

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 865**

51 Int. Cl.:

C07D 215/28 (2006.01)

C07D 241/42 (2006.01)

C07D 239/88 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

A61K 31/517 (2006.01)

A61P 35/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.06.2007 E 07719115 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2014 EP 2044026**

54 Título: **Método de tratamiento de un tumor cerebral glioma**

30 Prioridad:

22.06.2006 US 815779 P

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

09.07.2014

73 Titular/es:

**PRANA BIOTECHNOLOGY LIMITED (100.0%)
LEVEL 2, 369 ROYAL PARADE
PARKVILLE VIC 3052, AU**

72 Inventor/es:

**BUSH, ASHLEY;
PARSONS, JACK GORDON;
KENCHE, VIJAYA;
HUGGINS, PENELOPE JANE y
KOK, GAIK BENG**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 474 865 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

Método de tratamiento de un tumor cerebral glioma

5 **Antecedentes****Área**

10 La presente invención se refiere en general a agentes terapéuticos, formulaciones que los comprenden y a dichos agentes para usar en el tratamiento, el mejoramiento y/o la profilaxis de tumores cerebrales glioma y afecciones relacionadas.

Descripción del estado anterior de la técnica

15 El cáncer es un problema de salud humana importante en todo el mundo y es una de las mayores causas individuales de morbilidad. El término "cáncer" describe un conjunto de diferentes enfermedades vinculadas por múltiples mutaciones genéticas acumuladas, lo que resulta en la activación de los oncogenes y/o la inactivación de los genes supresores de tumores. La causa y el origen de estas mutaciones difiere entre los diferentes tipos de cáncer de los órganos del cuerpo humano.

20 El cáncer en el cerebro humano constituye una enfermedad grave, muy específica y comúnmente terminal, con una supervivencia media de los pacientes de menos de 1 año aunque se les proporcione el óptimo tratamiento disponible. El muy exclusivo entorno biológico del cerebro, separado por la barrera hematoencefálica (BHE), contribuye significativamente a una variedad de cánceres específicos del sitio en este órgano, que requieren un tratamiento alternativo al de los cánceres del resto del cuerpo humano.

25 Aproximadamente 17 000 tumores cerebrales primarios se diagnostican en pacientes sólo en los Estados Unidos cada año. De éstos, aproximadamente el 60% son tumores glioma o 'astrocitomas' que surgen de las células cerebrales denominadas astrocitos o sus precursores. Los astrocitos son células del sistema nervioso central que respaldan la función neuronal. Los astrocitomas se pueden clasificar por sus características histológicas en orden creciente de malignidad en astrocitoma, astrocitoma anaplásico o glioblastoma multiforme (GBM). El astrocitoma anaplásico y el GBM se consideran gliomas de alto grado, mientras que el astrocitoma se considera un glioma de bajo grado. Los tumores de alto grado crecen rápidamente y pueden infiltrarse fácilmente y diseminarse a través del cerebro. Los tumores de alto grado son mucho más agresivos y requieren una terapia muy intensa. La mayoría de los tumores astrocíticos en niños son de bajo grado, en tanto que la mayoría de los de adultos son de alto grado. Los astrocitomas pueden producirse en cualquier lugar del cerebro y la médula ósea, sin embargo la mayoría se ubica en los hemisferios cerebrales.

40 Los pacientes con cáncer cerebral muy comúnmente presentan convulsiones, un déficit neurológico lentamente progresivo y habitualmente debilidad motora. Por otra parte, los pacientes pueden presentar síntomas generalizados de aumento de la presión intracraneal, que incluyen cefaleas, náuseas y vómitos, y deterioro cognitivo.

45 Aunque se han logrado avances en la detección y el tratamiento del cáncer cerebral, no se dispone en la actualidad de ningún método universalmente exitoso para la prevención ni el tratamiento. Las terapias actuales para muchos cánceres cerebrales se basan generalmente en una combinación de quimioterapia o cirugía y radioterapia y continúan resultando inadecuados en muchos pacientes.

50 Por ejemplo, el tratamiento de los tumores cerebrales glioma sigue siendo difícil en cuanto no hay tratamientos contemporáneos curativos. Los tratamientos no son curativos principalmente debido a que los tumores están fuera del alcance del control local cuando se detectan primero clínica o radiológicamente. No se han producido avances significativos en el tratamiento de los cánceres cerebrales en los últimos 25 años. Sin tratamiento, los pacientes con GBM mueren uniformemente en el transcurso de 3 meses. Por contraposición, los pacientes tratados con la terapia óptima, incluidas resección quirúrgica, radioterapia y quimioterapia, tienen una supervivencia media de aproximadamente 1 año. Por consiguiente, el tratamiento de pacientes con cáncer cerebral a menudo es paliativo y abarca cirugía, radioterapia y quimioterapia.

60 Se ha demostrado que la radioterapia además de la cirugía prolonga la supervivencia en pacientes con cánceres cerebrales en comparación con la cirugía sola, sin embargo, el grado de respuesta de estos cánceres a la radioterapia varía. En muchos casos, la radioterapia puede inducir a una fase de remisión, a menudo marcada por estabilidad o regresión de los déficits neurológicos, así como a disminución en el tamaño de la masa realizada por contraste. Lamentablemente, cualquier período de respuesta en el cáncer cerebral es a menudo de corta duración porque el tumor recidiva normalmente en el transcurso de 1 año, resultando en mayor deterioro clínico.

65 Los regímenes quimioterápicos para el cáncer cerebral sugieren que menos del 25% de los pacientes obtienen un beneficio significativo en términos de supervivencia de la quimioterapia posquirúrgica. La carmustina (BCNU) y el cis-platino (cisplatino) han sido los compuestos antineoplásicos primarios utilizados contra gliomas malignos. Todos

los agentes en uso tienen una tasa de respuesta no mayor de 30-40%, y la mayoría cae en el rango de 10-20%. Un obstáculo importante para el uso de compuestos antineoplásicos en los tumores cerebrales es el hecho de que la barrera hematoencefálica excluye efectivamente a muchos agentes del SNC. A pesar de los intentos iniciales de investigar la administración de compuestos antineoplásicos a través de una ruta intraarterial en lugar de por vía intravenosa, no se ha observado ventaja respecto a la supervivencia.

Se ha demostrado en varios estudios que la magnitud de la cirugía (biopsia versus resección) afecta la extensión de la supervivencia. Por ejemplo, los pacientes con gliomas de alto grado que fueron sometidos a una resección total grosera tuvieron una tasa de supervivencia de 2 años del 19%, mientras que aquellos con una resección subtotal tuvieron una tasa de supervivencia de 2 años de 0%.

Como muchos cánceres cerebrales no se pueden curar con cirugía, los objetivos quirúrgicos son establecer un diagnóstico patológico, aliviar el efecto de la masa y, si es posible, lograr una resección total grosera para facilitar la terapia post quirúrgica.

En algunas circunstancias se ha considerado la biopsia estereotáctica seguida de radioterapia. Éstas incluyen a los pacientes con un tumor localizado en un área elocuente del cerebro; los pacientes cuyos tumores tienen un efecto de masa mínimo o se están infiltrando sin márgenes discretos; y los pacientes en malas condiciones médicas lo que imposibilita la anestesia general. Se informa que la media de supervivencia después de una biopsia estereotáctica y radioterapia es de 27 a 47 semanas.

A la luz de lo anterior, son críticamente necesarios nuevos métodos para el manejo de los glioblastomas y otros tumores cerebrales glioma.

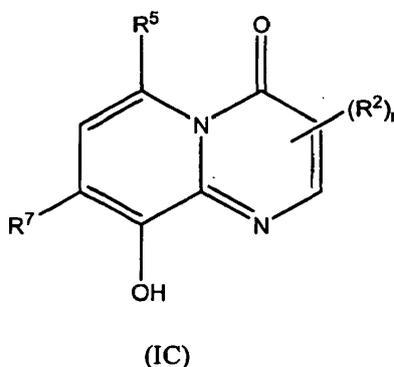
Resumen

La presente invención se basa en parte en la determinación de que agentes particulares son eficaces para inhibir el avance de los tumores cerebrales glioma y afecciones relacionadas en los seres humanos. Por lo tanto, la presente invención contempla el uso de un agente que comprende un compuesto que tiene dos anillos de 6 miembros fusionados con al menos un átomo de nitrógeno en la posición 1 y un grupo hidroxilo en la posición 8 para reducir el crecimiento de los tumores cerebrales glioma y en particular de los glioblastomas (GBM) en sujetos humanos. La presente invención es particularmente útil para tratar o prevenir o de lo contrario, reducir el riesgo de avance de un GBM, sin embargo, la presente invención se extiende al tratamiento de cualquier tumor cerebral glioma incluidos astrocitomas, astrocitoma anaplásico, glioma mixto, oligodendroglioma y otros gliomas.

El agente de la presente invención puede poseer una o más de las propiedades siguientes: cruza la barrera hematoencefálica, provoca menos efectos secundarios adversos; es estable en ambientes acuosos; es selectivamente citotóxico para las células cancerosas; y es menos citotóxico para las células no malignas. Preferentemente, el agente tiene dos o más, tres o más, cuatro o más, o cinco o más de las propiedades mencionados precedentemente. Además, el agente se puede elegir basándose en que actúa sinérgicamente con otro agente como un antineoplásico, un agente inmunológico o una citocina.

Los agentes comprenden compuestos de fórmula (IC) que se describen en detalle a continuación.

En un primer aspecto se proporciona un compuesto de fórmula (IC), para usar en el tratamiento, el mejoramiento y/o la profilaxis de un tumor cerebral glioma:



en el cual:

R² es H; C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido; C₂₋₆ alqueno opcionalmente sustituido; C₂₋₆ alquino opcionalmente sustituido; C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; heterociclilo opcionalmente sustituido; CN; OR⁶, SR⁶, COR⁶, CSR⁶, HCNOR⁶ o HCNRR⁶ en los cuales R⁶ es H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente

5 sustituido, C₂₋₆ alquenilo opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquinilo opcionalmente sustituido, C₃₋₆ cicloalquilo
 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido; NR⁸R⁹ o
 SO₂NR⁸R⁹ en los cuales R⁸ y R⁹ se eligen independientemente entre H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₆
 10 alquenilo opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquinilo opcionalmente sustituido, C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido,
 fenilo opcionalmente sustituido y heterociclilo opcionalmente sustituido; CONR⁹R¹⁰ en el cual R⁹ es el definido antes
 y R¹⁰ es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquenilo opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquinilo opcionalmente
 15 sustituido, C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente
 sustituido; CH₂CONR⁸R⁹ en el cual R⁸ y R⁹ son los definidos antes; y (CH₂)_nNR⁹R¹¹ en el cual R⁹ es el definido antes
 y R¹¹ se elige entre C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquenilo opcionalmente sustituido, alquinilo
 20 opcionalmente sustituido, C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterociclilo
 opcionalmente sustituido y SO₂R¹² en el cual R¹² es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquenilo
 opcionalmente sustituido, C₂₋₆ alquinilo opcionalmente sustituido, C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo
 25 opcionalmente sustituido o heterociclilo opcionalmente sustituido y n es 1 a 6;
 R⁵ y R⁷ se eligen independientemente entre H, C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido y halo;
 30 y r es 1 o 2;
 sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, isómeros geométricos y/o estereoisómeros,
 donde, en las definiciones anteriores, los sustituyentes opcionales son uno o más grupos elegidos entre C₁₋₆ alquilo,
 C₃₋₆ cicloalquilo, C₂₋₆ alquenilo, C₂₋₆ alquinilo, fenilo, heterociclilo, halo, haloC₁₋₆alquilo, haloC₃₋₆ cicloalquilo, haloC₂₋₆
 35 alquenilo, haloC₂₋₆ alquinilo, halofenilo, haloheterociclilo, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ alqueniloxi, C₂₋₆ alquiniloxi, feniloxi,
 heterociclioxi, carboxi, haloC₁₋₆ alcoxi, haloC₂₋₆ alqueniloxi, haloC₂₋₆ alquiniloxi, halofeniloxi, nitro, nitroC₁₋₆ alquilo,
 nitroC₂₋₆ alquenilo, nitrofenilo, nitroheterociclilo, azido, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₆ alquenilamino, C₂₋₆ alquinilamino,
 fenilamino, heterocicliamino, acilo, C₁₋₆ alquilacilo, C₂₋₆ alquenilacilo, C₂₋₆ alquinilacilo, fenilacilo, heterocicliacilo,
 acilamino, aciloxi, aldehído, C₁₋₆ alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, C₁₋₆
 40 alquilsulfoniloxi, fenilsulfoniloxi, C₁₋₆ alquilsulfenilo, C₂₋₆ alquilsulfenilo, fenilsulfenilo, carboalcoxi, carbofeniloxi,
 mercapto, C₁₋₆ alquiltio, feniltio, aciltio y ciano;
 y donde, en las definiciones anteriores, heterociclilo indica grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 o 6
 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno; grupos heteromonocíclicos saturados de 5 o 6 miembros que
 45 contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno;
 grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno;
 grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3
 50 átomos de nitrógeno;
 grupos heteromonocíclicos saturados de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3
 átomos de nitrógeno;
 grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3
 55 átomos de nitrógeno; o
 grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos
 de nitrógeno.

40 La presente invención se extiende particularmente a las formas glioma de los tumores cerebrales como astrocitoma,
 GBM, astrocitoma anaplásico, glioma mixto y oligodendroglioma.

De los gliomas, el GBM es particularmente tratable con los agentes dados a conocer en este documento. Se puede
 administrar una dosis definida o específica.

45 También se proporciona un rango de dosis específico para inhibir la multiplicación o la viabilidad de las células
 asociadas a un glioma en el cerebro. El rango de dosis incluye de aproximadamente 1 ng a aproximadamente 1 g
 por sujeto por cada administración. La administración puede ser una dosis única o una serie de dosis fraccionadas.

50 Se proporciona además el uso de un agente que comprende el compuesto de fórmula (IC) definido antes, en la
 fabricación de un medicamento para el tratamiento, el mejoramiento y/o la profilaxis de un tumor cerebral glioma.

También se proporciona además un agente que comprende el compuesto de fórmula (IC) definido antes, para usar
 en el tratamiento, el mejoramiento y/o la profilaxis de un tumor cerebral glioma.

55 La terapia de combinación también forma parte de la presente invención en la cual se administran dos o más
 agentes, o un agente y otro principio activo como un compuesto antineoplásico, una citocina, una molécula genética,
 un antioxidante y/o un anestésico.

60 La referencia a un "compuesto antineoplásico" incluye un compuesto químico, un compuesto inmunológico, un
 producto natural o un complejo de ARNip, o un producto de un vector viral introducido.

Aunque el sujeto preferido es un ser humano, la presente invención tiene aplicación en las industrias veterinaria y
 ganadera, y por lo tanto se extiende a los animales no humanos.

65 En un segundo aspecto, se proporciona una formulación que contiene un agente que comprende el compuesto de
 fórmula (IC) definido antes, destinado al tratamiento, el mejoramiento y/o la prevención de un tumor cerebral glioma.

Breve descripción de las figuras

5 Fig. 1 es una gráfica que muestra las concentraciones cerebrales y plasmáticas de los compuestos luego de la administración IV a ratones suizos exocriados en una dosis nominal de 5 mg/kg. Los datos se presentan como la media 1DE (n = 3). Los compuestos se designan con letras y son los definidos en esta memoria.

10 Fig. 2 es una gráfica que muestra una determinación de la citotoxicidad de los compuestos sobre las células C6. Los compuestos ensayados se designan con letras y son los definidos en esta memoria.

Fig. 3 es una representación gráfica que muestra una determinación de la citotoxicidad de los diferentes agentes sobre las células U87MG. Los compuestos ensayados se designan con letras y son los definidos en esta memoria.

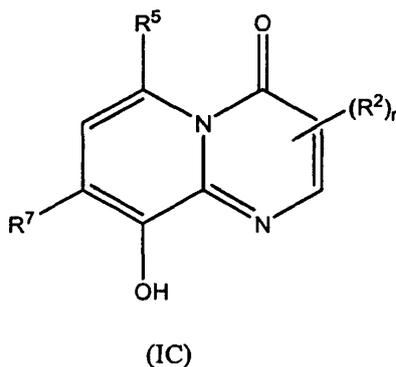
15 Fig. 4 es una gráfica que muestra una determinación de la citotoxicidad de los compuestos sobre las células SMA560. Los compuestos ensayados se designan con letras y son los definidos en esta memoria.

Fig. 5 es una gráfica que muestra una determinación de la citotoxicidad de los compuestos sobre las células 3T3. Los compuestos ensayados se designan con letras y son los definidos en esta memoria.

20 Fig. 6a a d son gráficas que muestran los efectos de los compuestos A*, B*, S y H* en el modelo de glioma C6 (a,c) y el modelo de glioma SMA560 (b,d). *Sólo como referencia.

Descripción detallada

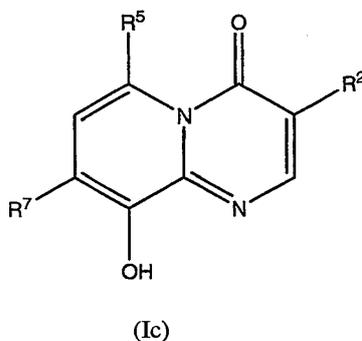
25 En una realización, se dan a conocer los compuestos de fórmula (IC):



en los cuales:

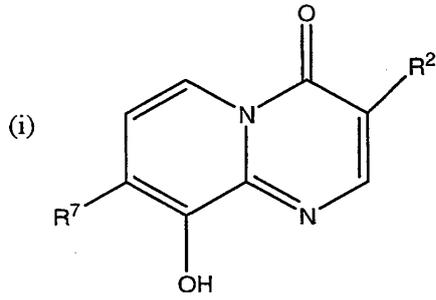
30 R^2 , R^5 , R^7 y r son los definidos antes.
 R^2 se ubica preferentemente en la posición 3 y se elige entre H, C_{1-4} alquilo opcionalmente sustituido y $CONR^9R^{10}$ en el cual R^9 y R^{10} son los definidos antes, preferentemente R^8 es H y R^7 es cloro o yodo.

35 Una subclase del compuesto de fórmula (IC) tiene la fórmula (Ic):



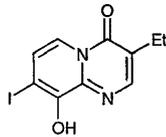
en la cual R^2 , R^5 y R^7 son los definidos antes.

40 Las subclases de los compuestos de fórmula (Ic) son las siguientes:



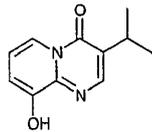
5 en la cual R² es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido; y R⁷ es el definido antes, preferentemente H o I.

A continuación se muestran ejemplos representativos:

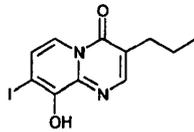


Compuesto V

10

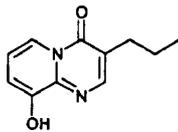


Compuesto W



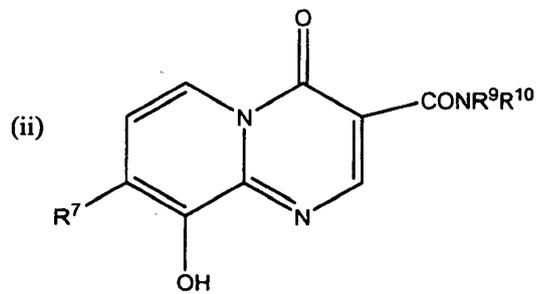
Compuesto X

15



Compuesto S

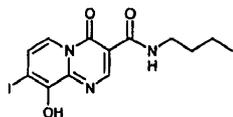
20



en los cuales:

25 R⁷ es el definido antes, preferentemente I;
R⁹ es H; y
R¹⁰ es C₁₋₆ alquilo opcionalmente sustituido.

A continuación se muestra un ejemplo representativo:



Compuesto Y

- 5 Los términos "C₁₋₆ alquilo" o "C₁₋₄ alquilo" utilizados solos o en frases como "C₁₋₄ alquilo opcionalmente sustituido" se refieren a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 y de 1 a 4 átomos de carbono, respectivamente. Son ejemplos ilustrativos de dichos grupos alquilo: metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo, pentilo, neopentilo o hexilo, preferentemente metilo, etilo o propilo.
- 10 El término "(CH₂)_n" según se usa en este documento incluye tanto cadenas lineales como ramificadas.
- El término "C₂₋₆ alqueno" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen al menos un doble enlace de estereoquímica E o Z donde sea pertinente y 2 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos incluyen vinilo, 1-propeno, 1- y 2-butenilo y 2-metil-2-propeno.
- 15 El término "C₂₋₆ alquino" utilizado solo o en frases como "C₂₋₆ alquino opcionalmente sustituido" se refiere a grupos hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que tienen entre 2 y 6 átomos de carbono y además un triple enlace. Son ejemplos ilustrativos de dichos grupos: etino, 1-propino, 1- y 2-butino, 2-metil-2-propino, 2-pentino, 3-pentino, 4-pentino, 2-hexino, 3-hexino, 4-hexino y 5-hexino.
- 20 El término "C₃₋₆ cicloalquilo" utilizado solo o en frases como "C₃₋₆ cicloalquilo opcionalmente sustituido" se refiere a grupos carbocíclico saturados que tienen de 3 a 6 átomos de carbono. Son ejemplos ilustrativos de dichos grupos: ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, preferentemente ciclopropilo.
- 25 El término "heterociclilo" se refiere a grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, por ejemplo, pirrolilo, pirrolinilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, triazolilo o tetrazolilo;
- grupos heteromonocíclicos saturados de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno, como, pirrolidinilo, imidazolidinilo, piperidino o piperazinilo;
- 30 grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno, como, indolilo, isoindolilo, indolizino, bencimidazolilo, quinolilo, isoquinolilo, indazolilo, benzotriazolilo o tetrazolopiridazinilo;
- grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, como, oxazolilo, isoxazolilo u oxadiazolilo;
- grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, como, tiazolilo o tiadiazolilo; y
- 35 grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, como, tiazolidinilo.
- Preferentemente el heterociclilo es un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 3 átomos de nitrógeno, como pirazolilo, piridinilo, pirimidinilo o imidazolilo; un grupo heteromonocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 4 átomos de nitrógeno, como pirrolidinilo o piperazinilo; un grupo heterocíclico insaturado condensado que contiene de 1 a 5 átomos de nitrógeno, como bencimidazolilo; un grupo heteromonocíclico saturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno, como morfolinilo; o un grupo heteromonocíclico insaturado de 5 o 6 miembros que contiene de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de oxígeno, como tiazolilo.
- 40
- 45 El término "halo" se refiere a flúor, cloro, bromo o yodo, preferentemente flúor, yodo o cloro, más preferentemente cloro o yodo.
- El término "acilo" utilizado solo o en palabras compuestas como "aril acilo" o "alquil acilo", indica carbamoilo, grupos acilo alifático, grupo acilo que contiene un anillo aromático denominado acilo aromático o un grupo acilo que contiene un anillo heterocíclico denominado acilo heterocíclico que tiene de 1 a 20 átomos de carbono, preferentemente de 1 a 14 átomos de carbono. Los ejemplos de acilo incluyen carbamoilo; alcanilo de cadena lineal o ramificada, como, formilo, acetilo, propanoilo, butanoilo, 2-metilpropanoilo, pentanoilo, 2,2-dimetilpropanoilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, tridecanoilo, tetradecanoilo, pentadecanoilo, hexadecanoilo, heptadecanoilo, octadecanoilo, nonadecanoilo o icosanoilo; alcoxicarbonilo, como, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, t-butoxicarbonilo, t-pentiloxicarbonilo o heptiloxicarbonilo; cicloalquilcarbonilo, como, ciclopropilcarbonilo, ciclobutilcarbonilo, ciclopentilcarbonilo o ciclohexilcarbonilo; alquilsulfonilo, como, metilsulfonilo o etilsulfonilo; alcoxisulfonilo, como, metoxisulfonilo o etoxisulfonilo; aroilo, como, benzoilo, toluoilo o naftoilo; aralcanoilo, como, fenilalcanoilo, por ejemplo, fenilacetilo, fenilpropanoilo, fenilbutanoilo, fenilisobutilo, fenilpentanoilo o fenilhexanoilo o naftilalcanoilo, por ejemplo, naftilacetilo, naftilpropanoilo o naftilbutanoilo; aralquenoilo, como, fenilalquenoilo, por ejemplo, fenilpropenoilo, fenilbutenoilo, fenilmetacrililo, fenilpentenoilo o fenilhexenoilo o naftilalquenoilo, por ejemplo, naftilpropenoilo, naftilbutenoilo o naftilpentenoilo; aralcoxicarbonilo, como,
- 50
- 55
- 60

fenilalcoxicarbonilo, por ejemplo, benciloxicarbonilo; ariloxicarbonilo, como, fenoxicarbonilo o naftiloxicarbonilo, ariloxialcanoilo, como, fenoxiacetilo o fenoxipropionilo, arilcarbamoilo, como, fenilcarbamoilo; ariltiocarbamoilo, como, feniltiocarbamoilo, arilglixiloilo, como, fenilglixiloilo o naftilglixiloilo; arilsulfonilo, como, fenilsulfonilo o naftilsulfonilo; heterociclicarbonilo; heterociclicarbonilo, como, tienilacetilo, tienilpropanoilo, tienilbutanoilo, tienilpentanoilo, tienilhexanoilo, tiazolilacetilo, tiadiazolilacetilo o tetrazolilacetilo, heterociclicarbonilo, como, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilo, heterociclicarbonilo o heterociclicarbonilo; o heterociclicarbonilo, como, tiazolilglixiloilo o tienilglixiloilo.

El término "alcoxi" se refiere a radicales de cadena lineal o ramificada que contienen oxígeno que preferentemente cada uno contiene porciones alquilo de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi y tert-butoxi.

La expresión "opcionalmente sustituido" se refiere a un grupo que puede, o no, estar sustituido además con uno o más grupos elegidos entre C₁₋₆ alquilo, C₃₋₆ cicloalquilo, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo, arilo, heterociclilo, halo, haloC₁₋₆alquilo, haloC₃₋₆ cicloalquilo, haloC₂₋₆ alquenoilo, haloC₂₋₆ alquinoilo, haloarilo, haloheterociclilo, hidroxilo, C₁₋₆ alcoxi, C₂₋₆ alquenoilo, C₂₋₆ alquinoilo, ariloxi, heterociclicarbonilo, carboxi, haloC₁₋₆ alcoxi, haloC₂₋₆ alquenoilo, haloC₂₋₆ alquinoilo, haloariloxi, nitro, nitroC₁₋₆ alquilo, nitroC₂₋₆ alquenoilo, nitroarilo, nitroheterociclilo, azido, amino, C₁₋₆ alquilamino, C₂₋₆ alquenoilamino, C₂₋₆ alquinoilamino, arilamino, heterociclicarbonilo acilo, C₁₋₆ alquilacilo, C₂₋₆ alquenoilacilo, C₂₋₆ alquinoilacilo, arilacilo, heterociclicarbonilo, acilamino, aciloxi, aldehído, C₁₋₆ alquilsulfonilo, arilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfonilamino, arilsulfonilamino, C₁₋₆ alquilsulfonilo, arilsulfonilo, C₁₋₆ alquilsulfenilo, C₂₋₆ alquilsulfenilo, arilsulfenilo, carboalcoxi, carboariloxi, mercapto, C₁₋₆ alquiltio, ariltio, aciltio, ciano y análogos. Preferentemente, el sustituyente opcional es C₁₋₄ alquilo, halo C₁₋₄ alquilo, hidroxilo, halo, C₁₋₄ alcoxi o C₁₋₄ alquilacilo.

Las sales de los compuestos de fórmula (IC) son preferentemente farmacéuticamente aceptables, pero se comprenderá que las sales que no son farmacéuticamente aceptables también están comprendidas por el alcance de la presente invención, puesto que son útiles como productos intermedios en la preparación de sales farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de cationes farmacéuticamente aceptables como sodio, potasio, litio, calcio, magnesio, amonio y alquilamonio; sales de adición de ácido de ácidos inorgánicos farmacéuticamente aceptables como clorhídrico, ortofosfórico, sulfúrico, fosfórico, nítrico, carbónico, bórico, sulfámico y bromhídrico; o sales de ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables como acético, propiónico, butírico, tartárico, maleico, hidroximaleico, fumárico, cítrico, láctico, mícico, glucónico, benzoico, succínico, oxálico, fenilacético, metanosulfónico, trihalometanosulfónico, toluenosulfónico, bencenosulfónico, salicílico, sulfanílico, aspártico, glutámico, edético, esteárico, palmítico, oleico, láurico, pantoténico, tánico, ascórbico y valérico. Las sales de grupos amina también pueden comprender sales de amonio cuaternario en las cuales el átomo de nitrógeno amino tiene como sustituyente un grupo orgánico adecuado como un grupo alquilo, alquenoilo, alquinoilo aralquilo.

Las sales se pueden formar por métodos convencionales, por ejemplo haciendo reaccionar la base libre del compuesto con uno o más equivalentes del ácido adecuado en un solvente o medio en el cual la sal sea insoluble, o en un solvente como agua, que se elimina al vacío o por liofilización, o mediante intercambio de aniones de una sal existente por otro anión en una resina de intercambio iónico adecuada.

Además, algunos de los compuestos de la presente invención pueden formar solvatos con agua o solventes orgánicos comunes. Dichos solvatos están comprendidos por el alcance de la invención.

El término "tautómero" se usa en este documento en su sentido más amplio para incluir compuestos de fórmula (IC) que son capaces de existir en un estado de equilibrio entre dos formas isómeras. Dichos compuestos pueden diferir en el enlace que conecta dos átomos o grupos y en la posición de esos átomos o grupos en el compuesto.

El término "isómero" se usa en este documento en su sentido más amplio e incluye isómeros estructurales, geométricos y estereoisómeros. Dado que el compuesto de fórmula (IC) puede tener uno o más centros quirales, es capaz de existir en formas enantiómeras.

Métodos de tratamiento, mejoramiento y/o profilaxis

Los agentes que comprenden el compuesto de fórmula (IC) se pueden utilizar en el tratamiento, el mejoramiento y/o la profilaxis de un tumor cerebral glioma como astrocitoma, GBM y astrocitoma anaplásico, glioma mixto y oligodendroglioma.

La referencia a un "agente" incluye combinaciones de dos o más principios activos. Una "combinación" también incluye composiciones multipartes como una composición de dos partes en la que los agentes se proporcionan por separado y se administran o dispensan por separado, o se mezclan entre sí antes de la dispensación. Por ejemplo, un envase de un producto farmacéutico multipartes puede tener dos o más agentes mantenidos por separado. Por lo tanto, este aspecto de la presente invención incluye una terapia de combinación. La terapia de combinación implica la administración conjunta de un agente y otro principio activo como un compuesto antineoplásico, una citocina, una molécula genética y/o un anestésico.

Las expresiones "cantidad eficaz" y "cantidad terapéuticamente eficaz" de un agente según se usan en este documento, significan una cantidad suficiente del agente para proporcionar el efecto terapéutico o fisiológico o el resultado deseado. Dicho efecto o resultado incluye inhibir la multiplicación o la viabilidad de las células asociadas a un glioma en el cerebro. A veces se manifiestan efectos indeseables, por ejemplo efectos secundarios, junto con el efecto terapéutico deseado; por lo tanto, un médico hace un balance de los beneficios potenciales contra los riesgos potenciales al determinar cuál es una "cantidad eficaz" adecuada. La cantidad exacta necesaria variará de un sujeto a otro, dependiendo de la especie, la edad y el estado general del sujeto, el modo de administración y similares. Por consiguiente, puede no ser posible especificar una "cantidad eficaz" exacta. Sin embargo, una "cantidad eficaz" adecuada en cualquier caso individual puede ser determinada por un experto en el área utilizando sólo experimentación de rutina.

La cantidad eficaz se considera la cantidad necesaria para inhibir la multiplicación o la viabilidad de las células asociadas a un glioma. Las cantidades eficaces incluyen la administración desde aproximadamente 1 ng hasta aproximadamente 1 g/sujeto. La administración puede ser una dosis única o una serie de dosis fraccionadas. Las cantidades eficaces incluyen la administración desde aproximadamente 5 ng hasta aproximadamente 800 mg/sujeto. Las cantidades reales incluyen aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 ng o 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 ng o 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99, 100 mg o 200, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000 mg por paciente.

"Tratar" a un sujeto puede implicar la modulación o el mejoramiento del crecimiento de un tumor cerebral glioma en un sujeto afectado, así como el tratamiento de un sujeto clínicamente asintomático que tiene marcadores bioquímicos o inmunológicos de un posible tumor o del avance de un tumor cerebral glioma, para el beneficio del sujeto. En una realización particular, la presente invención contempla una reducción de la multiplicación o la viabilidad de las células asociadas a un glioma.

La referencia a un "tumor cerebral" incluye un cáncer cerebral. Los términos "tumor" y "cáncer" se pueden utilizar indistintamente en este documento. La referencia a un "glioma" incluye GMB, astrocitoma, astrocitoma anaplásico, glioma mixto, oligodendroglioma o cánceres cerebrales relacionados.

El "sujeto" según se usa en este documento se refiere a un animal, preferentemente un mamífero y más preferentemente un primate que incluye un primate inferior y aún más preferentemente un ser humano que se puede beneficiar de las formulaciones y métodos de la presente invención. Se puede hacer referencia a dicho sujeto, independientemente de si es un animal humano o no humano, como a un individuo, paciente, animal, huésped o receptor. Los agentes y métodos de la presente invención tienen aplicaciones en medicina humana y medicina veterinaria así como, en general, en la cría de animales domésticos o salvajes. Para mayor comodidad, un "animal" incluye una especie aviar como un ave de corral (por ejemplo patos, pollos, pavos y gansos), un pájaro o un ave de caza. La afección en un animal no humano puede no ser natural sino inducida como en un modelo animal.

Como se indicó antes, los animales preferidos son seres humanos, primates no humanos como monos títies, babuinos, orangutanes, primates inferiores como tupia, ganado, animales para pruebas de laboratorio, animales de compañía o animales salvajes cautivos. El destinatario preferido es un ser humano. Sin embargo, se pueden usar modelos animales no humanos.

Algunos ejemplos de animales para pruebas de laboratorio son ratones, ratas, conejos, conejillos de Indias y hámsters. Los conejos y los animales roedores, como ratas y ratones, proporcionan un sistema de prueba o modelo animal conveniente así como los primates y los primates inferiores. El ganado incluye ovejas, vacas, cerdos, cabras, caballos y burros. También se contemplan animales no mamíferos tales como especies aviares, pez cebra, anfibios (incluidos los sapos de caña) y especies de Drosophila como Drosophila melanogaster. En lugar de un modelo animal vivo, un sistema de prueba también puede consistir en un sistema de cultivo tisular.

Formulaciones farmacéuticas

Las formulaciones de la presente invención comprenden al menos uno de los compuestos de fórmula (IC) junto con uno o más portadores farmacéuticamente aceptables y opcionalmente otros agentes terapéuticos. Cada portador debe ser farmacéuticamente "aceptable" en el sentido de que debe ser compatible con los otros ingredientes de las formulaciones y no debe ser nocivo para el sujeto. Los portadores pueden incluir excipientes y otros aditivos como diluyentes, detergentes, colorantes, humectantes o emulsionantes, amortiguadores del pH, conservantes y análogos. Las formulaciones incluyen las adecuadas para administración oral, rectal, nasal, tópica (incluidas bucal y sublingual), vaginal o parenteral (como subcutánea, intramuscular, intravenosa e intradérmica). Las formulaciones se pueden presentar de manera conveniente en formas farmacéuticas y se pueden preparar por métodos bien

conocidos en el área farmacéutica. Dichos métodos incluyen el paso de asociar el principio activo con el portador que integra uno o más ingredientes accesorios. En general, las formulaciones se preparan asociando uniforme e íntimamente el principio activo con portadores líquidos, diluyentes, adyuvantes y/o excipientes, o portadores sólidos finamente divididos, o ambos, y luego si fuera necesario dando forma al producto.

Los compuestos de fórmula (IC) se pueden administrar por vía oral, tópica o parenteral en formulaciones en formas farmacéuticas que contienen portadores, adyuvantes y vehículos atóxicos convencionales, farmacéuticamente aceptables. El término parenteral según se usa en este documento incluye inyecciones subcutáneas, aerosol para administración a los pulmones o la cavidad nasal, inyección intravenosa, intramuscular, intratecal, intracraneal, intraocular o técnicas de infusión.

La presente invención también proporciona formulaciones farmacéuticas tópicas, orales y parenterales adecuadas para utilizar en los nuevos métodos de tratamiento de la presente invención. Los compuestos de la presente invención se pueden administrar oralmente como comprimidos, suspensiones acuosas u oleosas, pastillas, trociscos, polvos, gránulos, emulsiones, cápsulas, jarabes o elixires. Las formulaciones para uso oral pueden contener uno o más agentes elegidos entre el grupo de los edulcorantes, saborizantes, colorantes y conservantes para producir preparaciones farmacéuticamente elegantes y agradables al paladar. Los edulcorantes adecuados incluyen sacarosa, lactosa, glucosa, aspartamo o sacarina. Los desintegrantes adecuados incluyen almidón de maíz, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, goma xantano, bentonita, ácido algínico o agar. Los saborizantes adecuados incluyen esencia de menta piperita, esencia de wintergreen, saborizantes de cereza, naranja o frambuesa. Los conservantes adecuados incluyen benzoato de sodio, vitamina E, alfatocoferol, ácido ascórbico, metilparabeno, propilparabeno o bisulfito de sodio. Los lubricantes adecuados incluyen estearato de magnesio, ácido esteárico, oleato de sodio, cloruro de sodio o talco. Los retardantes adecuados incluyen monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Los comprimidos contienen el principio activo mezclado con excipientes atóxicos farmacéuticamente aceptables que son adecuados para la fabricación de los mismos.

Estos excipientes pueden ser por ejemplo, (1) diluyentes inertes, como carbonato de calcio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; (2) granulantes y desintegrantes, como almidón de maíz o ácido algínico; (3) aglutinantes, como almidón, gelatina o acacia, y (4) lubricantes, como estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Estos comprimidos pueden no recubrirse o recubrirse usando las técnicas conocidas para retardar la desintegración y absorción en el tubo digestivo, y proporcionar así una acción sostenida durante un período más prolongado. Por ejemplo, se puede emplear un material retardador como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. El recubrimiento también se puede realizar usando las técnicas descritas en las patentes de Estados Unidos N° 4,256,108; 4,160,452; y 4,265,874 para preparar comprimidos terapéuticos osmóticos de liberación controlada.

Los compuestos anteriores así como el principio farmacéuticamente activo útiles en el método de la invención se pueden administrar, para aplicación *in vivo*, por vía parenteral mediante inyección o por perfusión gradual en el tiempo, independientemente o conjuntamente. La administración puede ser por vía intraocular, intravenosa, intraarterial, intraperitoneal, intramuscular, subcutánea, intracavidad, transdérmica o por infusión mediante, por ejemplo, bomba osmótica. Para los estudios *in vitro* los agentes se pueden agregar o disolver en un tampón biológicamente aceptable adecuado y agregar a una célula o un tejido.

Las preparaciones para administración parenteral incluyen soluciones, suspensiones y emulsiones, acuosas o no acuosas, estériles. Los ejemplos de solventes no acuosos son propilenglicol, polietilenglicol, aceites vegetales como aceite de oliva y ésteres orgánicos inyectables como oleato de etilo. Los vehículos acuosos incluyen agua, soluciones, emulsiones o suspensiones alcohólicas o acuosas, como solución salina y medios amortiguados. Los vehículos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, solución de Ringer con dextrosa, dextrosa y cloruro de sodio, solución de Ringer lactada, los vehículos intravenosos incluyen reponedores de líquidos y nutrientes, reponedores de electrolitos (como los basados en la solución de Ringer con dextrosa), y similares. También pueden estar presentes conservantes y otros aditivos como, por ejemplo, antibióticos, antioxidantes, atenuantes, factores de crecimiento, gases inertes y similares.

La presente invención incluye diversas formulaciones farmacéuticas útiles para mejorar la enfermedad. Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con una realización de la invención se preparan llevando uno de los compuestos anteriores, sus análogos, derivados o sales, o combinaciones de los compuestos anteriores y uno o más principios farmacéuticamente activos, a una forma adecuada para la administración a un sujeto utilizando portadores, excipientes y aditivos o auxiliares. Los portadores o auxiliares utilizados frecuentemente incluyen carbonato de magnesio, dióxido de titanio, lactosa, manitol y otros azúcares, talco, proteínas lácteas, gelatina, almidón, vitaminas, celulosa y sus derivados, aceites animales y vegetales, polietilenglicoles y solventes como agua estéril, alcoholes, glicerol y alcoholes polihídricos. Los vehículos intravenosos incluyen reponedores de líquidos y nutrientes. Los conservantes incluyen antibióticos, antioxidantes, atenuantes y gases inertes. Otros portadores farmacéuticamente aceptables incluyen soluciones acuosas, excipientes atóxicos, como, sales, conservantes, tampones y similares, como se describe, por ejemplo, en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a ed. Williams y Wilkins (2000) y The British National Formulary 43^a ed. (British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2002; <http://bnf.rhn.net>), cuyos contenidos se incorporan en este documento por referencia. El pH y la concentración exacta de los diversos componentes de las formulaciones farmacéuticas se ajustan según

la práctica de rutina en el área. Véase Goodman y Gilman's The Pharmacological Basis for Therapeutics (7ª ed., 1985).

5 Las formulaciones farmacéuticas se preparan y se administran preferentemente en formas farmacéuticas. Las formas farmacéuticas sólidas pueden ser comprimidos, cápsulas y supositorios. Para el tratamiento de un sujeto, dependiendo de la actividad del compuesto, la manera de administración, la naturaleza y gravedad del trastorno, la edad y el peso corporal del sujeto, se pueden usar dosis diarias diferentes. Bajo ciertas circunstancias, no obstante, pueden ser adecuadas dosis diarias mayores o menores. La administración de la dosis diaria se puede llevar a cabo mediante una sola administración de una forma farmacéutica individual o mediante la administración de varias formas farmacéuticas más pequeñas y también mediante administración múltiple de dosis fraccionadas a intervalos específicos.

15 Las formulaciones farmacéuticas de acuerdo con la invención se pueden administrar local o sistémicamente en una dosis terapéuticamente eficaz. Las cantidades eficaces para este uso dependerán, por supuesto, de la gravedad de la enfermedad y del peso y el estado general del sujeto. Habitualmente, las dosis utilizadas *in vitro* pueden proporcionar una guía útil acerca de las cantidades útiles para la administración *in situ* de la composición farmacéutica, y se pueden usar modelos animales para determinar dosis eficaces para el tratamiento de los efectos secundarios citotóxicos. Diversas consideraciones se describen, por ejemplo, en Langer, Science, 249: 1527, 1990.

20 Las formulaciones para uso oral pueden estar en forma de cápsulas de gelatina dura en las que el principio activo se mezcla con un diluyente sólido inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín. También pueden estar en forma de cápsulas de gelatina blanda en las que el principio activo se mezcla con agua o un medio oleoso, como aceite de cacahuate, vaselina líquida o aceite de oliva.

25 Las suspensiones acuosas contienen normalmente los principios activos mezclados con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden ser (1) suspendentes como carboximetilcelulosa sódica, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto y goma acacia; (2) dispersantes o humectantes que pueden ser (a) fosfátidos de origen natural como lecitina; (b) un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, por ejemplo, estearato de polioxietileno; (c) un producto de condensación de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga, por ejemplo, heptadecaetilenoicetanol; (d) un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y hexitol como monooleato de polioxietileno sorbitol, o (e) un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, por ejemplo, monooleato de polioxietileno sorbitán.

35 Las formulaciones farmacéuticas pueden estar en forma de una suspensión, acuosa u oleaginosa, inyectable estéril. Esta suspensión se puede formular según métodos conocidos utilizando aquellos dispersantes o humectantes y suspendentes adecuados que han sido mencionados precedentemente. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente atóxico aceptable para uso parenteral, por ejemplo, como una solución en 1,3-butanodiol. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear se encuentran el agua, la solución de Ringer y la solución isotónica de cloruro de sodio. Además, convencionalmente se emplean aceites fijos estériles como solvente o medio de suspensión. Con este fin, se puede utilizar cualquier aceite fijo blando incluidos los mono o diglicéridos sintéticos. Además, en la preparación de inyectables se pueden usar ácidos grasos como el ácido oleico.

45 Los compuestos anteriores también se pueden administrar en forma de sistemas de administración de liposomas, como vesículas unilamelares pequeñas, vesículas unilamelares grandes y vesículas multilamelares. Los liposomas se pueden formar a partir de diversos fosfolípidos, como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

50 Los compuestos anteriores también se pueden presentar para utilizar en forma de formulaciones veterinarias, que se pueden preparar, por ejemplo, por los métodos convencionales en esa área. Los ejemplos de dichas formulaciones veterinarias incluyen las adaptadas para:

55 (a) administración oral, aplicación externa, por ejemplo pócimas (por ej. soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas); comprimidos o bolos; polvos, gránulos o pellets para mezclar con raciones; pastas para aplicación a la lengua;

(b) administración parenteral por ejemplo mediante inyección subcutánea, intramuscular o intravenosa, por ej. como una solución o suspensión estéril; o (cuando corresponda) por inyección intramamaria donde una suspensión o solución es introducida en la ubre a través del pezón;

60 (c) aplicaciones tópicas, por ej. como una crema, pomada o aerosol aplicado a la piel; o

(d) intravaginalmente, por ej. como un pesario, crema o espuma.

La presente invención se describe más a fondo mediante los ejemplos no limitantes siguientes.

65 Ejemplos

Ejemplo 1**Evaluación de los compuestos**

- 5 Los ensayos siguientes se utilizaron en la evaluación de los compuestos a fin de determinar su idoneidad para ser utilizados en los métodos de la presente invención.

Ensayo 1. Ensayos de neurotoxicidad

- 10 Cultivos primarios de neuronas corticales

Se prepararon cultivos corticales según se describió previamente (White et al., J Neuroscience 18:6207-6217, 1998). Se extrajeron córtex embrionarios del día 14 de ratón BL6Jx129sv, se disecaron sin meninges y se disociaron en tripsina al 0.025% (peso/vol). Las células disociadas se distribuyeron en placas de cultivo de 48 pocillos a una densidad de 2×10^5 células/ml en MEM con 25% (vol/vol) de FCS y 5% (vol/vol) de HS y se incubaron a 37 °C durante 2 h. Después se reemplazó el medio con medio Neurobasal (Invitrogen Life Technologies) y suplementos B27 (Invitrogen Life Technologies). Los cultivos se mantuvieron a 37 °C en 5% de CO₂. Antes de la experimentación, el medio de cultivo se reemplazó con medio neurobasal y B27 sin antioxidantes (Invitrogen Life Technologies).

(a) Ensayo MTS de viabilidad celular

Se determinó la viabilidad celular usando el ensayo MTS. El medio de cultivo se reemplazó con medio neurobasal recién preparado más suplementos B27 menos antioxidantes. Volumen 1/10 de solución MTS (Cell Titre 96 Aqueous One, Promega Corporation) y se incubó a 37 °C durante 2 h. Se midieron alícuotas de 200 microlitros con un espectrofotómetro a 560 nm.

(b) Ensayo de citotoxicidad del compuesto de prueba

Se cultivaron células neuronales corticales durante cinco días según el ensayo 2 en medio NB y suplemento B27.

El día seis los compuestos de prueba se agregaron a los cultivos de células neuronales en medio NB y suplemento B27 sin antioxidantes.

Los compuestos de prueba se disolvieron en DMSO al 100% hasta una concentración de 2.5 mM (10 mM si se había pesado un exceso del compuesto por vial - después diluida a 2.5 mM). Se diluyó en serie 1 en 10 la solución madre 2.5 mM para dar soluciones de trabajo 250 µM, 25 µM, y 2.5 µM. Los compuestos de prueba no se agregaron directamente a las células, sino que se agregaron a la "placa de fármaco" de 48 pocillos según se indica a continuación:

40 Preparación de la "placa de fármaco".

A una placa de 48 pocillos agregar:

- Pocillo 1: 576 µl de NB + B27 (sin antioxidante)* + 24 µl de compuesto de prueba 2.5 µM
 Pocillo 2: 576 µl de NB + B27 (sin antioxidante) + 24 µl de compuesto de prueba 25 µM
 45 Pocillo 3: 576 µl de NB + B27 (sin antioxidante) + 24 µl de compuesto de prueba 250 µM
 Pocillo 4: 576 µl de NB + B27 (sin antioxidante) + 24 µl de compuesto de prueba 2.5 µM
 Pocillo 5: 576 µl de NB + B27 (sin antioxidante) + 24 µl de compuesto de prueba 25 µM
 Pocillo 6: 576 µl de NB + B27 (sin antioxidante) + 24 µl de compuesto de prueba 250 µM
 Pocillo 7: 576 µl de NB + B27 (sin antioxidante) + 24 µl de diluyente del compuesto de prueba**
 50 Pocillo 8: 600 µl de NB + B27 (sin antioxidante)

La placa de fármaco se incubó a 37 °C durante 15 minutos. Se agregaron 200 µl de cada pocillo por triplicado a la placa de células correspondiente. La placa de células se incubó a 37 °C durante 4 días.

55 * Medio NB + B27 (sin antioxidantes),

** Diluyente PBT DMSO al 10% en NB + B27 (sin antioxidantes)

Al finalizar el ensayo se agregó un volumen 1/10 de MTS por cada pocillo de la placa (es decir 25 µl/250 µl). Las placas se incubaron a 37 °C durante 2 horas y después se leyó la absorbancia a 560 nm.

60

Ensayo 2. Ensayo de solubilidad

Las soluciones madre de los compuestos de prueba (1 mM) se prepararon en dimetilsulfóxido. Los compuestos que no se disolvieron se clasificaron como no solubles (N). Las soluciones madre en DMSO se diluyeron 1 en 100 en PBS de pH 7.4. Los compuestos que produjeron una solución transparente se clasificaron como solubles (Y),

65

mientras que los compuestos que produjeron una suspensión translúcida después de la disolución en DMSO se clasificaron como "hechos polvo" (C).

Ensayo 3. Propiedades fisicoquímicas

Cálculos de superficie polar (SP)

Los valores de superficie polar se calcularon usando el programa basado en la web disponible a través de "Molinspiration", un paquete para el cálculo de propiedades moleculares.

Mediciones turbidimétricas de solubilidad

La solubilidad estimada se midió tanto a pH 2.0 como a pH 6.5. Estos valores están dentro del intervalo de pH que se puede prever a lo largo del tracto gastrointestinal proximal en los seres humanos.

Los compuestos se disolvieron en DMSO a concentraciones adecuadas y luego se agregaron en concentraciones conocidas a HCl 0.01 M (aproximadamente pH = 2.0) o a tampón isotónico de fosfato de pH 6.5, la concentración final de DMSO fue de 1%. Después las muestras se analizaron por nefelometría para determinar un intervalo de solubilidad (Bevan y Lloyd, Anal. Chem. 72:1781-1787, 2000).

Valores de cLog P

Se determinaron los valores de Log P teóricos usando el software de ACD Log P. Los valores citados se calcularon a partir de una base de datos sin entrenamiento y se refirieron a las especies no ionizadas.

E Log D

Se midieron los valores efectivos de Log D usando un método cromatográfico que emplea una columna SUPELCOSIL LC-ABZ con una fase móvil saturada de octanol a pH 7.4. Véase F. Lombardo et al, J. Med. Chem. 2000, 43, 2922-2928.

Ensayo 4. Penetración de la barrera hematoencefálica

Cada compuesto de prueba demostró permeabilidad a través de la barrera hematoencefálica sana.

Se administró una inyección en bolo de cada uno de los compuestos de prueba (50 µL de una solución acuosa de 3 mg/mL que contenía 40% de propilenglicol y 10% de etanol) por inyección en la vena de la cola a ratones suizos exocriados machos (5-7 semanas de vida).

Cinco y sesenta minutos post dosis (n = 3 ratones en cada tiempo), se extrajo sangre por punción cardíaca y se extrajo todo el cerebro mediante una incisión a través de la parte posterior del cráneo. Los ratones se anestesiaron aproximadamente 3-4 minutos antes de la extracción de sangre y cerebro con una inyección intraperitoneal de ketamina y xilacina (133 mg/kg y 10 mg/kg, respectivamente).

El cerebro entero se colocó en viales de polipropileno pesados previamente y se almacenó a -20 °C hasta su análisis. El día del análisis, el cerebro entero se homogeneizó en 3 partes de agua (en hielo para reducir la posibilidad de degradación *ex vivo* del cerebro) y una alícuota del homogeneizado de cerebro y plasma se analizó por LCMS para determinar la concentración del compuesto. Se prepararon patrones agregando cantidades conocidas al blanco de homogeneizado de cerebro, y ambas muestras y los patrones se procesaron agregando acetonitrilo al homogeneizado de tejido, centrifugando e inyectando una alícuota del sobrenadante en el LCMS.

Para asegurar la recuperación completa del compuesto desde el cerebro, al homogeneizado de cerebro se le agregó una cantidad conocida de compuesto (en 50% de acetonitrilo:50% de agua) en una concentración nominal de 500 ng/mL. Después se determinó la concentración de compuesto en el sobrenadante por LCMS y se comparó con la concentración del sobrenadante cuando se agregó el compuesto luego de la precipitación con acetonitrilo.

Cálculos

$C_{\text{cerebro}} = C_{\text{homogeneizado de cerebro}} - C_{\text{vasculatura cerebral}}$	$C_{\text{vasculatura cerebral}} = C_{\text{plasma}} * V_p$
$B : P = \frac{C_{\text{cerebro}}}{C_{\text{plasma}}}$	$P_{\text{ap}} \text{ (cm/s)} = \frac{C_{\text{cerebro}}}{\int_b^t C_{\text{plasma}} \cdot dt * A}$

- C_{cerebro} = concentración de compuesto en el parénquima cerebral (ng/g)
- $C_{\text{homogeneizado de cerebro}}$ = concentración del compuesto en el homogeneizado de cerebro (ng/g)
- $C_{\text{vasculatura cerebral}}$ = concentración de compuesto en la vascular tura cerebral (ng/g)
- C_{plasma} = concentración de compuesto en el plasma (ng/mL)
- 5 V_p = volumen plasmático cerebral (26 $\mu\text{L/g}$ para los ratones suizos exocriados machos)
- B:P = relación entre cerebro y plasma
- P_{ap} = coeficiente de permeabilidad aparente del compuesto que atraviesa la barrera hematoencefálica

10 $\int_0^t C_{\text{plasma}} \cdot dt$ = **concentración de compuesto en el plasma desde el tiempo cero hasta 5 min post dosis**

(equivalente a la concentración plasmática a los 5 min post dosis, suponiendo que no hay retrodifusión del cerebro al plasma en este período de tiempo)

15 A = área de la superficie de los capilares que forman la barrera hematoencefálica (240 cm^2/g de peso del cerebro para el ratón)

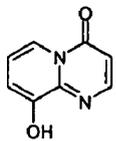
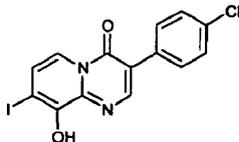
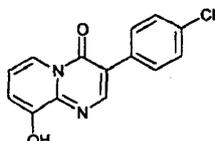
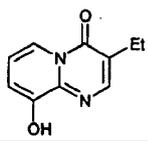
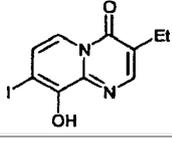
Las concentraciones cerebrales y plasmáticas de los compuestos luego de la administración IV a ratones suizos exocriados machos en una dosis nominal de 5 mg/kg se muestran en la figura 1. Cada compuesto ensayado demuestra un nivel de permeabilidad a través de una barrera hematoencefálica sana.

20 **Ejemplo 2**

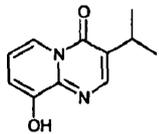
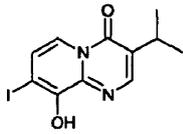
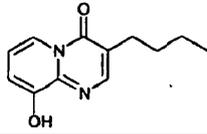
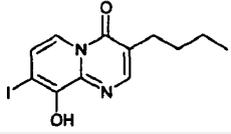
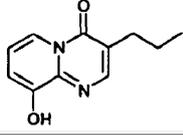
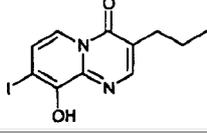
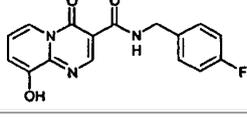
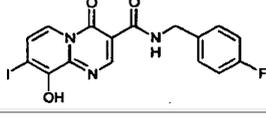
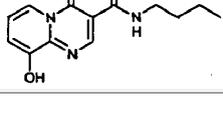
Propiedades de los compuestos

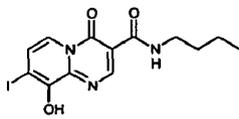
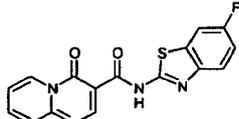
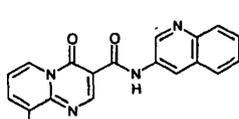
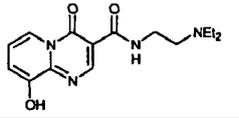
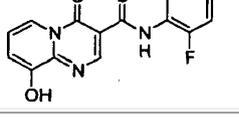
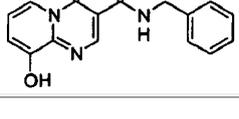
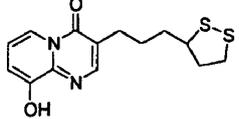
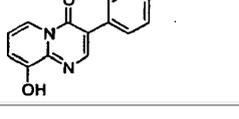
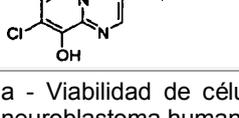
La tabla siguiente proporciona las propiedades y las estructuras de los compuestos de la presente invención.

25

	Eficacia <i>in vivo</i> y perfil de seguridad					
	Citotoxicidad (% de viables a 1 y 10 μM) ^a	Padres PM/PSA	ClogP ElogD (E) o ClogD (C)	Toxicidad a 30 mg/kg ^b	Concentración plasmática en ratones ^c	Relación B:P ^d
		162.15				
	<u>Células neuronales:</u>	398.6	3.41	10 días, signos tóxicos suaves	Hasta 450 ng/mL	
	41, 33	52.9				
	<u>Células neuronales:</u>	272.7	2.62			
	97,42					
	<u>Células M17:</u>					
	<u>Células M17:</u>	190.2	0.84			
	96.1, 27.1					
	<u>Células M17:</u>	316.1	1.63	<u>A 10 mg/kg</u>	<u>A 10 mg/kg:</u>	
	82.5,23.3			10 días, nada	Hasta 7082 ng/mL	

ES 2 474 865 T3

Eficacia <i>in vivo</i> y perfil de seguridad						
	Citotoxicidad (% de viables a 1 y 10 μ M) ^a	Padres PM/PSA	ClogP ElogD (E) o ClogD (C)	Toxicidad a 30 mg/kg ^b	Concentración plasmática en ratones ^c	Relación B:P ^d
	<u>Células M17:</u>	204.2	1.24	10 días, nada	hasta 409 ng/ml	
	99.7, 45.6					
	<u>Células M17:</u>	330.12	2.03	10 días, 1/4 muerte, restantes 1/3 signos suaves		
	96.7, 44.2					
	<u>Células M17:</u>	218.25	1.90	10 días, nada		
	73.6, 37					
	<u>Células M17:</u>	344.15	2.69	10 días, 2/4 muertes		
	101.7, 58.7					
	<u>Células M17:</u>	204.23	1.37	10 días, nada	hasta 690 ng/ml	
	79.1, 45.2					
	<u>Células M17:</u>	330.12	2.16	10 días, nada	hasta 11742 ng/ml	0.02 a los 5 min, 0.03 a los 60 min
	80.8, 47.6	52.9				
	<u>Células M17:</u>	313.28	1.31			
	76.7, 54.2					
	<u>Células M17:</u>	439.18	2.09	7 días, 4/4 muertes		
	89.6, 23.4					
	<u>Células M17:</u>	261.28	0.78			
	98.8, 48.4					
	<u>Células M17:</u>	387.17	1.56	10 días, nada	hasta 27598 ng/ml	
	85.3, 63.4					

Eficacia <i>in vivo</i> y perfil de seguridad						
	Citotoxicidad (% de viables a 1 y 10 μ M) ^a	Padres PM/PSA	ClogP ElogD (E) o ClogD (C)	Toxicidad a 30 mg/kg ^b	Concentración plasmática en ratones ^c	Relación B:P ^d
						
	<u>Células M17:</u> 60.1, 34.2	356.34	1.45			
	<u>Células M17:</u> 102.1, 32.84	332.31	1.27			
	<u>Células M17:</u> 115.2, 102.7	304.34	0.66			
	<u>Células M17:</u> 99.4, 67.1	317.25	0.68			
	<u>Células M17:</u> 92.7, 97.3	295.29	1.16	10 días, nada	Hasta 22.2 ng/mL	
	<u>Células M17:</u> 106.1, 27.24	308.42	2.36			
	<u>Células M17:</u> 75.3, 33.8	256.23	2.05			
	<u>Células M17:</u> 98.1, 38.9					

a - Viabilidad de células neuronales corticales cultivadas primariamente (células neuronales) o células M17 de neuroblastoma humano (células M17) en presencia del compuesto de prueba a concentraciones de 1 y 10 μ M.

b - Observaciones visuales

c - Conformación de la presencia de compuesto en el plasma en uno o dos tiempos (entre 30 minutos y 4 h)

Eficacia <i>in vivo</i> y perfil de seguridad						
	Citotoxicidad (% de viables a 1 y 10 μ M) ^a	Padres PM/PSA	ClogP ElogD (E) o ClogD (C)	Toxicidad a 30 mg/kg ^b	Concentración plasmática en ratones ^c	Relación B:P ^d
Captación cerebral del compuesto de prueba luego de la administración IV a ratones suizos exocriados machos en una dosis nominal de 5 mg/kg. Los resultados se expresan como la relación cerebro:plasma a los 5 min y 60 min post dosis.						

Ejemplo 3

Compuestos de prueba para la eficacia *in vitro* e *in vivo*

5 Se analizaron 12 compuestos para determinar la eficacia *in vitro* y 4 para la eficacia *in vivo*.
 Se utilizó un portador en emulsión como control para los sistemas de prueba *in vitro* e *in vivo*. Todos los compuestos se analizaron inicialmente mediante pruebas *in vitro* para determinar un perfil de eficacia con tres líneas celulares de glioma y una línea celular de control. Los resultados se muestran en las figuras 2 a 5.

Diseño experimental

Protocolo de eficacia *in vitro*

15 La eficacia *in vitro* de los artículos de prueba se analizó mediante el ensayo de viabilidad celular MTT.
 Se emplearon las líneas celulares siguientes para determinar la viabilidad celular al exponerlas a los artículos de prueba: C6 - línea celular de glioma en rata (Figura 1), VMDK - línea celular de glioma en ratón (Fig. 3), U87MG - línea celular de glioma humano (Figura 2), 3T3 - línea celular de control (Fig. 4).
 Las células se distribuyeron en placas de 96 pocillos con 100 μ l de medio de cultivo celular y se dejó que se adhirieran durante 24 horas lo que permitió aproximadamente un 50% de confluencia. A las 24 horas, se reemplazó el medio de las células con medio de cultivo recién preparado que contenía los compuestos o las emulsiones portadoras.
 Luego las células se incubaron y cultivaron durante un período designado (72 horas) después de lo cual se añadió la solución MTT a los pocillos y se incubó a 37 °C durante 1-2 horas. Después se midió la absorbancia de cada pocillo con un lector de placas a 570 nm. Se calcularon los perfiles de eficacia pertinentes para las células incubadas en ausencia de los compuestos durante el curso del experimento.

Protocolo de eficacia *in vivo*

35 Se utilizaron 2 dosis: la dosis máxima tolerada y un nivel por debajo de la dosis máxima tolerada.
 Se emplearon 3 modelos de ratón:
 C6 - modelo de xenoinjerto de ratón (modelo de glioma)
 SMA560 - VMDK modelo de ratón (modelo de glioma)
 U87MG - modelo de ratón atómico
C6 - CBA modelo de xenoinjerto (ATCC número: CCL-107)
 Este modelo se usó para analizar 4 compuestos.
SMA560 - VMDK modelo de ratón (ATCC número: CCL-163)
 Este modelo se usó para analizar 4 compuesto que se habían analizado previamente con el modelo de xenoinjerto C6.
U87MG modelo de ratón atómico (ATCC número: CRL-9589)
 Este modelo se usó para analizar 2 compuestos.

- 5 Inicialmente, se utilizaron ratones CBA para recibir una inoculación intracraneal de células de glioma C6. En resumen, se inocularon 1×10^6 células en el hemisferio izquierdo en el día 5 post inoculación de células C6. Los ratones recibieron diariamente administración intraperitoneal (ip) de los artículos de prueba en una emulsión portadora o emulsión portadora sola como control durante 8 días hasta el día 12. El día 14, se practicó la eutanasia a los ratones mediante inhalación de CO_2 y se les extrajo el cerebro para el procesamiento histológico.
- 10 La cepa de ratón VMDK se utilizó después para analizar los artículos de prueba y las emulsiones portadoras idénticos según el modelo de xenoinjerto C6 en los ratones CBA. Los ratones VMDK recibieron una inoculación de 1×10^5 células SMA560 en el hemisferio izquierdo por métodos estándar. En el día 5 post inoculación de células SMA560, los ratones recibieron diariamente administración ip de los agentes en una emulsión portadora o emulsión portadora sola como control, durante 12 días hasta el día 16. En el modelo de SMA560 se usaron dosis idénticas de artículos de prueba y de emulsiones portadoras que las utilizadas en el modelo de xenoinjerto de C6. El día 18, se practicó la eutanasia a los ratones mediante inhalación de CO_2 y se les extrajo el cerebro para el procesamiento histológico.
- 15 Para analizar los agentes se utilizó un modelo de ratón atómico utilizando la línea celular de glioma humano U87MG. La cepa Nu/nu de ratón atómico recibió una inoculación de 1×10^6 de células U87MG en el hemisferio izquierdo. En el día 5 post inoculación de células U87MG, los ratones recibieron diariamente administración ip de los agentes o de emulsión portadora sola como control durante 12 días hasta el día 16. El día 18, se practicó la eutanasia a los ratones mediante inhalación de CO_2 y se les extrajo el cerebro para el procesamiento histológico.
- 20 Se usaron cortes teñidos con hematoxilina y eosina para medir las dimensiones del tumor a fin de determinar la eficacia de los compuestos de prueba sobre el crecimiento del tumor con respecto a los ratones de control.
- 25 Los resultados de los efectos de los compuestos A *, B *, S y H * se muestran en las figuras 6a a d. *Sólo como referencia
- Las gráficas se pueden resumir de la manera siguiente:
- 30 El eje Y se refiere al área del tumor en píxeles.
- Los números en las barras se refieren al total de ratones en cada grupo (los ratones que se encontraron muertos muy precozmente o los cerebros que no se pudieron muestrear debido a que otro ratón le había masticado la cabeza no se incluyeron).
- 35 Los números con el asterisco se refieren a los grupos en los que los ratones pueden haber sido sacrificados 1 o 2 días antes debido a que estaban enfermos o haberlos encontrado muertos. Estos fueron incluidos en los cálculos finales porque sus tumores eran bastante grandes y cuando fueron sacrificados cerca del punto final de sacrificio.
- 40 Se debe comprender que, si en este documento se hace referencia a cualquier publicación del estado anterior de la técnica, dicha referencia no constituye una admisión de que la publicación forma parte del conocimiento general común en el área, en Australia ni en ningún otro país.
- 45 En las reivindicaciones siguientes y en la descripción precedente de la invención, excepto cuando el contexto exija lo contrario debido al lenguaje expreso o la implicación necesaria, las palabras "comprenden" o variaciones como "comprende" o "que comprende(n)" se utilizan en un sentido inclusivo, es decir, para especificar la presencia de las características indicadas pero no para excluir la presencia o la adición de otras características en diversas realizaciones de la invención.
- 50 Los expertos en el área podrán apreciar que la invención descrita es susceptible de variaciones y modificaciones que no son las descritas específicamente. Se debe entender que la invención incluye todas esas variaciones y modificaciones. La invención también incluye todos los pasos, las características, las composiciones y los compuestos mencionados o indicados en esta memoria, individual o colectivamente, y cualquiera y todas las combinaciones de dos o más de dicho pasos o características.
- 55

BIBLIOGRAPHY

Bevan and Lloyd, *Anal. Chem.* 72:1781-1787, 2000

Goodman and Gilman's, *The Pharmacological Basis for Therapeutics* 7th ed., 1985

5 Lombardo et al, *J. Med. Chem.* 43:2922-2928, 2000

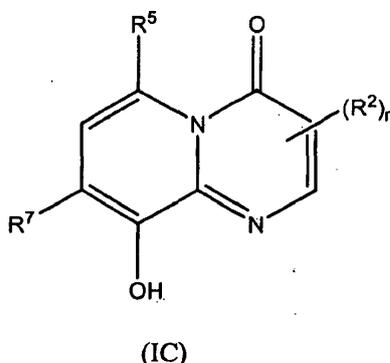
Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 20th ed. Williams and Wilkins, 2000

The *British National Formulary* 43rd ed., British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2002

10

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (IC) destinado al tratamiento, el mejoramiento y/o la profilaxis de un tumor cerebral glioma:

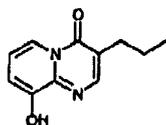


en el cual:

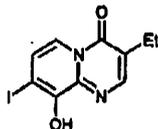
- 10 R^2 es H; C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido; C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido; C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido; C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido; fenilo opcionalmente sustituido; heterocicilo opcionalmente sustituido; CN; OR^6 , SR^6 , COR^6 , CSR^6 , $HCNOR^6$ o $HCNNR^6$ en los cuales R^6 es H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido, C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterocicilo
- 15 opcionalmente sustituido; NR^8R^9 o $SO_2NR^8R^9$ en los cuales R^8 y R^9 se eligen independientemente entre H, C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido, C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido y heterocicilo opcionalmente sustituido; $CONR^9R^{10}$ en el cual R^9 es el definido antes y R^{10} es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido, C_{3-6} cicloalquilo
- 20 opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterocicilo opcionalmente sustituido; $CH_2CONR^8R^9$ en el cual R^8 y R^9 son los definidos antes; y $(CH_2)_nNR^9R^{11}$ en el cual R^9 es el definido antes y R^{11} se elige entre C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido, alquino opcionalmente sustituido, C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido, heterocicilo opcionalmente sustituido y SO_2R^{12} en el cual R^{12} es C_{1-6} alquilo opcionalmente sustituido, C_{2-6} alqueno opcionalmente sustituido, C_{2-6} alquino opcionalmente sustituido, C_{3-6} cicloalquilo opcionalmente sustituido, fenilo opcionalmente sustituido o heterocicilo opcionalmente sustituido y n es 1 a 6;
- 25 R^5 y R^7 se seleccionan independientemente entre H, C_{1-6} alquilo y halo; y r es 1 o 2; sus sales, hidratos, solvatos, tautómeros, isómeros geométricos y/o estereoisómeros,
- 30 donde, en las definiciones anteriores, los sustituyentes opcionales son uno o más grupos elegidos entre C_{1-6} alquilo, C_{3-6} cicloalquilo, C_{2-6} alqueno, C_{2-6} alquino, fenilo, heterocicilo, halo, halo C_{1-6} alquilo, halo C_{3-6} cicloalquilo, halo C_{2-6} alqueno, halo C_{2-6} alquino, halofenilo, haloheterocicilo, hidroxilo, C_{1-6} alcoxi, C_{2-6} alquenoiloxi, C_{2-6} alquinoiloxi, fenilo, heterociciloiloxi, carboxilo, halo C_{1-6} alcoxi, halo C_{2-6} alquenoiloxi, halo C_{2-6} alquinoiloxi, halofenilo, nitro, nitro C_{1-6} alquilo, nitro C_{2-6} alqueno, nitrofenilo, nitroheterocicilo, azido, amino, C_{1-6} alquilamino, C_{2-6} alquenoilamino, C_{2-6} alquinoilamino, fenilamino, heterocicililamino, acilo, C_{1-6} alquilacilo, C_{2-6} alquenoilacilo, C_{2-6} alquinoilacilo, fenilacilo, heterocicililacilo, acilamino, aciloxi, aldehído, C_{1-6} alquilsulfonilo, fenilsulfonilo, C_{1-6} alquilsulfonilamino, fenilsulfonilamino, C_{1-6} alquilsulfoniloxi, fenilsulfoniloxi, C_{1-6} alquilsulfenilo, C_{2-6} alquilsulfenilo, fenilsulfenilo, carboalcoxi, carbofenilo, mercapto, C_{1-6} alquiltio, feniltio, aciltio y ciano;
- 40 y donde, en las definiciones anteriores, heterocicilo indica grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno; grupos heteromonocíclicos saturados de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 4 átomos de nitrógeno; grupos heterocíclicos insaturados condensados que contienen de 1 a 5 átomos de nitrógeno; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno;
- 45 grupos heteromonocíclicos saturados de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de oxígeno y de 1 a 3 átomos de nitrógeno; grupos heteromonocíclicos insaturados de 5 o 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno; o grupos heteromonocíclicos saturados de 3 a 6 miembros que contienen de 1 a 2 átomos de azufre y de 1 a 3 átomos de nitrógeno.

2. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, que está presente en una dosis específica entre 200 y 800 mg.

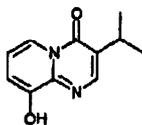
3. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, que está presente en una dosis específica de 500 mg.
- 5 4. Un compuesto para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el tumor cerebral glioma se elige entre astrocitoma, GBM, astrocitoma anaplásico, glioma mixto y oligodendroglioma.
5. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 4 donde el glioma es astrocitoma.
- 10 6. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 4 donde el glioma es GBM.
7. Un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 4 donde el glioma es astrocitoma anaplásico.
- 15 8. un compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1 donde el compuesto de fórmula (IC) se elige entre los compuestos siguientes:



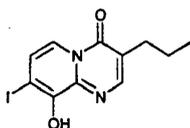
Compuesto S



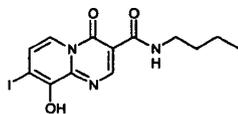
Compuesto V



Compuesto W



Compuesto X

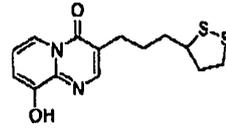
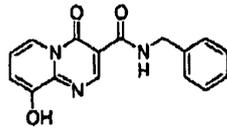
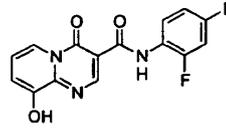
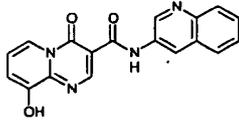


Compuesto Y

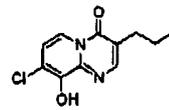
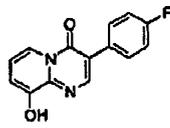
- 30 9. Una formulación que comprende un compuesto de fórmula (IC) de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 8, destinada al tratamiento, el mejoramiento y/o la prevención de un tumor cerebral glioma.
10. La formulación de la reivindicación 9 que comprende además otro principio activo.
- 35 11. La formulación de la reivindicación 10 donde el otro principio activo se elige entre un compuesto antineoplásico, una citocina y un anestésico.
- 40 12. La formulación de la reivindicación 11 donde el compuesto antineoplásico se elige entre un compuesto químico, un compuesto inmunológico, un producto natural o un complejo de ARNip o un producto de un vector viral introducido.
13. El uso de un compuesto de fórmula (IC) como el definido en la reivindicación 1 o la reivindicación 8, en la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento, el mejoramiento y/o la prevención de un tumor cerebral glioma.

14. Un compuesto seleccionado entre:

5



10



Compuesto X

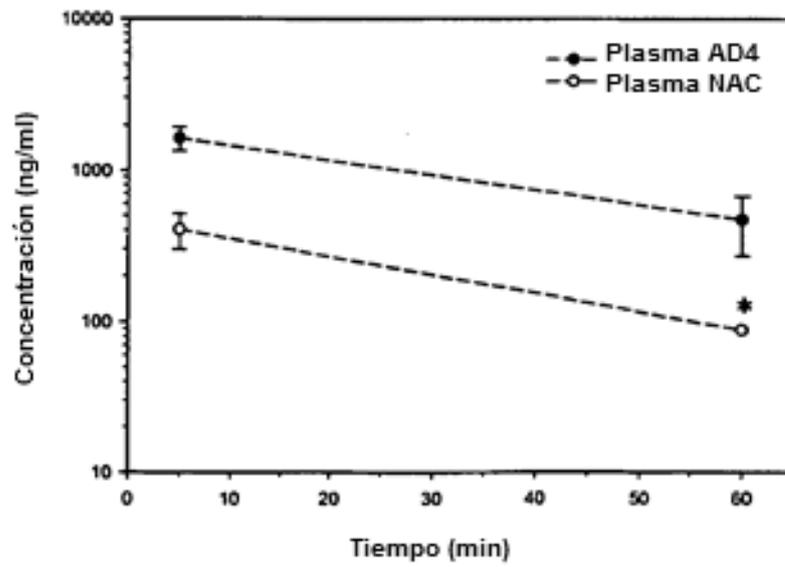
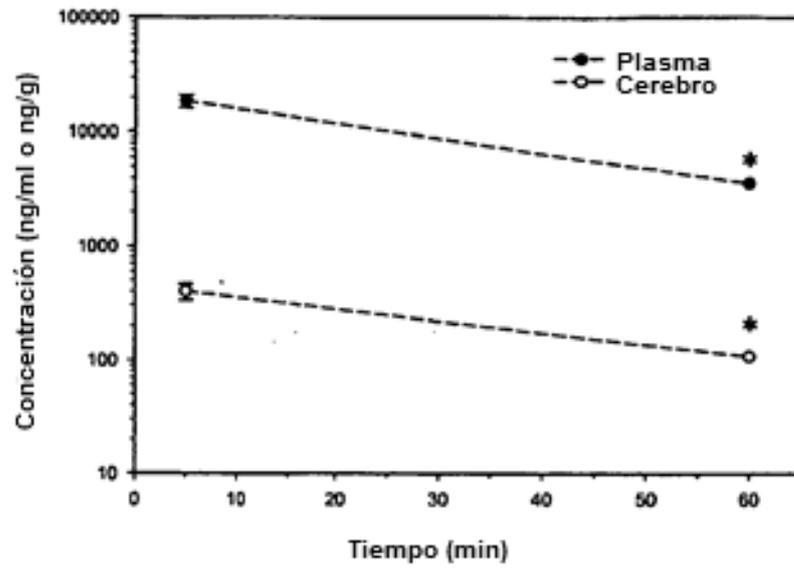


Fig. 1

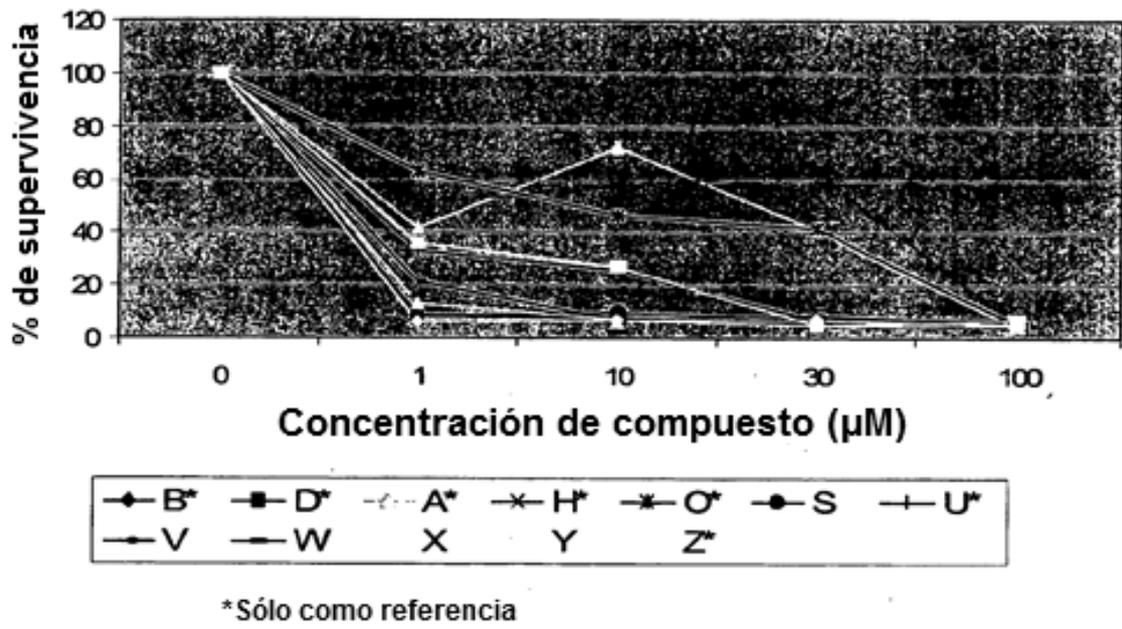
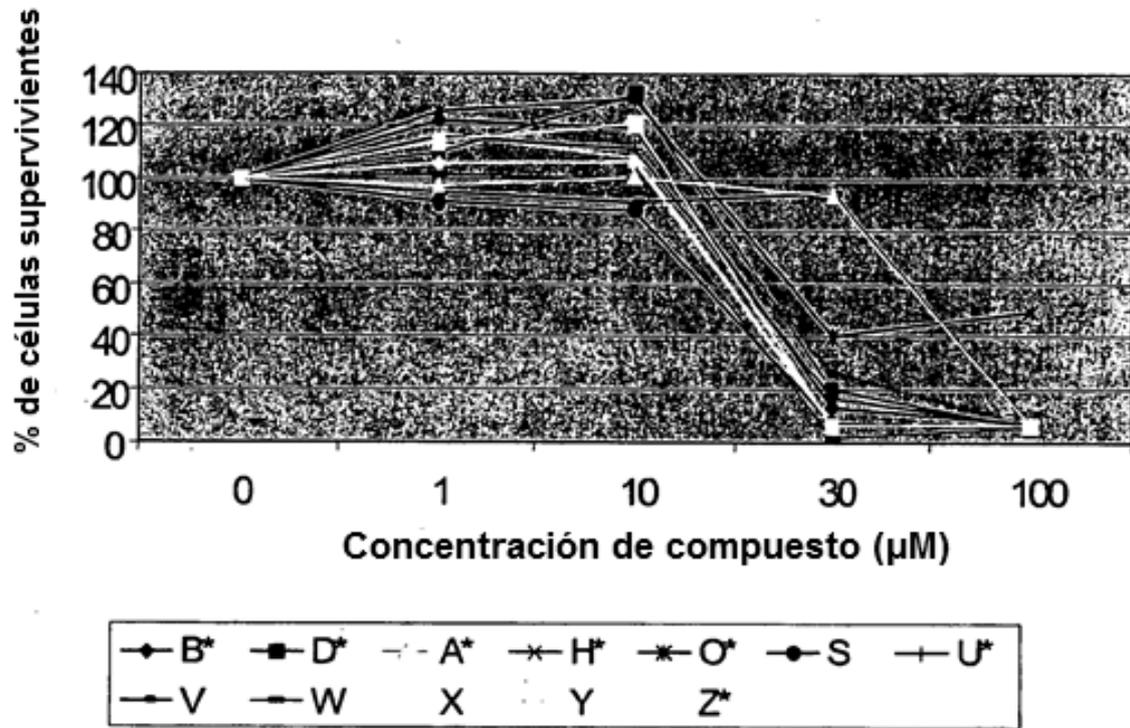
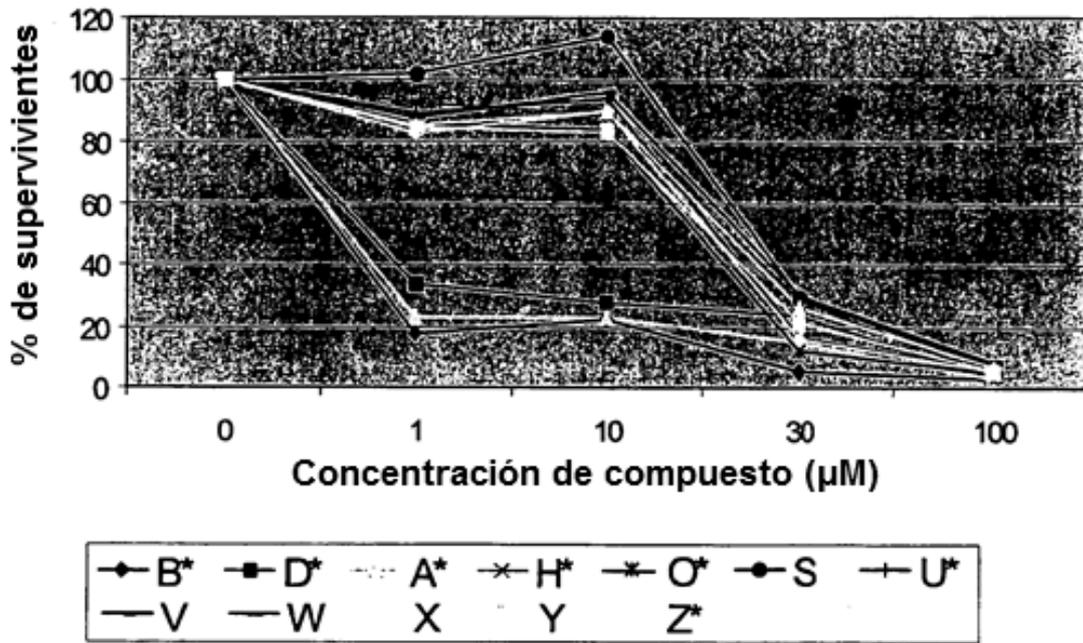


Fig. 2



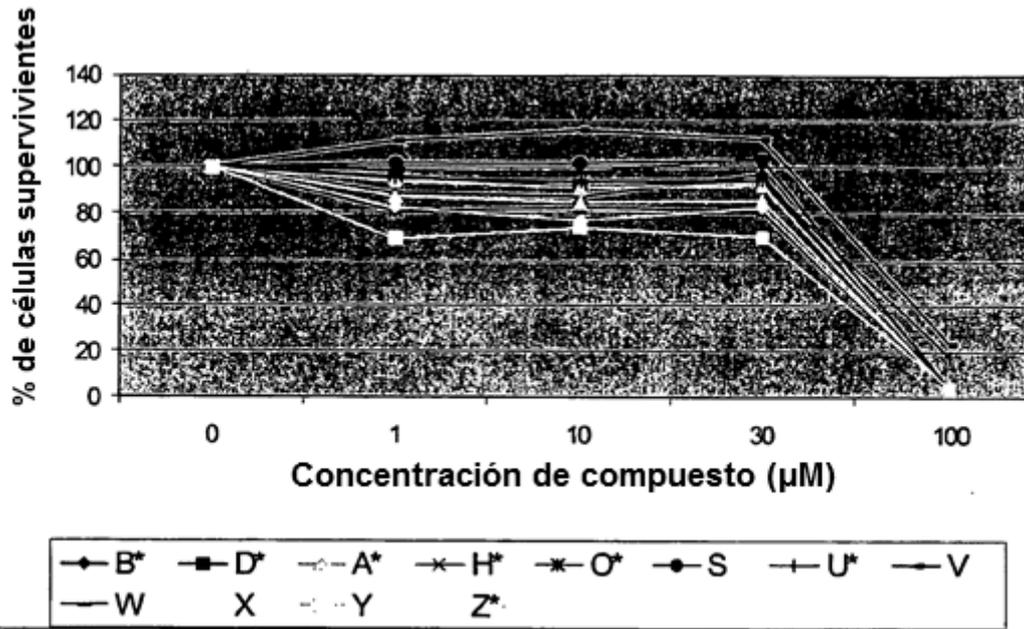
*Sólo como referencia

Fig. 3



*Sólo como referencia

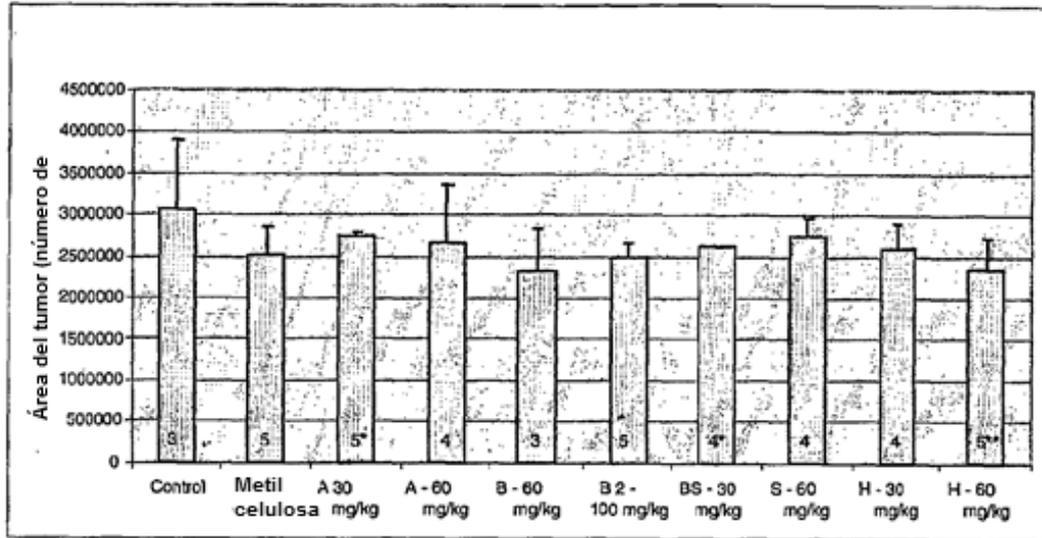
Fig. 4



*Sólo como referencia

Fig. 5

a



b

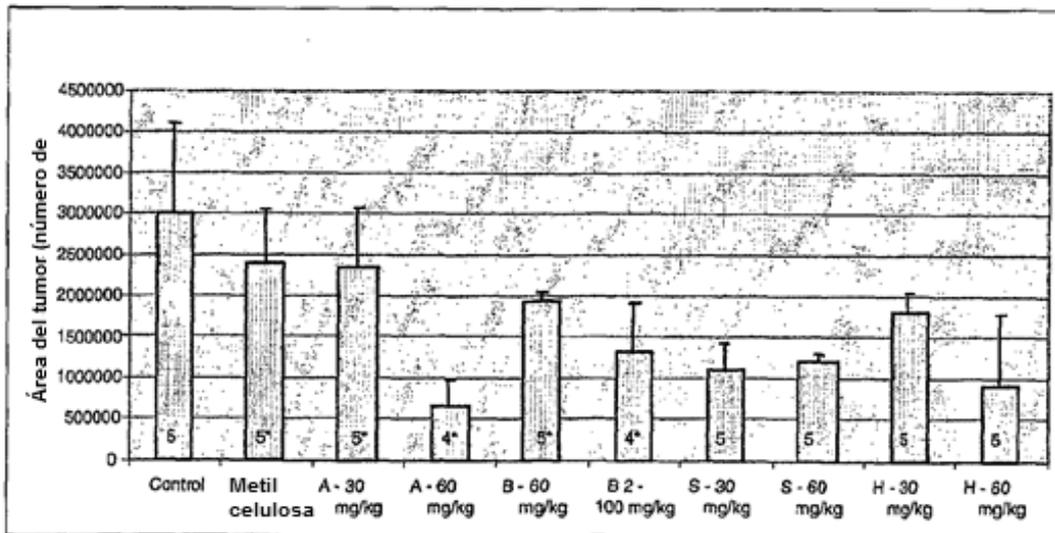
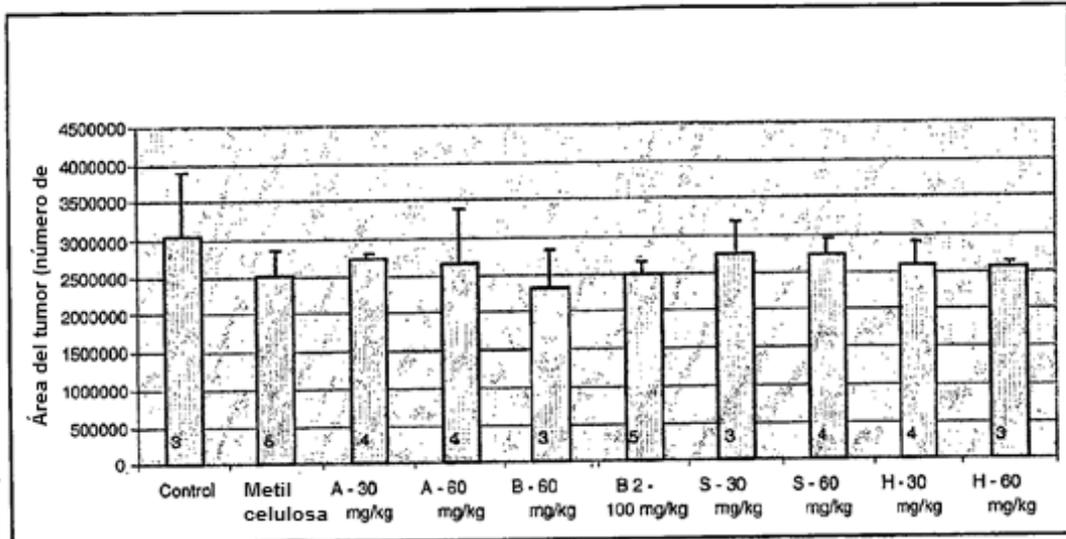


Fig. 6a-b

c



d

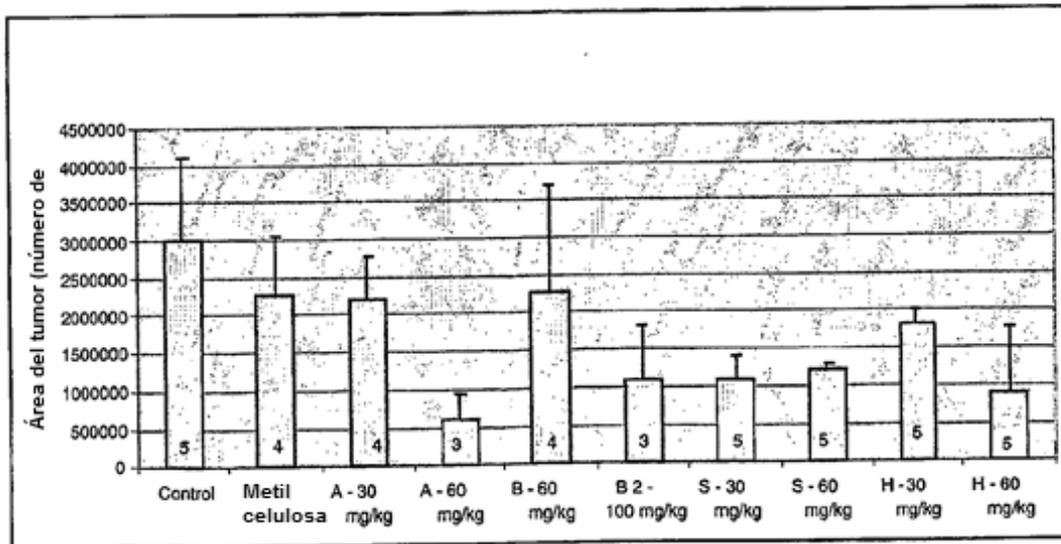


Fig. 6c-d