula E1 puede realizarse usando un catalizador de metal de transición, particularmente un catalizador de paladio tal como, por ejemplo, tetraquitrifenilfosfinopaladio. El compuesto halogenado aromático es preferiblemente un bromuro aromático, sin embargo son también útiles yoduros y cloruros. La reacción puede realizarse en un disolvente seco incluyendo, por ejemplo, disolventes tales como tolueno, THF y DMF. La reacción se realiza en presencia de una base tal como, por ejemplo, carbonato de cesio o *tert*-butóxido de potasio.

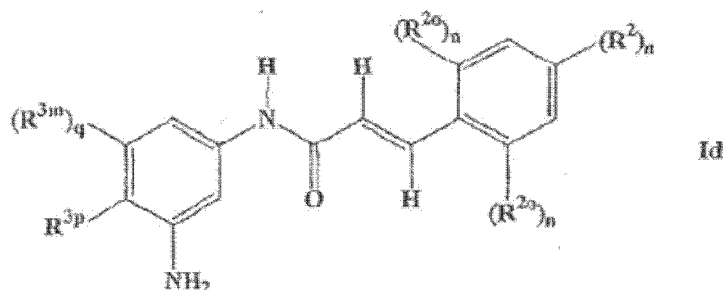
20 La reacción de compuestos de fórmulas I, Id o SM-1 con aldehídos o cetonas de fórmula G para formar la imina de fórmula G1 puede realizarse utilizando catálisis ácida y usando métodos que retiren el agua a medida que se forma en la reacción. Es un catalizador ácido adecuado el ácido toluenosulfónico. Las condiciones adecuadas para retirar el agua formada en la reacción incluyen tamices moleculares y retirada azeotrópica mediante la práctica de la reacción en un disolvente que forme un azeótropo de bajo punto de ebullición con agua. Dichos disolventes incluyen tolueno y cloroformo.

25 En una variación de la formación de imina, puede realizarse una aminación reductora como método alternativo de preparación de derivados de alquilo de fórmula G2 a partir de aminas aromáticas de fórmula I y Id. En este procedimiento, se añade un agente reductor a la mezcla de reacción con la amina aromática de fórmula I o Id y el aldehído o cetona. Las condiciones reductoras adecuadas favorecerán la reducción del producto imina selectivamente frente al aldehído o cetona de partida. Las condiciones adecuadas incluyen, por ejemplo, reducción con cianoborohidruro de sodio en condiciones ácidas.

30 La reacción de aminas aromáticas de fórmulas I, Id o SM-1 para formar derivados de guanidina de fórmula H1 puede realizarse mediante la reacción con un reactivo H, formado haciendo reaccionar una tiourea tal como *N,N*-bis-(*tert*-butoxicarbonil)tiourea, con una sal de 1-metil-2-halogenopiridinio o 1-fenil-2-halogenopiridinio, particularmente yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio.

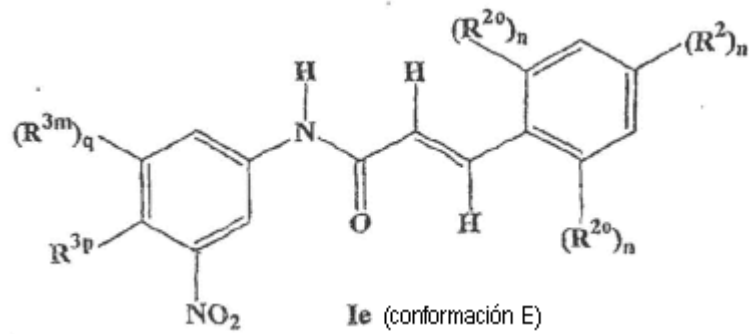
Preparación de Id como intermedio para la derivatización del grupo 3-amino

En una divulgación adicional de la misma, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula Id o una sal del mismo:



40 en la que R^2 , R^{2o} , R^{3m} , R^{3p} y n son como se definen para la fórmula I anterior; que comprende:

reducir químicamente un compuesto de fórmula Ie (conformación E):

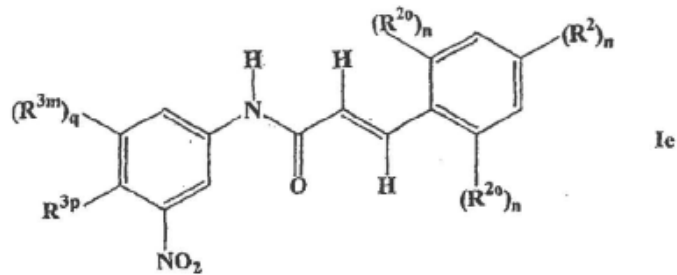


formando un compuesto de fórmula Id o una sal de dicho compuesto.

Preparación del intermedio 3-nitro mediante tres rutas diferentes

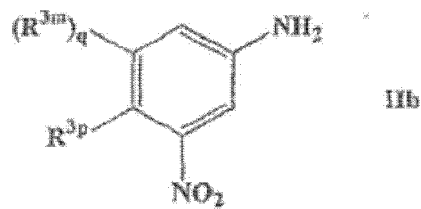
A. Preparación de Ie mediante acoplamiento de un aldehído aromático con una malonilánilida

- 5 En una divulgación adicional, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ie o una sal del mismo:

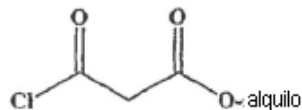


en la que R², R^{2o}, R^{3m}, R^{3p}, q y n son como se definen para la fórmula I anterior;
y en la que el doble enlace olefínico está en conformación E; que comprende:

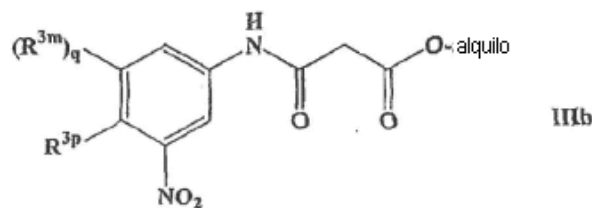
- 10 (1) acoplar un compuesto de fórmula IIb:



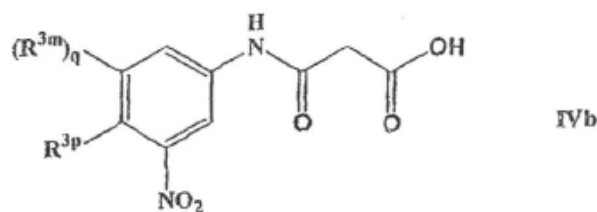
con un éster alquílico de un haluro de ácido malónico:



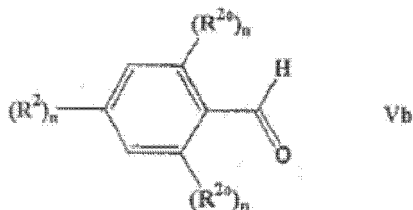
proporcionando un compuesto de éster carboxílico de fórmula IIIb:



- 15 (2) hidrolizar el compuesto de éster carboxílico de fórmula IIIb, formando un compuesto de ácido carboxílico de fórmula IVb; y



- (3) acoplar el compuesto de ácido carboxílico de fórmula IVb con un aldehído aromático de fórmula V:

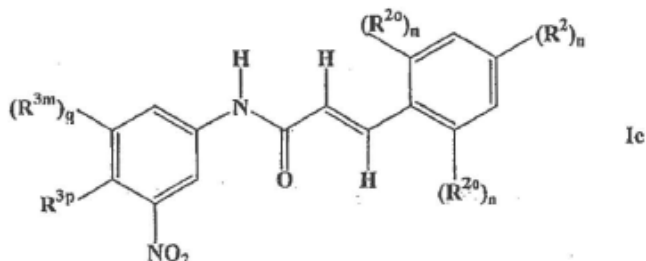


- 5 en un disolvente ácido o mezcla de disolventes, particularmente ácido acético glacial a temperatura elevada, formando un compuesto de fórmula Ie o una sal de dicho compuesto.

El éster alquílico de haluro de ácido malónico empleado como reactivo en la etapa 1 de la preparación anterior de un compuesto de fórmula Ic comprende preferiblemente un éster alquílico C₁-C₁₀, más preferiblemente un éster alquílico C₁-C₅, lo más preferiblemente un reactivo comercialmente disponible tal como, por ejemplo, el éster metílico o etílico de cloruro de ácido malónico.

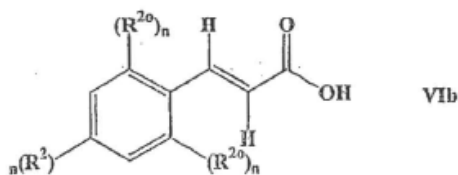
- 10 B. Preparación de Ie mediante acoplamiento de amina aromática con arilpropeno

En otra divulgación, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ie o una sal del mismo:

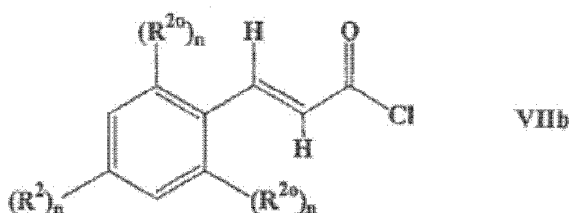


en la que R², R^{2o}, R^{3m}, R^{3p}, q y n son como se definen para la fórmula I anterior; que comprende:

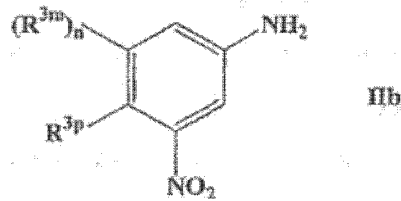
- 15 (1) halogenar un ácido carboxílico de fórmula VIb con un agente halogenante:



formando un haluro de ácido de fórmula VIIb:



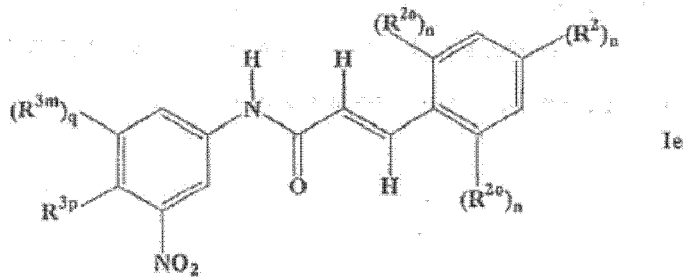
- (2) acoplar el haluro de ácido VIIb con un compuesto de amino aromático de fórmula IIb



formando un compuesto de amida de fórmula Ie o una sal de dicho compuesto.

C. Preparación de Ie mediante acoplamiento de una amina aromática con un ácido arilpropénico

En otra divulgación, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ie o una sal del mismo.

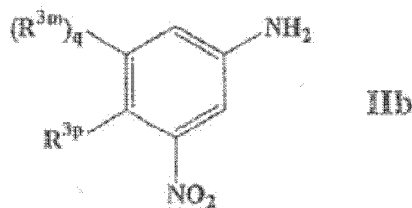


5

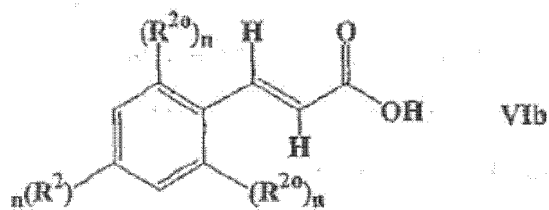
en la que R^2 , R^{2o} , R^{3m} , R^{3p} , q y n son como se definen para la fórmula I anterior;

que comprende:

hacer reaccionar un compuesto de amina aromática de fórmula IIb



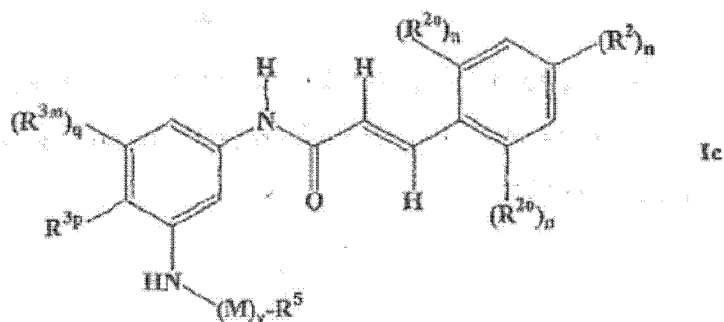
10 con un compuesto de ácido carboxílico de fórmula VIb:



y un agente de acoplamiento de amida, formando un compuesto de fórmula Ie o una sal de dicho compuesto.

Preparación de un compuesto de fórmula Ic mediante derivatización de una nitroanilina seguido de reducción del grupo nitro hasta un grupo amino y acoplamiento con un ácido arilpropénico

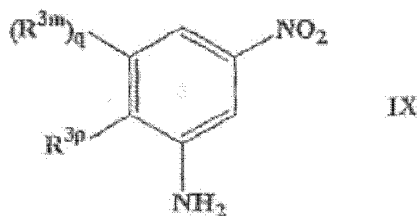
15 En otra divulgación, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ic o una sal del mismo:



en la que R^2 , R^{2o} , R^{3m} , R^{3p} , q , n , M y R^5 son como se definen para la fórmula I anterior;

que comprende

- (1) hacer reaccionar una amina aromática de fórmula IX



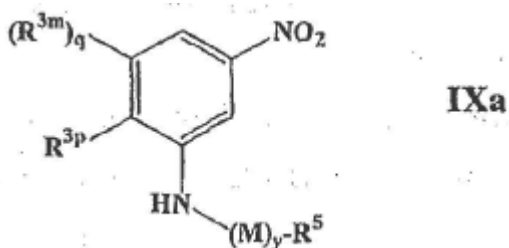
5

con un compuesto electrófilo de fórmula VIII:

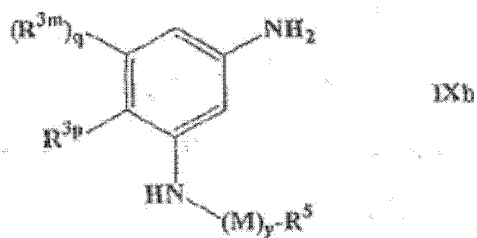


en la que L comprende un centro reactivo electrófilo seleccionado del grupo consistente en:

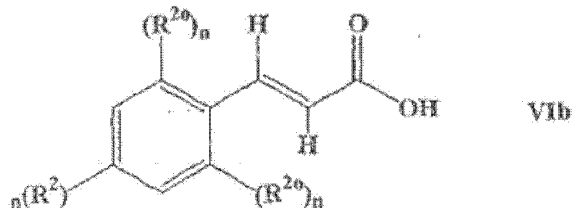
- (a) un resto alquilo que tiene un grupo saliente;
- 10 (b) un haluro de arilo o heteroarilo o pseudohaluro de arilo o heteroarilo;
- (c) un ácido carboxílico activado con un grupo saliente;
- (d) un ácido sulfónico activado con un grupo saliente;
- (e) un resto ácido carbámico activado con un grupo saliente;
- (f) un resto cianato;
- 15 (g) un resto aldehído o cetona, o un hidrato de los mismos o un cetal o acetal de los mismos;
- (h) un resto ácido carboxílico y un reactivo de acoplamiento de amida; o
- (i) el producto intermedio de un resto tiourea y yoduro de 2-cloro-1-metilpiridinio; formando un compuesto de fórmula IXa:



- 20 (2) proteger opcionalmente el resto $-NH-(M)_y-R^5$;
- (3) reducir químicamente dicho compuesto nitro de fórmula IXa, formando la amina aromática IXb:



(4) hacer reaccionar la amina aromática IXb con un compuesto ácido carboxílico de fórmula VIb:



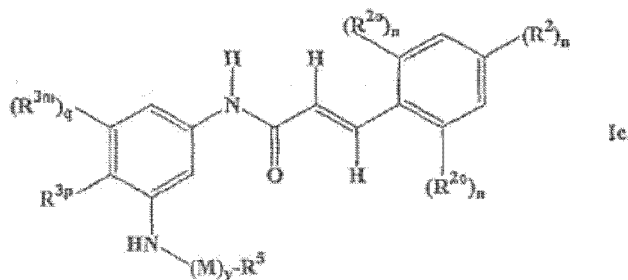
y un agente de acoplamiento de amida; y

5 (5) retirar opcionalmente dicho grupo protector, formando un compuesto de fórmula Ic o una sal de dicho compuesto.

10 El resto $-NH-(M)_y-R^5$ está opcionalmente protegido con un grupo protector adecuado unido al átomo de nitrógeno del resto $-NH-(M)_y-R^5$. Es un grupo protector adecuado aquel que evita que el nitrógeno del resto $-NH-(M)_y-R^5$ reaccione en las condiciones de reacción de las etapas posteriores 3 y 4. Los grupos protectores adecuados incluyen, por ejemplo, grupos bencilo y bencilo sustituido, CBZ, BOC y FMOC.

Preparación de un compuesto de fórmula Ic mediante acoplamiento de una 3-aminomalonilánilida (derivatizada en el 3-amino) con un aldehído aromático

En una divulgación adicional, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ic o una sal del mismo:

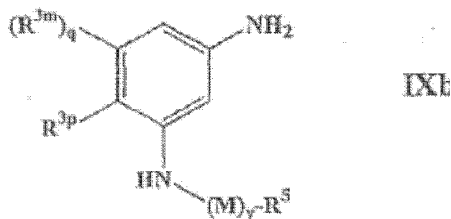


15

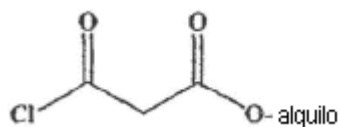
en la que R^2 , R^{2o} , R^{3m} , R^{3p} , q , n , M , y y R^5 se definen como para la fórmula I anterior; y

en la que el doble enlace olefínico está en conformación E; que comprende

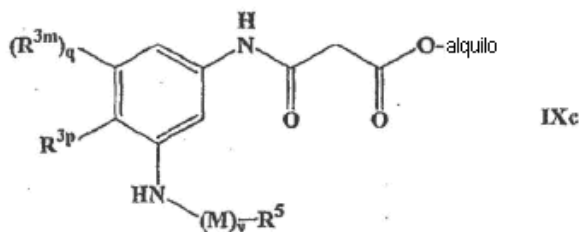
(1) acoplar un compuesto de fórmula IXb:



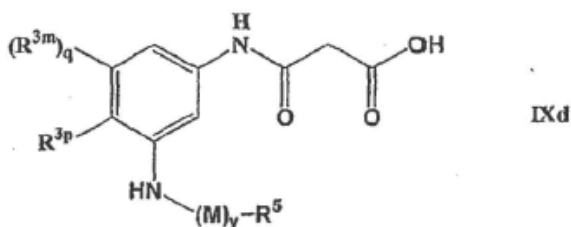
20 en la que el resto $-NH-(M)_y-R^5$ está opcionalmente protegido con un grupo protector; con un éster alquílico de un haluro de ácido malónico:



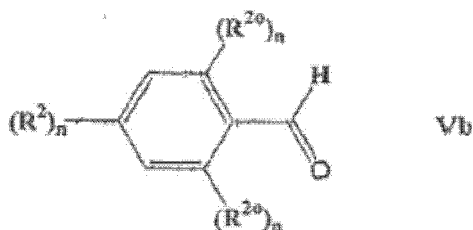
proporcionando un compuesto de éster carboxílico de fórmula IXc:



- 5 (2) hidrolizar el compuesto de éster de ácido carboxílico de fórmula IXc, formando un compuesto de ácido carboxílico de fórmula IXd;



- (3) acoplar el compuesto de ácido carboxílico de fórmula IVb con un aldehído aromático de fórmula Vb:



- 10 en un disolvente ácido o una mezcla de disolventes ácidos, particularmente ácido acético glacial a temperatura elevada; y

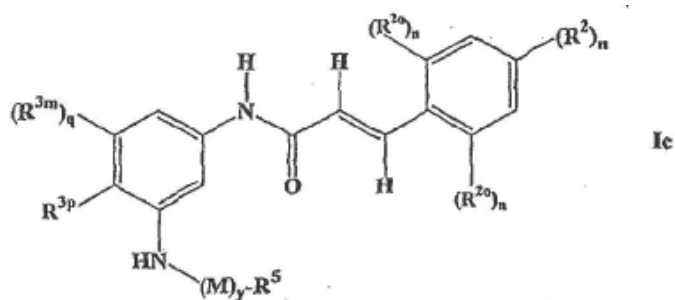
- (4) retirar opcionalmente dicho grupo protector, formando un compuesto de fórmula Ic o una sal de dicho compuesto.

- 15 El resto -NH-(M)_y-R⁵ está opcionalmente protegido como se describe en la preparación anterior de un compuesto de fórmula Ic mediante derivatización de una nitroanilina seguido de reducción del grupo nitro hasta un grupo amino y acoplamiento con un ácido arilpropénico.

El éster alquílico de un haluro de ácido malónico empleado como reactivo en la etapa 1 de la preparación anterior de un compuesto de fórmula Ic comprende preferiblemente un éster alquílico C₁-C₁₀, más preferiblemente un éster alquílico C₁-C₅, lo más preferiblemente un reactivo comercialmente disponible tal como, por ejemplo, el éster metílico o etílico de cloruro de ácido malónico.

- 20 Preparación de un compuesto de fórmula Ic mediante acoplamiento de una 3-aminoanilina (opcionalmente protegida) con un haluro de ácido arilpropénico

En otra divulgación, se proporciona un proceso para preparar un compuesto de fórmula Ic o una sal del mismo:



en la que R^2 , R^{2o} , R^{3m} , R^{3p} , q , n , M , y y R^5 son como se definen para la fórmula I anterior;

con 2,4-disulfuro de 2,4-bis(4-metoxifenil)-1,3-ditio-2,4-difosfetano, formando un compuesto de fórmula Is.

5 Los haluros que puede comprender un componente de grupo saliente de la funcionalidad electrófila R^5-L son preferiblemente cloro, bromo o yodo. Los grupos salientes adecuados incluyen también ésteres sulfonato tales como tosilato, nosilato, mesilato y triflato. El término "seudohaluro" hace referencia a un resto, tal como triflato o mesilato, que se comporta como un haluro en reacciones de aminación catalizadas con paladio o níquel.

10 Los restos ácido carboxílico que puede comprender la funcionalidad electrófila R^5-L incluyen, por ejemplo, residuos aminoácidos portadores de grupos protectores opcionales en cualquier funcionalidad amino α , funcionalidad amino de cadena secundaria, funcionalidad ácido carboxílico α , funcionalidad ácido carboxílico de cadena lateral o cualquier otra funcionalidad de cadena lateral que requiera un grupo protector. Dichos aminoácidos pueden ser aminoácidos de origen natural o aminoácidos sintéticos, incluyendo aminoácidos de cualquier configuración absoluta R o S.

15 Después de los procesos anteriormente citados de acoplamiento de compuestos: de fórmula IXb hasta compuestos de fórmulas VIb o VIIb, de fórmula IXd hasta compuestos de fórmula Vb o de compuestos de fórmula Id hasta compuestos de fórmula VIII, se retira opcionalmente cualquier grupo protector usado en la síntesis de un compuesto de fórmula I.

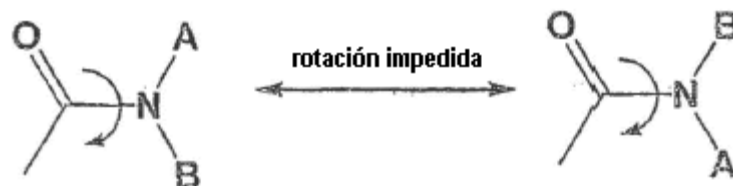
20 Los compuestos de la presente invención pueden tomar la forma de sales. El término "sales" abarca sales usadas comúnmente para formar sales de metales alcalinos y para formar sales de adición de ácidos libres o bases libres. El término "sal farmacéuticamente aceptable" hace referencia a sales que poseen perfiles de toxicidad dentro de un intervalo que tenga utilidad en aplicaciones farmacéuticas. Las sales farmacéuticamente inaceptables pueden poseer no obstante propiedades tales como alta cristalinidad que tengan utilidad en la práctica de la presente invención tal como, por ejemplo, utilidad en un proceso sintético. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables adecuadas pueden prepararse a partir de un ácido inorgánico o un ácido orgánico. Son ejemplos de dichos ácidos inorgánicos ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, nítrico, carbónico, sulfúrico y fosfórico. Los ácidos orgánicos apropiados pueden seleccionarse de las clases alifática, cicloalifática, aromática, aralifática, heterocíclica, carboxílica y sulfónica de ácidos orgánicos, cuyos ejemplos son ácido fórmico, acético, propiónico, succínico, glicólico, glucónico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, glucurónico, maleico, fumárico, pirúvico, aspártico, glutámico, benzoico, antranílico, mesílico, 4-hidroxi benzoico, fenilacético, mandélico, embónico (pamoico), metanosulfónico, etanosulfónico, bencenosulfónico, pantoténico, 2-hidroxi etanosulfónico, toluenosulfónico, sulfanílico, ciclohexilaminosulfónico, esteárico, algínico, β -hidroxibutírico, salicílico, galactárico y galacturónico. Los ejemplos de sales de adición de ácido farmacéuticamente inaceptables incluyen percloratos y tetrafluoroboratos.

35 Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptables adecuadas de compuestos de la invención incluyen, por ejemplo, sales metálicas compuestas por calcio, magnesio, potasio, sodio y cinc o sales orgánicas compuestas por *N,N*-dibenciletilendiamina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina (*N*-metilglucamina) y procaína. Los ejemplos de sales farmacéuticamente inaceptables incluyen sales de litio y sales de cianato. Todas estas sales pueden prepararse mediante medios convencionales a partir de la correspondiente arilpropenamida o heteroarilpropenamida haciendo reaccionar, por ejemplo, el ácido o base apropiado con el compuesto de fórmula I.

40 Se entenderá que, cuando los compuestos de la presente invención contienen uno o más centros quirales, los compuestos pueden existir, y pueden aislarse, como formas enantioméricas o diastereoisoméricas puras o como mezclas racémicas. La presente invención incluye por lo tanto cualquier posible enantiómero, diastereómero, racemato o mezclas de los mismos de los compuestos de la invención que sea biológicamente activo en el tratamiento del cáncer u otros estados patológicos proliferativos.

45 Se entiende que debido a las propiedades químicas (concretamente, el préstamo por resonancia de cierto carácter de doble enlace al enlace C-N) de la rotación limitada alrededor del ligamiento de enlace amida (como se ilustra a continuación), es posible observar especies rotaméricas separadas e incluso, en ciertas circunstancias, aislar dichas especies. Se entiende adicionalmente que ciertos elementos estructurales, incluyendo sustituyentes estéricamente voluminosos o sustituyentes en el nitrógeno de amida, pueden potenciar la estabilidad de un rotámero en la medida en que un compuesto pueda aislarse y existir indefinidamente en forma de un solo rotámero estable. Por lo tanto, la

presente invención incluye cualquier posible rotámero estable de fórmula I que sea biológicamente activo en el tratamiento del cáncer u otros estados patológicos proliferativos.



5 Los compuestos de la invención pueden administrarse a individuos (mamíferos, incluyendo animales y seres humanos) aquejados de cáncer.

Se cree también que los compuestos son útiles en el tratamiento de trastornos proliferativos no cancerosos, es decir, trastornos proliferativos que se caracterizan por indicadores benignos. Dichos trastornos pueden ser también conocidos como "citoproliferativos" o "hiperproliferativos" porque las células se crean por el cuerpo a una tasa atípicamente elevada. Dichos trastornos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: hemangiomas del neonato, esclerosis múltiple progresiva secundaria, enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, formación de queloides, enfermedad ósea de Paget, enfermedad fibroquística de la mama, fibrosis de Peyronie, fibrosis de Dupuytren, reestenosis y cirrosis.

10

Se cree adicionalmente que los compuestos de la invención son útiles en la protección de células normales ante los efectos citotóxicos y genéticos de la exposición a radiación en individuos que se han sometido, que se someterán en el futuro y que están en riesgo de someterse a radiación ionizante.

15

Además, se cree que los compuestos de la invención son útiles para proteger a individuos de los efectos secundarios citotóxicos de los agentes quimioterapéuticos, particularmente inhibidores del ciclo celular en fase mitótica e inhibidores de topoisomerasa, usados en el tratamiento del cáncer y otros trastornos proliferativos.

Para tratar trastornos proliferativos, para proporcionar citoprotección ante los efectos citotóxicos y genéticos de la radiación ionizante y para proporcionar citoprotección ante los efectos citotóxicos de agentes quimioterapéuticos, la dosis específica de compuesto según la invención para obtener beneficio terapéutico estará determinada, por supuesto, por las circunstancias particulares del paciente individual, incluyendo el tamaño, peso, edad y sexo del paciente. Serán también determinantes la naturaleza y etapa de la enfermedad (o daño celular) y la agresividad de la enfermedad (o dosis de radiación ionizante o agente quimioterapéutico) y la vía de administración. Por ejemplo, puede utilizarse una dosificación diaria de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 50 mg/kg/día. Se contemplan también dosis mayores o menores.

20

25

Para administración radioprotectora, los compuestos de la invención deberían administrarse con suficiente antelación a la radiación terapéutica, de tal modo que el compuesto pueda alcanzar las células normales a concentración suficiente para ejercer un efecto radioprotector sobre las células normales. La farmacocinética de los compuestos específicos puede determinarse por medios conocidos en la materia y los niveles en tejido de un compuesto en un individuo particular pueden determinarse mediante análisis convencionales.

30

El compuesto puede administrarse tanto como aproximadamente 24 horas, preferiblemente no más de aproximadamente 18 horas, antes de la administración de la radiación. En una realización, la terapia se administra al menos aproximadamente 6-12 horas antes de la administración de la radiación terapéutica. Lo más preferiblemente, el compuesto se administra una vez aproximadamente 18 horas y de nuevo aproximadamente 6 horas antes de la exposición a radiación. Pueden administrarse una o más arilpropanamidas o heteroarilpropanamidas simultáneamente, o pueden administrarse diferentes arilpropanamidas o heteroarilpropanamidas en diferentes momentos durante el tratamiento.

35

Cuando la radiación terapéutica se administra en serie, es preferible intercalar la administración de uno o más compuestos radioprotectores en el programa de tratamientos de radiación. Como anteriormente, pueden administrarse diferentes compuestos radioprotectores de la invención simultáneamente o en momentos diferentes durante el tratamiento. Preferiblemente, un periodo de aproximadamente 24 horas separa la administración del compuesto radioprotector y la radiación terapéutica. Más preferiblemente, la administración del compuesto radioprotector y la radiación terapéutica están separadas por aproximadamente 6 a 18 horas. Esta estrategia proporcionará una reducción significativa de los efectos secundarios inducidos por la radiación sin afectar a la actividad anticancerosa de la radiación terapéutica.

40

45

Por ejemplo, puede procurarse diariamente radiación terapéutica a una dosis de 0,1 Gy durante 5 días consecutivos, con un descanso de dos días, durante un periodo total de 6-8 semanas. Pueden administrarse una o más arilpropanamidas o heteroarilpropanamidas al sujeto 18 horas antes de cada ciclo de radiación. Debería observarse, sin embargo, que están contemplados según la presente invención programas de tratamiento más agresivos, concretamente el suministro de una mayor dosificación, debido a la protección de las células normales

50

proporcionada por los compuestos radioprotectores. Por tanto, el efecto radioprotector del compuesto aumenta el índice terapéutico de la radiación terapéutica y puede permitir al médico aumentar con seguridad la dosificación de radiación terapéutica por encima de los niveles recomendados actualmente sin riesgo de un daño aumentado en las células y tejidos normales circundantes.

- 5 Los compuestos radioprotectores de la invención son adicionalmente útiles en la protección de células de médula ósea normales ante tratamientos radiológicos diseñados para destruir células hematológicas neoplásicas o células tumorales que hayan metastatizado a la médula ósea. Dichas células incluyen, por ejemplo, células de leucemia mieloide. La aparición de estas células en la médula ósea y en otros lugares del cuerpo está asociada a diversas afecciones patológicas, tales como los subtipos francés-estadounidense-británico (FAB) de leucemias mielogenosas agudas (LMA), leucemia mieloide crónica (LMC) y leucemia linfocítica aguda (LLA).

10 La LMC, en particular, se caracteriza por una proliferación anormal de granulocitos inmaduros (por ejemplo, neutrófilos, eosinófilos y basófilos) en la sangre, médula ósea, bazo, hígado y otros tejidos y la acumulación de precursores granulocíticos en estos tejidos. El sujeto que presente dichos síntomas tendrá típicamente más de 200.000 leucocitos por μl de sangre, y el recuento puede superar los 400.000. Prácticamente todos los pacientes de LMC desarrollarán "crisis hemoblástica", la etapa terminal de la enfermedad durante la cual los hemoblastos inmaduros proliferan rápidamente, conduciendo a la muerte.

15 Otros sujetos padecen tumores metastásicos y requieren tratamiento con irradiación de cuerpo entero (ICE). Debido a que la ICE elimina también las células hematopoyéticas del sujeto, se retira una porción de la médula ósea del sujeto antes de la irradiación para un posterior reimplante. Sin embargo, las células tumorales metastásicas están igualmente presentes en la médula ósea, y el reimplante a menudo da como resultado una recaída del cáncer al cabo de poco tiempo.

20 Los sujetos que presentan enfermedades neoplásicas de la médula ósea o tumores metastásicos pueden tratarse retirando una porción de la médula ósea (también llamado "recogida"), purgando la médula ósea recogida de citoblastos malignos y reimplantando la médula ósea purgada. Preferiblemente, se trata el sujeto con radiación o alguna otra terapia anticancerosa antes de reimplantar la médula ósea purgada autóloga.

25 Por tanto, la invención proporciona el uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para reducir el número de células malignas en la médula ósea, que comprende las etapas de retirar una porción de la médula ósea del sujeto, administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto radioprotector según la presente invención e irradiar la médula ósea tratada con una dosis suficiente de radiación ionizante de tal modo que se eliminen las células malignas de la médula ósea. Como se usa en la presente memoria, "célula maligna" significa cualquier célula de proliferación incontrolada, tal como una célula tumoral o célula neoplásica. Los compuestos radioprotectores protegen a las células hematopoyéticas normales presentes en la médula ósea de los efectos dañinos de la radiación ionizante. Los compuestos exhiben también un efecto eliminador directo sobre las células malignas. El número de células malignas en la médula ósea se reduce significativamente antes del reimplante, minimizando por tanto la aparición de una recaída.

30 Preferiblemente, cada arilpropenamida o heteroarilpropenamida se administra a una concentración de aproximadamente 0,25 a aproximadamente 100 μM , más preferiblemente de aproximadamente 1,0 a aproximadamente 50 μM , en particular de aproximadamente 2,0 a aproximadamente 25 μM . Son concentraciones particularmente preferidas, 0,5, 1,0 y 2,5 μM y 5, 10 y 20 μM . Puede usarse también concentraciones mayores o menores.

35 Los compuestos radioprotectores pueden añadirse directamente a la médula ósea recogida, pero se disuelven preferiblemente en un disolvente orgánico tal como dimetilsulfóxido (DMSO). Puede usarse también formulaciones farmacéuticas de arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas tales como se describen con más detalle a continuación.

40 Preferiblemente, el compuesto radioprotector se añade a la médula ósea recogida aproximadamente 20 horas antes de la exposición a radiación, preferiblemente no más de aproximadamente 24 horas antes de la exposición a radiación. En una realización, el compuesto radioprotector se administra a la médula ósea recogida al menos aproximadamente 6 horas antes de la exposición a radiación. Pueden administrarse uno o más compuestos simultáneamente, o pueden administrarse compuestos diferentes en momentos diferentes. Se contemplan también otros regímenes de dosificación.

45 Si el sujeto se va a tratar con radiación ionizante antes del reimplante de la médula ósea purgada, el sujeto puede tratarse con uno o más compuestos radioprotectores antes de recibir la dosis de radiación ionizante, como se describe anteriormente.

50 Un sujeto puede exponerse también a radiación ionizante por fuentes laborales o ambientales, como se discute en la sección de antecedentes. Con fines de la invención, la fuente de la radiación no es tan importante como el tipo (concretamente, agudo o crónico) y nivel de dosis absorbida por el sujeto. Se entiende que la siguiente discusión engloba exposiciones a radiación ionizante tanto de fuentes laborales como ambientales.

Los sujetos que padecen los efectos de una exposición aguda o crónica a radiación ionizante que no son inmediatamente mortales se dice que tienen un daño por radiación curable. Dicho daño por radiación curable puede reducirse o eliminarse mediante los compuestos y métodos de la presente invención.

5 Una dosis aguda de radiación ionizante que puede causar daño por radiación curable incluye una dosis localizada o de cuerpo entero de, por ejemplo, entre aproximadamente 10.000 milirrem (0,1 Gy) y aproximadamente 1.000.000 milirrem (10 Gy) en 24 horas o menos, preferiblemente entre aproximadamente 25.000 milirrem (0,25 Gy) y aproximadamente 200.000 (2 Gy) en 24 horas o menos, y más preferiblemente entre aproximadamente 100.000 milirrem (1 Gy) y aproximadamente 150.000 milirrem (1,5 Gy) en 24 horas o menos.

10 Una dosis crónica de radiación ionizante que puede causar daño por radiación curable incluye una dosis de cuerpo entero de aproximadamente 100 milirrem (0,001 Gy) a aproximadamente 10.000 milirrem (0,1 Gy), preferiblemente una dosis entre aproximadamente 1000 milirrem (0,01 Gy) y aproximadamente 5000 milirrem (0,05 Gy) durante un periodo mayor de 24 horas, o una dosis localizada de 15.000 milirrem (0,15 Gy) a 50.000 milirrem (0,5 Gy) durante un periodo mayor de 24 horas.

15 La invención proporciona por lo tanto el uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para tratar individuos que se hayan sometido a daño por radiación curable por exposición aguda o crónica a radiación ionizante, que comprende reducir o eliminar los efectos citotóxicos de la exposición a radiación sobre células y tejidos normales mediante la administración de una cantidad eficaz de al menos un compuesto radioprotector. El compuesto se administra preferiblemente en el menor tiempo posible después de la exposición a radiación, por ejemplo entre 0 y 6 horas después de la exposición.

20 El daño por radiación curable puede tomar la forma de efectos citotóxicos y genotóxicos (concretamente, genéticos adversos) en el sujeto. En otra realización, se proporciona por lo tanto un uso de un compuesto de la invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para reducir o eliminar los efectos citotóxicos y genotóxicos de la exposición a radiación sobre células y tejidos normales, que comprende administrar una cantidad eficaz de al menos un compuesto radioprotector antes de la exposición a radiación aguda o crónica. El compuesto puede administrarse, por ejemplo, aproximadamente 24 horas antes de la exposición a radiación, preferiblemente no más de
25 aproximadamente 18 horas antes de la exposición a radiación. En una realización, el compuesto se administra al menos aproximadamente 6 horas antes de la exposición a radiación. Lo más preferiblemente, el compuesto se administra aproximadamente 18 y de nuevo aproximadamente 6 horas antes de la exposición a radiación. Pueden administrarse uno o más compuestos radioprotectores simultáneamente, o pueden administrarse diferentes
30 compuestos radioprotectores en diferentes momentos.

35 Cuando se prevén múltiples exposiciones agudas, los compuestos radioprotectores de la invención pueden administrarse múltiples veces. Por ejemplo, si personal de bomberos o emergencias debe entrar múltiples veces en zonas contaminadas, pueden administrarse los compuestos radioprotectores de la invención antes de cada exposición. Preferiblemente, un periodo de aproximadamente 24 horas separa la administración del compuesto y la exposición a radiación. Más preferiblemente, la administración de compuestos radioprotectores y la exposición a radiación están separadas por aproximadamente 6 a 18 horas. Se contempla también que puede administrarse a un trabajador de una planta de energía nuclear una cantidad eficaz de un compuesto radioprotector de la invención antes de empezar cada turno, para reducir o eliminar los efectos de la exposición a radiación ionizante.

40 Si un sujeto prevé una exposición crónica a radiación ionizante, el compuesto radioprotector puede administrarse periódicamente a lo largo de la duración de la exposición anticipada. Por ejemplo, puede procurarse a un trabajador de planta de energía nuclear o un soldado que opere en una zona avanzada contaminada con lluvia radiactiva el compuesto radioprotector cada 24 horas, preferiblemente cada 6-18 horas, para mitigar los efectos del daño por radiación. Igualmente, el compuesto radioprotector puede administrarse periódicamente a civiles que vivan en zonas contaminadas por lluvia radiactiva hasta que la zona se descontamine o los civiles sean evacuados a un entorno
45 más seguro.

50 Para proporcionar citoprotección ante los efectos citotóxicos de los agentes quimioterapéuticos, el programa de administración del fármaco citotóxico, concretamente inhibidor del ciclo celular en fase mitótica o inhibidor de topoisomerasa, puede ser cualquier programa con la condición de que la arilpropenamida o heteroarilpropenamida se administre antes que el fármaco citotóxico. El compuesto citotóxico debería administrarse con suficiente antelación al fármaco citotóxico de tal modo que el primero pueda alcanzar las células normales del paciente en concentración suficiente para ejercer un efecto citoprotector sobre las células normales. De nuevo, la farmacocinética del fármaco individual y los niveles sanguíneos de un fármaco específico en un paciente específico son factores que pueden determinarse mediante métodos conocidos en la materia.

55 En una realización, se administra el compuesto citoprotector al menos aproximadamente 4 horas antes de la administración del fármaco citotóxico. El compuesto puede administrarse tanto como aproximadamente 48 horas, preferiblemente no más de aproximadamente 36 horas, antes de la administración del fármaco citotóxico. Lo más preferiblemente, el compuesto se administra aproximadamente 24 horas antes que el fármaco citotóxico. El compuesto puede administrarse más o menos 24 horas antes que el efecto citotóxico, pero el efecto protector de los compuestos es mayor cuando se administra aproximadamente 24 horas antes que el fármaco citotóxico. Pueden

administrarse uno o más fármacos citotóxicos. De forma similar, pueden combinarse una o más de las arilpropenamidas o heteroarilpropenamidas.

5 Cuando el fármaco o fármacos citotóxicos se administran en serie, puede probarse práctico intercalar compuestos citoprotectores de la invención en el programa con el aviso de que un periodo de 4-48 horas, preferiblemente un periodo de 12-36 horas, lo más preferiblemente un periodo de 24 horas, separe la administración de los dos tipos de fármaco. Esta estrategia proporcionará una erradicación completa de los efectos secundarios del fármaco citotóxico sin afectar a la actividad anticancerosa.

10 Por ejemplo, el inhibidor mitótico puede procurarse diariamente, o cada cuatro días, o cada 21 días. La arilpropenamida o heteroarilpropenamida puede procurarse 24 horas antes de cada ciclo de administración de inhibidor, tanto como agente citoprotector como agente antitumoral.

15 Los compuestos de la invención pueden administrarse para efecto terapéutico por cualquier vía, por ejemplo entérica (por ejemplo, oral, rectal, intranasal, etc.) y por administración parenteral. La administración parenteral incluye, por ejemplo, administración intravenosa, intramuscular, intraarterial, intraperitoneal, intravaginal, intravesical (por ejemplo, en la vejiga), intradérmica, tópica, subcutánea o sublingual. Se contempla también dentro del alcance de la invención la instilación del fármaco en el cuerpo del paciente en una formulación controlada, ocurriendo la liberación sistémica o local del fármaco en un momento posterior. Para uso anticanceroso, el fármaco puede localizarse en un depósito para la liberación controlada a la circulación o al sitio local de crecimiento tumoral.

20 Los compuestos de la invención pueden administrarse en forma de una composición farmacéutica, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable. El ingrediente activo en dichas formulaciones puede comprender de 0,1 a 99,99% en peso. Se entiende por "portador farmacéuticamente aceptable" cualquier portador, diluyente o excipiente que sea compatible con los demás ingredientes de la formulación y no nocivo para el receptor.

25 El agente activo se administra preferiblemente con un portador farmacéuticamente aceptable seleccionado basándose en la vía de administración seleccionada y la práctica farmacéutica estándar. El agente activo puede formularse en formas de dosificación según la práctica estándar en el campo de las preparaciones farmacéuticas. Véase Alphonso Gennaro, ed., "Remington's Pharmaceutical Sciences", 18ª Ed., (1990) Mack Publishing Co., Easton, PA. Las formas de dosificación adecuadas pueden comprender, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, disoluciones, disoluciones parenterales, trociscos, supositorios o suspensiones.

30 Para administración parenteral, el agente activo puede mezclarse con un portador o diluyente adecuado tal como agua, un aceite (particularmente un aceite vegetal), etanol, disolución salina, dextrosa acuosa (glucosa) y disoluciones de azúcar relacionadas, glicerol o un glicol tal como propilenglicol o polietilenglicol. Las disoluciones para administración parenteral contienen preferiblemente una sal hidrosoluble del agente activo. Pueden añadirse también agentes estabilizantes, agentes antioxidantes y conservantes. Los agentes antioxidantes adecuados incluyen sulfito, ácido ascórbico, ácido cítrico y sus sales y EDTA de sodio. Los conservantes adecuados incluyen cloruro de benzalconio, metilparabeno o propilparabeno y clorobutanol. La composición para administración parenteral puede tomar la forma de una disolución, dispersión, suspensión o emulsión acuosa o no acuosa.

35 Para administración oral, el agente activo puede combinarse con uno o más ingredientes sólidos inactivos para la preparación de comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos u otras formas de dosificación oral adecuadas. Por ejemplo, el agente activo puede combinarse con al menos un excipiente tal como cargas, aglutinantes, humectantes, agentes disgregantes, retardantes de disolución, acelerantes de absorción, agentes humidificantes, agentes absorbentes o lubricantes. Según la realización de un comprimido, el agente activo puede combinarse con carboximetilcelulosa de calcio, estearato de magnesio, manitol y almidón y conformarse entonces en comprimidos mediante procedimientos de formación de comprimidos convencionales.

La práctica de la invención se ilustra mediante los siguientes ejemplos no limitantes. Se enumeran compuestos representativos en la Tabla 5.

45 Ejemplo comparativo 1: (E)-N-(4-Metoxifenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida.

Se hizo reacción una disolución de ácido 4-metoxifenilamino-3-oxopropanoico y 2,4,6-trimetoxibenzaldehído según el procedimiento general 1. Se obtuvo así el compuesto del título, de punto de fusión 198-200°C, con 78% de rendimiento.

50 RMN (DMSO-d₆), δ 3,78 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,88 (s, 3H), 6,13 (s, 2H), 6,85 (d, 1H vinílico), 6,88-7,56 (m, aromático), 8,12 (d, 1H vinílico, J= 16,0 Hz).

Ejemplo comparativo 2: (E)-N-(4-Metoxifenil)-3-(2,6-dimetoxifenil)-2-propenamida.

Se hizo reacción una disolución de ácido 4-metoxifenilamino-3-oxopropanoico y 2,6-dimetoxibenzaldehído según el procedimiento general 1. Se obtuvo así el compuesto del título, de punto de fusión 203-204°C, con 63% de rendimiento.

RMN (DMSO-d₆), δ 3,80 (s, 3H), 3,90 (s, 6H), 7,0 (d, 1H vinílico, J= 15,5 Hz), 6,57-7,57 (m, aromático), 8,17 (d, 1H vinílico, J= 15,5 Hz).

Ejemplo comparativo 3: (E)-N-(4-Metoxi-3-nitrofenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propenamida.

- 5 Se hizo reaccionar una disolución de 4-metoxi-3-nitroanilina y ácido 3,4,5-trimetoxicinámico según el procedimiento general 3. Se obtuvo así el compuesto del título, de punto de fusión 186-189°C, con 35% de rendimiento.

RMN (DMSO-d₆), δ 3,84 (s, 3H), 3,90 (s, 9H), 7,2 (d, 1H vinílico, J= 16,0 Hz), 7,37-8,20 (m, aromático).

Ejemplo comparativo 4: (E)-N-(4-Metoxi-3-nitrofenil)-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propenamida

- 10 Se calentó a 50°C una disolución de N-(4-metoxi-3-nitrofenil)-3-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-propenamida (Ejemplo 3) (1,3 mmol) en acetona/agua (10:5). Después de 30 minutos, se añadió lentamente hidrosulfito de sodio (Na₂S₂O₄) (26,3 mmol). Se calentó la mezcla resultante a reflujo durante 1 hora y se enfrió entonces a temperatura ambiente. Se añadió agua a la mezcla de reacción enfriada. Se aisló el producto mediante extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso al 10% y se secó entonces sobre Na₂SO₄ anhidro. Se retiró el disolvente a presión reducida. Se recristalizó el producto bruto así obtenido con 2-propanol, proporcionando el compuesto del título, de punto de fusión 202-204°C, con 32% de rendimiento.

- 15 RMN (DMSO-d₆) δ 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 6,45 (d, 1H vinílico, J= 15,5 Hz), 6,70-7,45 (m, aromático), 7,60 (d, 1H vinílico, J= 15,5 Hz).

Ejemplo 5: (E)-N-(4-Metoxi-3-nitrofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida.

- 20 Se hizo reaccionar una disolución de ácido 4-metoxi-3-nitrofenilamino-3-oxopropanoico y 2,4,6-trimetoxibenzaldehído según el procedimiento general 1. Se obtuvo así el compuesto del título, de punto de fusión 138-140°C, con 58% de rendimiento.

RMN (DMSO-d₆), δ 3,84 (s, 3H), 3,86 (s, 6H), 3,92 (s, 3H), 6,18 (s, 2H), 7,12 (d, 1H vinílico), 6,94-8,17 (m, aromático).

Ejemplo 6: (E)-N-(4-Metoxi-3-aminofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida.

- 25 Se calentó a 50°C una disolución de N-(4-metoxi-3-nitrofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida (ejemplo 5) (1,3 mmol) en acetona/agua (10:5). Después de 30 min, se añadió lentamente hidrosulfito de sodio (Na₂S₂O₄) (26,3 mmol). Se calentó la mezcla resultante a reflujo (50°C) durante una hora. Se enfrió entonces la mezcla a temperatura ambiente y se añadió agua. Se aisló el producto mediante extracción con acetato de etilo. Se lavó la fase orgánica con NaHCO₃ acuoso al 10% y se secó entonces sobre Na₂SO₄ anhidro. Se retiró el disolvente a presión reducida. Se recristalizó el producto bruto así obtenido con 2-propanol, proporcionando el compuesto del título, de punto de fusión 92-94°C, con 48% de rendimiento.

- 30 RMN (DMSO-d₆) δ 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 6H), 6,13 (s, 2H), 6,45 (d, 1H vinílico, J= 15,5 Hz), 6,70-7,45 (m, aromático), 7,60 (d, 1H vinílico, J= 15,5 Hz).

Ejemplo comparativo 7: (E)-N-(4-Metoxi-3-nitrofenil)-3-(2,3,4,5,6-pentafluorofenil)-2-propenamida.

- 35 Se hizo reaccionar una disolución de ácido 4-metoxi-3-nitrofenilamino-3-oxopropanoico y 2,3,4,5,6-pentafluorobenzaldehído según el procedimiento general 1. Se obtuvo así el compuesto del título, de punto de fusión 265-266°C con 48% de rendimiento.

RMN (DMSO-d₆), δ 3,80 (s, 3H), 7,25 (d, 1H vinílico), 7,60 (d, 1H vinílico), 7,20-7,73 (m, aromático).

Ejemplo comparativo 8: (E)-N-(4-Metoxi-3-nitrofenil)-3-(3-fluoro-4-nitrofenil)-2-propenamida.

- 40 Se hizo reaccionar una disolución de ácido 4-metoxi-3-nitrofenilamino-3-oxopropanoico y 3-fluoro-4-nitrobenzaldehído según el procedimiento general 1. Se obtuvo así el compuesto del título, de punto de fusión 264-265°C, con 57% de rendimiento.

RMN (DMSO-d₆), δ 3,78 (s, 3H), 3,80 (s, 6H), 7,10 (d, 1H vinílico), 7,62 (d, 1H vinílico), 7,20-7,85 (m, aromático).

Ejemplo comparativo 9: (E)-N-(4-Metoxi-3-aminofenil)-3-(3-fluoro-4-aminofenil)-2-propenamida.

- 45 Se hizo reaccionar una disolución de N-(4-metoxi-3-nitrofenil)-3-(3-fluoro-4-nitrofenil)-2-propenamida (Ejemplo 8) (1,3 mmol) en acetona-agua (10:5) según el procedimiento descrito en el ejemplo 6. Se obtuvo así el compuesto del título, de punto de fusión 170-172°C, con 47% de rendimiento.

RMN (DMSO-d₆) δ 3,84 (s, 3H), 5,10 (s, 2H), 5,35 (s, 2H), 6,90 (d, 1H vinílico), 7,60 (d, 1H vinílico), 6,70-7,45 (m, aromático).

Ejemplo 10: (E)-N-(4-Metoxi-3-trifluoroacetamidofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida.

Se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente una disolución de anhídrido trifluoroacético (20 mmol) y (E)-N-(4-metoxi-3-aminofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida (10 mmol) (Ejemplo 6) en DCM seco (25 ml). Se concentró entonces la mezcla de reacción a vacío y se purificó el producto bruto obtenido lavando con dietiléter, proporcionando el producto deseado con 43% de rendimiento.

Ejemplo comparativo 11: (E)-N-(3-Hidroxi-4-metoxifenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida.

Se hizo reaccionar una disolución de ácido 3-hidroxi-4-metoxifenilamino-3-oxopropanoico y 2,4,6-trimetoxibenzaldehído según el procedimiento general 1. Se obtuvo así el compuesto del título, de punto de fusión 188-189°C, con 52% de rendimiento.

RMN (DMSO-d₆) δ 3,82 (s, 3H), 3,84 (s, 6H), 3,94 (s, 3H), 6,12 (s 2H), 7,18 (d, 1H vinílico), 7,64 (d, 1H vinílico), 7,10-7,87 (m, aromático).

Ejemplo comparativo 12: (E)-N-(4-Bromofenil)-3-(3-metoxi-4-fluorofenil)-2-propenamida.

Se hizo reaccionar una disolución de ácido 4-bromofenilamino-3-oxopropanoico y 3-metoxi-4-fluorobenzaldehído según el procedimiento general 1. Se obtuvo así el compuesto del título, de punto de fusión 163-165°C, con 52% de rendimiento.

RMN (DMSO-d₆) δ 3,80 (s, 3H), 7,0 (d, 1H vinílico), 7,68 (d, 1H vinílico), 7,25-7,88 (m, aromático).

Ejemplo comparativo 13: (E)-N-(4-Bromofenil)-3-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-propenamida.

Se hizo reaccionar una disolución de ácido 4-bromofenilamino-3-oxopropanoico y 3-ciano-4-fluorobenzaldehído según el procedimiento general 1. Se obtuvo así el compuesto del título, de punto de guión 205-210°C, con 57% de rendimiento.

RMN (DMSO-d₆) δ 7,15 (d, 1H vinílico), 7,72 (d, 1H vinílico), 7,25-8,10 (m, aromático).

Ejemplo comparativo 14: (E)-N-(4-Bromofenil)-3-(3-carboxi-4-fluorofenil)-2-propenamida.

Se disolvió (E)-N-(4-bromofenil)-3-(3-ciano-4-fluorofenil)-2-propenamida (Ejemplo 13) (1 g) en ácido acético (10 ml). Se añadió entonces lentamente ácido sulfúrico acuoso (al 50%, 10 ml) a la disolución de ácido acético. Se calentó a reflujo la disolución resultante durante 3 horas, se enfrió entonces y se vertió en agua fría. Se recogió el precipitado sólido resultante por filtración y se purificó por cromatografía en columna sobre gel de sílice, proporcionando 32% del producto deseado.

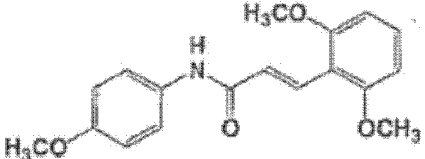
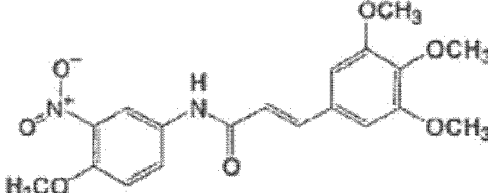
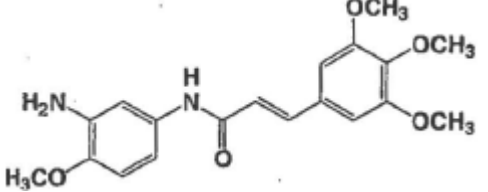
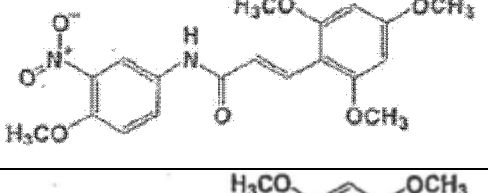
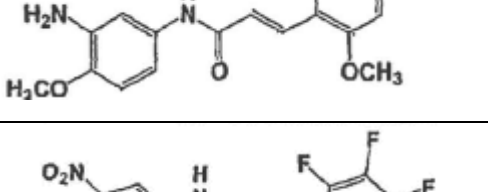
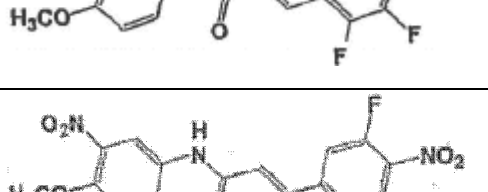
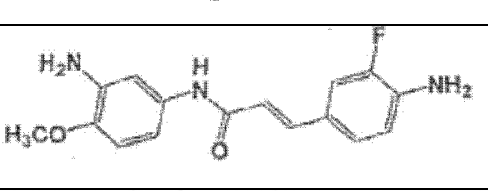
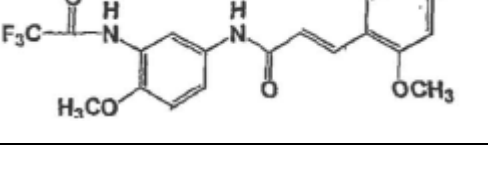

Ejemplo 15: Efecto de arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas sobre estirpes celulares tumorales

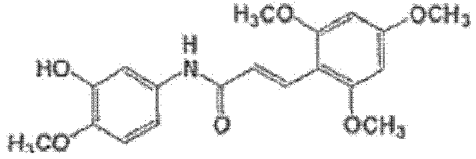
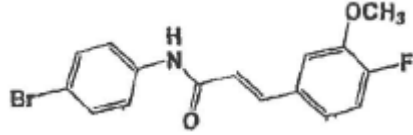
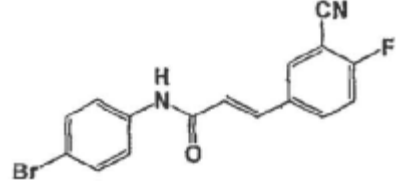
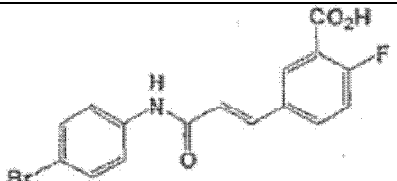
Se determinó el efecto de las acrilamidas aromáticas sobre fibroblastos normales y sobre células tumorales mediante el ensayo descrito por Latham *et al.*, *Oncogene* 12: 827-837 (1996). Se sembraron fibroblastos humanos pulmonares diploides normales (HFL-1) o células tumorales (BT20 (cáncer de mama), DLD1 (cáncer colorrectal), DU145 (cáncer de próstata) y K562 (carcinoma de leucemia mielogenosa crónica)) en placas de 6 pocillos a una densidad celular de 1,0 x 10⁵ células por pocillo de 35 mm². Se trataron las células sembradas 24 horas después con un compuesto de la invención disuelto en DMSO a múltiples concentraciones en el intervalo de 100 nM a 10 μM. Se determinó el número total de células viables 96 horas después tripsinizado los pocillos y contando el número de células viables, como se determina mediante exclusión con azul de tripano, usando un hematocitómetro. Se trataron las células HFL normales con los mismos compuestos en las mismas condiciones de concentración y tiempo. Las células normales exhibían inhibición del crecimiento, pero no una muerte celular apreciable.

Se enumeran en la Tabla 5 ejemplos representativos de actividades de compuestos de la invención en las estirpes celulares: BT20 (cáncer de mama), DLD1 (cáncer colorrectal), DU145 (cáncer de próstata) y K562 (carcinoma de leucemia mielogenosa crónica).

Tabla 5:

Nº de ejemplo	Estructura	BT20	DU145	K562	DLD1
1*		+++	+++	+++	+++

N° de ejemplo	Estructura	BT20	DU145	K562	DLD1
2*		+	+	+	+
3*		NT	NT	NT	NT
4*		+	+	+	+
5		NT	NT	NT	NT
6		+++	+++	+++	+++
7*		++	++	++	++
8*		NT	NT	NT	NT
9*		++	++	++	++
10		+++	+++	+++	+++

Nº de ejemplo	Estructura	BT20	DU145	K562	DLD1
11*		++++	++++	++++	++++
12*		++	++	++	++
13*		++	++	++	++
14*		NT	NT	NT	NT

+ designa actividad a > 10 µM; ++ designa actividad a 10 µM; +++ designa actividad a 100 nM; ++++ designa actividad a < 100 nm; NT= no ensayado; * Ejemplos comparativos.

Ejemplo 16: Inducción de la apoptosis en células tumorales

El siguiente ensayo demuestra la actividad apoptótica de los compuestos de la invención contra células tumorales.

- 5 Las caspasas y proteasas de la familia ICE son cisteína proteasas que se activan durante la apoptosis (Patel *et al.*, FASEB 10: 587-597, 1996). La escisión de poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP), que es una diana de la caspasa 3, apopainina, y de varias otras proteasas activadas, es un marcador ampliamente usado y aceptado para apoptosis (Nicholson *et al.*, Nature 376 (6533): 37-43, 1995; Lippke *et al.*, J. Biol. Chemistry 271:1825, 1996).

- 10 Para este ensayo, se tratan células BT20, un carcinoma de mama negativo de receptor de estrógenos, y células HFL-1, fibroblastos pulmonares normales, con un compuesto según la presente invención a una concentración final de 20 µM en DMSO durante 96 horas. Se lisan entonces las células en tampón RIPA y se resuelven 100 µg de proteína celular total de cada muestra en gel de poliacrilamida-10% de SDS. Se someten entonces las proteínas a transferencia Western en papel de filtro PROTRAN (S/S) y se sondea entonces el filtro con anticuerpo (Boehringer Mannheim) específico de PARP. Este anticuerpo reconoce tanto la PARP completa de 116 kDa como el producto escindido de 83 kDa. El ensayo mostrará si el compuesto de ensayo activa específicamente caspasas en la estirpe celular de carcinoma de mama tratada y no en la estirpe celular normal. La transferencia Western mostrará si solo las células BT20 tratadas con compuesto de ensayo exhibían la presencia del producto de escisión de PARP de 83 kDa. Las células HFL-1 tratadas de manera similar como controles no mostrarán escisión de la PARP completa. Las células BT20 tratadas con DMSO como control durante el mismo periodo de tiempo tampoco mostrarán activación de la ruta apoptótica. Estos resultados mostrarán que los compuestos de la invención eliminan selectivamente células cancerosas al activar la ruta apoptótica como se indica mediante la activación de cisteína proteasas, un marcador molecular de la apoptosis. Las células que no son tumorigénicas no experimentarán apoptosis, pero pueden detener el crecimiento a concentraciones significativamente mayores que la concentración necesaria para la muerte de células tumorales.

- 25 Ejemplo 17: Efectos radioprotectores de arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas sobre células normales cultivadas

Se evalúan los efectos radioprotectores de los compuestos de la invención sobre células normales cultivadas como sigue:

- 30 Se siembran células HFL-1, que son fibroblastos pulmonares diploides normales, en placas de 24 pocillos a una densidad celular de 3000 células por 10 mm² en DMEM completado con suero fetal bovino al 10% y antibióticos. Se

añaden los compuestos de ensayo a las células 24 horas después a concentraciones seleccionadas de 2,5 μM y 10,0 μM inclusive, usando DMSO como disolvente. Se tratan las células de control con DMSO solo. Se exponen las células al compuesto de ensayo o DMSO durante 24 horas.

5 Se irradian entonces las células con 10 Gy de radiación ionizante (RI) usando un irradiador modelo 30-1 de J.L. Shepherd Mark I, equipado con cesio 137 como fuente. Después de la irradiación, se retira el medio de las células de ensayo y control y se reemplaza por medio de crecimiento reciente sin los compuestos de ensayo ni DMSO. Se incuban las células irradiadas durante 96 horas y se tripsinizan entonces pocillos duplicados y se resiembran en placas de cultivo de tejido de 100 mm^2 . Se cultivan las placas resemebradas en condiciones normales con un cambio a medio reciente durante 2 semanas. El número de colonias de cada placa de cultivo de 100 mm^2 , que representa el número de células supervivientes, puede determinarse tiñendo las placas como se describe a continuación.

10 Para visualizar y contar las colonias derivadas del crecimiento clonal de células protegidas individuales, se retira el medio y se lavan las placas una vez con disolución salina tamponada con fosfato a temperatura ambiente. Se tiñen las células con una disolución de tinción Geimsa modificada diluida 1:10 (Sigma) durante 20 minutos. Se retira el tinte y se lavan las placas con agua corriente. Se secan las placas al aire, se cuenta el número de colonias de cada placa y se determina la media de placas por duplicado. Se determina la actividad radioprotectora como protección \times veces dividiendo el número medio de colonias de las placas de ensayo entre el número medio de colonias contadas en las placas de control.

Ejemplo 18: Protección de ratones ante la toxicidad por radiación mediante pretratamiento con arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas

20 Se dividen ratones C57 negros de 10-12 semanas (Taconic) en grupos de tratamiento de 10 ratones cada uno y se les procuran inyecciones intraperitoneales de 200 μg de una arilpropenamida o heteroarilpropenamida disuelta en DMSO (una dosis de 10 mg/kg , basada en ratones de 20 g). Se procuran las inyecciones 18 y 6 horas antes de la irradiación con 8 Gy de radiación gamma. Un grupo de control de 10 animales recibe 8 Gy de radiación gamma solo. Se valora la mortalidad de los grupos de control y experimental durante 40 días después de la irradiación.

25 Ejemplo 19: Efecto radioprotector de arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas en ratones cuando se procuran después de exposición a radiación.

30 Se dividen ratones C57 B6/J de 10-12 semanas (Taconic) en grupos de tratamiento y un grupo de control de 10 ratones cada uno. Cada grupo de tratamiento recibe inyecciones intraperitoneales de 200 μg de un compuesto radioprotector de la invención disuelto en DMSO (una dosis de 10 mg/kg de dosis, basado en ratones de 20 g) 15 minutos después de la irradiación con 8 Gy de radiación gamma. El grupo de control recibe 8 Gy de radiación gamma solo. Se valora la mortalidad de los grupos de control y tratamiento durante 40 días después de la irradiación.

Ejemplo 20: Efecto de la exposición a radiación ionizante sobre el crecimiento de células progenitoras hematopoyéticas normales y malignas después de pretratamiento con arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas

35 Se investiga el efecto de la radiación ionizante sobre células progenitoras hematopoyéticas normales y malignas que se pretratan con arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas valorando la eficacia de clonación y el desarrollo de las células pretratadas después de la irradiación.

40 Para obtener células progenitoras hematopoyéticas, se obtienen células de médula ósea humanas (BMC) o células de sangre periférica (PB) de voluntarios sanos normales o con leucemia mielogenosa aguda o crónica (LMA, LMC) mediante centrifugación en gradiente de densidad Ficoll-Hypaque, y se enriquecen parcialmente en células progenitoras hematopoyéticas seleccionando positivamente las células CD34^+ con perlas inmunomagnéticas (DynaL A.S., Oslo, Noruega). Se suspenden las células CD34^+ en medio α suplementado y se incuban con anticuerpo anti-HPCA-I de ratón a dilución 1:20 durante 45 minutos a 4°C con inversión suave de los tubos. Se lavan las células 3x con medio α suplementado y se incuban entonces con perlas recubiertas con el fragmento Fc de IgG1 de cabra anti-ratón (75 μl de inmunoperlas/ 10^7 células CD34^+). Después de 45 minutos de incubación (4°C), se seleccionan positivamente las células adherentes a las perlas usando un concentrador de partículas magnéticas como indica el fabricante.

50 Se incuban 2 x 10^4 células CD34^+ en tubos de polipropileno de 5 ml (Fisher Scientific, Pittsburgh, PA) en un volumen total de 0,4 ml de medio de Dulbecco modificado por Iscove (IMDM) que contiene 2% de suero AB humano y tampón HEPES 10 mM. Se añade separadamente a las células un compuesto de la invención, por ejemplo (E)-N-(4-metoxi-3-aminofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida, a tres concentraciones diferentes (2,5 μM , 5,0 μM y 10,0 μM) en DMSO. Las células de control reciben DMSO solo. Se incuban las células durante 20-24 horas y se irradian con 5 Gy o 10 Gy de radiación ionizante. Inmediatamente después de la irradiación, se retira el medio y se reemplaza por medio reciente sin el compuesto de ensayo ni DMSO. 24 horas después de la irradiación, se preparan las células de tratamiento y control sembrando en cultivos de coágulo plasmático o metilcelulosa. Las células (1 x 10^4 células CD34^+ por placa) no se lavan antes de sembrar.

La valoración de la eficacia de clonación y el desarrollo de las células progenitoras hematopoyéticas tratadas se lleva a cabo esencialmente como se informa en Gewirtz *et al.*, Science 242, 1303-1306 (1988).

Ejemplo 21: Purgado de médula ósea con radiación ionizante después de pretratamiento con arilpropenamida o heteroarilpropenamida.

5 Se recoge la médula ósea de los huesos coxales de un sujeto bajo anestesia general en un quirófano usando técnicas estándares. Se toman múltiples aspiraciones en jeringas heparinizadas. Se extrae suficiente médula para que el sujeto pueda recibir de aproximadamente 4×10^8 a aproximadamente 8×10^8 células de médula ósea procesada por kg de peso corporal. Por tanto, se extraen de aproximadamente 750 a 1000 ml de médula. Se transfiere inmediatamente la médula aspirada a un medio de transporte (TC-199, Gibco, Grand Island, Nueva York) que contiene 10.000 unidades de heparina exenta de conservante por 100 ml de medio. Se filtra la médula aspirada a través de tres tamices progresivamente más finos, obteniéndose una suspensión celular desprovista de agregados celulares, desechos y partículas óseas. Se procesa entonces la médula filtrada adicionalmente en un separador celular automatizado (por ejemplo, Cobe 2991 Cell Processor) que prepara un producto de "capa leucocítica" (concretamente, leucocitos desprovistos de eritrocitos y plaquetas). La preparación de capa leucocítica se dispone entonces en un paquete de transferencia para procesamiento y almacenamiento adicionales. Puede almacenarse hasta el purgado en nitrógeno líquido usando procedimientos estándares. Como alternativa, el purgado puede llevarse a cabo inmediatamente, y puede almacenarse entonces la médula purgada congelada en nitrógeno líquido hasta que esté lista para trasplante.

20 El procedimiento de purgado se lleva a cabo como sigue. Se ajustan las células de la preparación de capa leucocítica a una concentración celular de aproximadamente 2×10^7 /ml en TC-199 que contiene aproximadamente 20% de plasma autólogo. Se añade a los paquetes de transferencia que contienen la suspensión celular un compuesto de la invención, por ejemplo de 2,5 a 10 μ M de (E)-N-(4-metoxi-3-aminofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida en DMSO y se incuba en un baño de agua a 37°C durante 20-24 horas con agitación suave. Se exponen entonces los paquetes de transferencia a 5-10 Gy de radiación ionizante. Pueden añadirse a la suspensión factores de crecimiento hematopoyéticos recombinantes humanos, por ejemplo rH IL-3 o rH GM-CSF, para estimular el crecimiento de neoplasias hematopoyéticas y aumentar así su sensibilidad a la radiación ionizante.

25 Las células pueden entonces congelarse en nitrógeno líquido o lavarse una vez a 4°C con TC-199 que contiene aproximadamente 20% de plasma autólogo. Se infunden entonces las células lavadas en el sujeto. Debe tenerse cuidado de trabajar en condiciones estériles siempre que sea posible y mantener técnicas escrupulosamente asépticas en todo momento.

Ejemplo 22: Protección de fibroblastos humanos normales ante la citotoxicidad de paclitaxel mediante arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas.

35 Se siembran células HFL-1 a una densidad celular de $1,0 \times 10^5$ por pocillo 24 horas antes de la adición de fármaco. Se pretratan las células con un compuesto citoprotector de fórmula I (2,0 μ M) durante 8 horas y se exponen entonces a paclitaxel (250 μ M). Se tratan otras células con paclitaxel solo, o con ambos agentes simultáneamente. Se enumeran las células por exclusión con azul de tripano usando un hematocitómetro 96 horas después de la exposición a paclitaxel. La actividad citoprotectora puede compararse comparando el número de células viables después del tratamiento con un compuesto citoprotector de la invención y paclitaxel dividido entre el número de células viables restantes después del tratamiento con paclitaxel solo.

40 Ejemplo 23: Protección de fibroblastos normales humanos ante la citotoxicidad de agentes anticancerosos.

Se siembran células HFL-1 a una densidad celular de $1,0 \times 10^5$ en 1 ml de medio. 24 horas después de sembrar, se añadieron al medio 2,0 μ M de un compuesto radioprotector de la invención. Después de una preincubación de 24 horas con el compuesto citoprotector, se añaden a las células diversos agentes citotóxicos (seleccionados de la lista siguiente).

45 Se determina el número de células viables por exclusión con azul de tripano usando un hematocitómetro 96 horas después de la exposición a agente citotóxico. La "relación de protección" es el número de células viables después del tratamiento con un compuesto citoprotector de la invención y agente citotóxico, dividido entre el número de células viables restantes después del tratamiento con agente citotóxico solo. Una relación de protección de 2 o más se considera altamente significativa, mientras que una relación de protección de 1,5-2 se considera menos significativa.

Fármaco	Concentración terapéutica (μ M)	Mecanismo de acción
Paclitaxel	0,25	Antimitótico
Vincristina	0,25	Antimitótico
Camptotecina	0,25	Inhibidor de topoisomerasa I

Fármaco	Concentración terapéutica (µM)	Mecanismo de acción
Etopósido	3,0	Inhibidor de topoisomerasa II
Mitoxantrona	0,3	Inhibidor de topoisomerasa II
Doxorrubicina	0,4	Inhibidor de topoisomerasa II
5-Fluorouracilo	20	Antimetabolito de ADN
Cisplatino	5,0	Agente alquilante

Ejemplo 24: Protección de fibroblastos humanos normales ante la citotoxicidad por vincristina mediante arilpropenamidas.

5 Se tratan células HFL-1 con 0-250 µM de vincristina y, opcionalmente, una preparación 2,0 µM de un compuesto de la invención, 24 horas antes o después del tratamiento con vincristina o simultáneamente al tratamiento con vincristina. Se valora la viabilidad celular 96 horas después de la adición de vincristina.

Ejemplo 25: Protección de ratones ante la toxicidad de paclitaxel usando arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas.

10 Se dividen ratones ICR hembra de 10-12 semanas de edad (Taconic) en los siguientes grupos de tratamiento y reciben inyecciones intraperitoneales de 50 mg/kg de compuesto de la invención, disuelto en DMSO, y/o 150 mg/kg de paclitaxel (Taxol, Sigma Chemical Co.) disuelto en DMSO. El compuesto de fórmula I se procura 24 horas antes que el paclitaxel, 4 horas antes que el paclitaxel, o simultáneamente al paclitaxel. Los animales de control reciben paclitaxel solo o un compuesto de la invención solo. Se valora la mortalidad 48 y 144 horas después de la inyección de paclitaxel.

15 Ejemplo 26: Ensayo antitumoral y de citoprotección de arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas.

A. Ensayo antitumoral

Puede ensayarse la actividad antitumoral de arilpropenamidas y heteroarilpropenamidas como sigue:

20 Se siembra un panel de las siguientes estirpes celulares de carcinoma humano a una densidad celular de $1,0 \times 10^5$ células por pocillo en 6 placas de cultivo: estirpe celular de tumor de próstata DU-145; estirpe celular de tumor de mama BT20; estirpe celular de carcinoma de leucemia mielogenosa crónica K562 y estirpe celular de carcinoma colorrectal DLD-1. Se añaden los compuestos a los cultivos a una concentración final de 2,5 µM y, 96 horas después, se determina el número total de células viables contando el número de células viable determinado por exclusión con azul de tripano, usando un hematocitómetro. Se determina la actividad de cada compuesto comparando el número de células viables de controles tratados con no tratados.

25 B. Ensayo de citoprotección

Puede determinarse la actividad citoprotectora de los compuestos como sigue:

30 Se siembran células HFL-1 humanas normales a una densidad celular de $1,0 \times 10^5$ células por pocillo en placas de cultivo. Se añade un compuesto citoprotector de la invención 24 horas después a una concentración final de 2,0-10 µM. El momento de adición del compuesto citoprotector se designa como tiempo 0. Se añade paclitaxel (250 nM) a tiempo 0 o 24 horas después del tiempo 0. Se determina el número total de células viables como se describe anteriormente, después de 96 horas del tratamiento de paclitaxel. Un compuesto citoprotector se considera activo si el número de células viables después del tratamiento de combinación es mayor que el número de células después del tratamiento con paclitaxel solo.

35 Todas las referencias citadas en la presente memoria se incorporan como referencia. La presente invención puede realizarse en otras formas específicas sin apartarse del espíritu ni atributos esenciales de la misma y, por consiguiente, debería hacerse referencia a las reivindicaciones adjuntas, en lugar de a la memoria descrita anterior, como indicación del alcance de la invención.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo consistente en:
 (E)-N-(4-metoxi-3-nitrofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida;
 (E)-N-(4-metoxi-3-trifluoroacetamidofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida;
- 5 (E)-N-(4-metoxi-3-aminofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida;
 ácido 2-[(5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil)amino]sulfonil]acético;
 ácido 2-(N-{5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)acético;
 (2E)-N-[3-(amidinoamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 ácido 2-[(5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil)amino]acético;
- 10 (2E)-N-[3-[(3,5-dinitrofenil)carbonilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-[(3,5-diaminofenil)carbonilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-(2-cloroacetilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[4-metoxi-3-[2-(4-metilpiperazinil)acetilamino]fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[4-metoxi-3-(fenilcarbonilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- 15 (2E)-N-[4-metoxi-3-[(4-nitrofenil)carbonilamino]fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-[(4-aminofenil)carbonilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-[(1Z)-1-aza-2-(4-nitrofenil)vinil]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-[(2R)-2,6-diaminohexanoilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-[(2R)-2-amino-3-hidroxiopropanoilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- 20 (2E)-N-[3-[(2S)-2-amino-3-hidroxiopropanoilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-(aminocarbonilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[4-metoxi-3-(metilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-(acetilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-[(2,4-dinitrofenil)sulfonil]amino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- 25 (2E)-N-[3-[(2,4-diaminofenil)sulfonil]amino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-[2-(dimetilamino)acetilamino]-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 ácido 2-[(5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil)amino]propanoico;
 (2E)-N-(4-metoxi-3-[[4-(4-metilpiperazinil)fenil]carbonilamino]fenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-(2-hidroxiacetilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- 30 (2E)-N-[4-metoxi-3-(2-piridilacetilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-(2-hidroxiopropanoilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[4-metoxi-3-[2-(trietilamonio)acetilamino]fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-prop-2-enamida;
 (2E)-N-(4-metoxi-3-[2-[tris(2-hidroxietyl)amonio]acetilamino]fenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-[3-(2-hidroxi-2-metilpropanoilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- 35 (2E)-N-[4-metoxi-3-(2,2,2-trifluoroacetilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2E)-N-(4-metoxi-3-[[trifluorometil]sulfonil]amino)fenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 ácido 3-(N-{5-[(2E)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)propanoico;

- cloruro de 3-(*N*-{5-[(2*E*)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)propanoilo;
 ácido 3-[(*N*-{5-[(2*E*)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)metil]oxicarbonil]propanoico;
 ácido 4-(*N*-{5-[(2*E*)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)butanoico;
 sal disódica de (2*E*)-*N*-[4-metoxi-3-[2-(fosfonoxi)acetilamino]fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- 5 ácido 4-({5-[(2*E*)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}amino)butanoico;
 ácido 3-({5-[(2*E*)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}amino)propanoico;
 (2*E*)-*N*-[4-metoxi-3-(metoxicarbonilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 (2*E*)-*N*-[4-metoxi-3-[[4-metoxifenil]sulfonil]amino]fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 3-(*N*-{5-[(2*E*)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)propanoato de metilo;
- 10 2-(*N*-{5-[(2*E*)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)acetato de etilo;
 (2*E*)-*N*-[4-metoxi-3-(2,2,3,3,3-pentafluoropropanoilamino)fenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
 2-(*N*-{5-[(2*E*)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)-2,2-difluoroacetato de metilo;
 ácido 3-(*N*-{5-[(2*E*)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)-2,2,3,3-tetrafluoropropanoico;
 (2*E*)-*N*-[3-(2-aminoacetilamino)-4-metoxifenil]-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enamida;
- 15 ácido 2-(*N*-{5-[(2*E*)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)prop-2-enoilamino]-2-metoxifenil}carbamoil)-2,2-difluoroacético;
 y sales de dicho compuestos.
2. El compuesto según la reivindicación 1, que es (*E*)-*N*-(4-metoxi-3-aminofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida o una sal del mismo.
3. Un conjugado de fórmula I²-L-Ab, en la que:
- 20 I² es un compuesto según la reivindicación 1;
 Ab es un anticuerpo; y
 -L- es un enlace covalente sencillo o un grupo ligador que liga covalentemente el compuesto con el anticuerpo.
4. Una composición farmacéutica que comprende un portador farmacéuticamente aceptable y al menos un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al menos un conjugado según la reivindicación 3.
- 25 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4 que comprende (*E*)-*N*-(4-metoxi-3-aminofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida, o una sal del mismo.
6. Al menos un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al menos un conjugado según la reivindicación 3, para uso en el tratamiento de un trastorno proliferativo.
- 30 7. Un compuesto, sal o conjugado según la reivindicación 6, en el que el trastorno proliferativo se selecciona del grupo consistente en hemangiomatosis del neonato, esclerosis múltiple progresiva secundaria, enfermedad mielodegenerativa progresiva crónica, neurofibromatosis, ganglioneuromatosis, formación de queloides, enfermedad ósea de Pager, enfermedad fibroquística, sarcoidosis, fibrosis de Peyronie, fibrosis de Dupuytren, cirrosis, aterosclerosis y reestenosis vascular.
- 35 8. Un compuesto, sal o conjugado según la reivindicación 6, en el que el trastorno proliferativo es cáncer.
9. Un compuesto, sal o conjugado según la reivindicación 8, en el que el cáncer se selecciona del grupo de cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer colorrectal, cáncer cerebral y leucemia.
- 40 10. Un compuesto o sal según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en el que el compuesto es (*E*)-*N*-(4-metoxi-3-aminofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida.
11. Al menos un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o al menos un conjugado según la reivindicación 3, para uso en la inducción selectiva de la apoptosis en células tumorales de un sujeto aquejado de cáncer.

12. Un compuesto, sal o conjugado según la reivindicación 11, en el que las células tumorales se seleccionan del grupo de tumores consistente en tumores de ovario, mama, próstata, pulmón, colorrectal, renal y cerebral.
13. Al menos un compuesto o sal según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la reducción o eliminación de los efectos de la radiación ionizante sobre células normales en un sujeto que se ha sometido o está en riesgo de someterse a radiación ionizante, o en células de médula ósea de dicho sujeto.
14. Al menos un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en la protección de un sujeto ante los efectos secundarios citotóxicos de la administración de un inhibidor del ciclo celular en fase mitótica o un inhibidor de topoisomerasa, en el que el inhibidor del ciclo celular en fase mitótica o el inhibidor de topoisomerasa no es un compuesto según la reivindicación 1.
15. Un compuesto o sal farmacéuticamente aceptable del mismo según la reivindicación 14, en el que el inhibidor del ciclo celular en fase mitótica se selecciona del grupo consistente en alcaloides de la vinca, taxanos, macrólidos de origen natural y colquicina y sus derivados.
16. Un compuesto según la reivindicación 1 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o un conjugado según la reivindicación 3, para uso en medicina.
17. Un compuesto o sal del mismo según la reivindicación 16, en el que el compuesto es (E)-N-(4-metoxi-3-aminofenil)-3-(2,4,6-trimetoxifenil)-2-propenamida.