

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 522 970**

51 Int. Cl.:

C07D 307/94 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 407/12 (2006.01)
A61K 31/343 (2006.01)
A61K 31/36 (2006.01)
A61K 31/443 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2009 E 09795784 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.10.2014 EP 2379520**

54 Título: **Análogos de griseofulvina para el tratamiento del cáncer mediante la inhibición de la agregación centrosómica**

30 Prioridad:

22.12.2008 EP 08172542

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
19.11.2014

73 Titular/es:

**DKFZ DEUTSCHES
KREBSFORSCHUNGSZENTRUM (50.0%)
Im Neuenheimerfeld 280
69120 Heidelberg , DE y
TECHNICAL UNIVERSITY OF DENMARK (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KRAEMER, ALWIN;
LEBER, BLANKA;
CLAUSEN, MADS;
LARSEN, THOMAS;
ROENNEST, MADS y
WORM, KASPER**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 522 970 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

Análogos de griseofulvina para el tratamiento del cáncer mediante la inhibición de la agregación centrosómica

5 Una desventaja de la terapia estándar actual del cáncer que usa cirugía, quimioterapia, quimioterapia de alta dosificación incluyendo trasplante de células madre, radiación y terapia con ¹³¹I-MIBG es la eficacia y la selectividad limitadas acompañadas por tasas de letalidad variables, según sea el caso. Por otra parte, comúnmente se encuentran efectos secundarios graves.

10 Los fármacos anticancerosos clásicos usan la proliferación/la división celular como un objetivo, destruyendo de ese modo todas las células que se dividen sin diferenciar entre células pertenecientes al tumor que se deben elegir como objetivo y tejidos normales. Esta falta de especificidad provoca la mayoría de los efectos secundarios conocidos e inevitables de los agentes quimioterapéuticos clásicos.

Hay una necesidad percibida desde hace tiempo de proporcionar o identificar compuestos que se puedan usar para el tratamiento del cáncer, cuyo modo de acción antitumoral no se base en los principios citotóxicos de la quimioterapia tradicional y que sean selectivos solo para células cancerosas, no para células no transformadas normales del cuerpo.

15 La griseofulvina (nombre del Chemical Abstract: (2-5-trans)-7-cloro-2,4,6-trimetoxi-6-metilespiro-[benzofuran-2(3H), 1-(2)-ciclohexeno]-3,4-diona; N° Ser. Chem. Abstr. 126-07-8; estructura química, véase la estructura (II)) es un antibiótico natural producido por *Penicillium griseofulvum* así como otros microhongos y fue aislada en 1938.

20 La griseofulvina todavía se usa comúnmente en seres humanos para el tratamiento de dermatomicosis en la piel, el cabello y las uñas provocadas por *Microsporum*, *Trichophyton* y *Epidermophyton*. El modo de acción de los hongos no se entiende completamente, pero se ha observado que provoca un bloqueo reversible de la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos y que su importante efecto sobre la mitosis se debe aparentemente a la desorganización de los microtúbulos de los husos. La dosis diaria para adultos es de 0,5 a 1 g (20 mg/kg por semana máximos); en niños, es 10 mg/kg por semana. El tiempo de tratamiento depende del tipo y la localización de la infección, para infecciones capilares de 2 a 3 meses, para onicomycosis e infecciones ungueales se requieren aproximadamente 6 meses. La griseofulvina también se usa en medicina veterinaria contra infecciones por tiña (*Trichophyton*).

25 La solicitud de patente WO 97/05870 divulga el uso de griseofulvina para inhibir el crecimiento de cánceres, particularmente en seres humanos. El compuesto se puede usar para inhibir el crecimiento de leucemia, tumores y células cancerosas. La divulgación de este solicitud se restringe a griseofulvina sola.

30 Oda divulga en J. Antibiot. 59(2), páginas 114-116 (2006) que un análogo de griseofulvina en el que el grupo metoxi en la posición 2' se ha reemplazado por un grupo n-propoxi exhibe un efecto inhibitor más fuerte sobre células cancerosas que la propia griseofulvina. L. Mir y cols. presentan un efecto potenciado sobre células cancerosas para la 2'-(2-yodoetoxi)griseofulvina (FEBS Letters 88 (1978) páginas 259 - 263).

35 Sin embargo, no se considera que el efecto inhibitor de la griseofulvina y sus derivados sea suficiente para permitir su uso en el tratamiento del cáncer. Además, ninguno de los documentos menciona una inhibición de la agregación centrosómica por estos compuestos.

40 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar compuestos que puedan ser activos en el tratamiento del cáncer y que no se basen en los principios citotóxicos de la quimioterapia tradicional. Un objetivo adicional de la presente invención es el aporte de métodos para tratar el cáncer en los que el modo de acción antitumoral no se base en los principios citotóxicos de la quimioterapia tradicional. Por otra parte, las células cancerosas deben estar afectadas más selectivamente en comparación con células no transformadas "normales" del cuerpo. En casos particulares, los compuestos deben tener propiedades mejoradas para el tratamiento del cáncer en comparación con la griseofulvina conocida o sus análogos con actividad anticancerosa probada, con respecto a su actividad antitumoral así como con respecto al espectro de cánceres que pueden tratar.

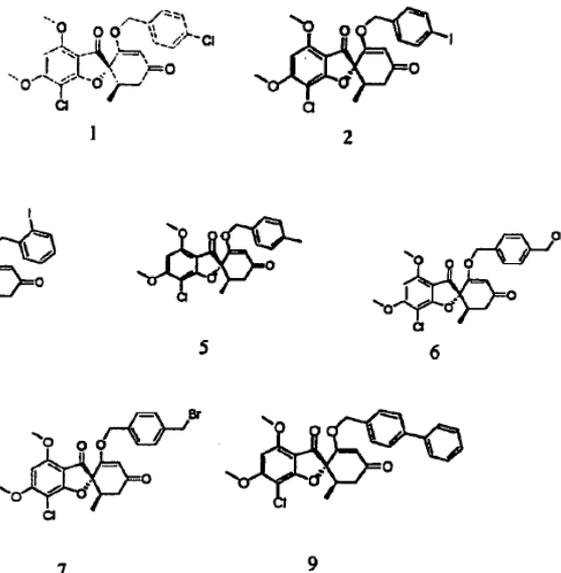
45 Se describe que ciertos derivados de griseofulvina que tienen sustituyentes aromáticos o heterocíclicos en la posición 2' (que preferiblemente están sustituidos adicionalmente) y/o ciertos sustituyentes en la posición 3' muestran una actividad antitumoral potenciada que se caracteriza por una inhibición de la agregación centrosómica.

50 Algunos de estos compuestos son conocidos, en particular por tener una actividad antifúngica o dermatológica (véanse, p. ej., US-A 3.102.123; JP-A 03-255081; I. E. Page y S. E. Staniforth, The Chemical Society, Chemical Society, Letchworth, Hert. (1962) 1292 - 1303; I. Dhanshri C. y cols., Indian Journal of Chemistry Sect. A., 45 A (2006) 194 - 201), sin embargo, no se divulga actividad antitumoral en estos documentos.

La griseofulvina y/o análogos de la misma se divulgan en el contexto de los microtúbulos o el cáncer en Mir y cols.

(FEBS LETTERS (1978) 88(2): 259 - 263); Chemical Abstracts, extracto nº: 1981: 526 579; US 2005/049 207 A1 y Rebaz B. y cols. (European Journal of Cancer, Suplemento (2006) 4(6): 43 - 44).

Según esto, la presente invención se refiere a: Un compuesto seleccionado de un grupo que consiste en:



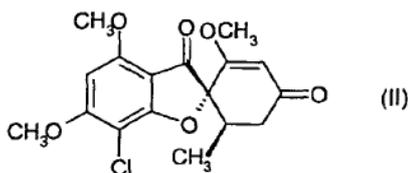
5

y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en un método para tratar el cáncer en un paciente.

Según esto, en un aspecto de la invención se proporciona un compuesto como el descrito anteriormente y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en un método para tratar el cáncer en un paciente, preferiblemente administrando a un paciente que sufre dicha enfermedad una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto como el descrito anteriormente y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10

Como un ejemplo para el compuesto más conocido próximo a los compuestos para el uso de la invención y que no se incluye en la presente invención está la griseofulvina según la fórmula (II)



Las variedades de cáncer que se pueden tratar con los compuestos que se definen anteriormente son enfermedades malignas humanas, preferiblemente neoplasias sólidas o enfermedades malignas hematológicas. Ejemplos de tales enfermedades malignas comprenden cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer renal, cáncer de mama, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de hígado, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, cáncer del tracto biliar, cáncer de próstata, cáncer de piel, melanoma, cáncer ovárico, cáncer cervical, sarcoma, sarcomas de huesos y tejidos blandos, leucemia, mieloma múltiple y linfoma, incluyendo linfomas tanto hodgkiniano como no hodgkiniano.

15

20

Básicamente, todas las enfermedades malignas humanas son objetivos potenciales para los inhibidores de la agregación centrosómica/la griseofulvina/los análogos de griseofulvina ya que casi todas las neoplasias malignas examinadas hasta la fecha tienen aberraciones de los centrosomas. Específicamente, se han presentado aberraciones de los centrosomas en tumores sólidos de diferente origen incluyendo cánceres de cerebro, de mama, de pulmón, cervical, de colon, pancreático, del tracto biliar, de próstata y de cabeza y cuello. Además, se ha descrito que los sarcomas y las enfermedades malignas hematológicas, incluyendo linfomas hodgkiniano y no hodgkiniano, leucemias mieloides agudas y crónicas, leucemias linfocíticas crónicas y mielomas múltiples, tienen anomalías centrosómicas. De forma importante, puesto que varias lesiones preneoplásicas, como neoplasias intraepiteliales cervicales, carcinoma ductal in situ de la glándula mamaria, adenomas colónico y pancreático, carcinomas preinvasivos in situ de la próstata, síndromes mielodisplásicos y gammopatías monoclonales de alcance indeterminado, contienen asimismo aberraciones de los centrosomas, la terapia anterior también podría servir para prevenir el avance de estas lesiones hasta carcinomas invasivos, leucemia o mieloma múltiple, respectivamente.

25

30

El término "composición farmacéutica" se denomina a veces "producto farmacéutico" o "medicamento" posteriormente en la presente memoria o en la técnica anterior. Dichos términos tendrán el mismo significado y se pueden usar intercambiabilmente.

5 Los compuestos para el uso según la invención actúan como un inhibidor de la aglomeración de centrosomas. Obligan a las células tumorales con un número excesivo de centrosomas a sufrir mitosis multipolares y, posteriormente, apoptosis.

10 Por otra parte, los compuestos son específicos para los tumores debido a que no provocan efectos secundarios específicos o solo provocan efectos secundarios específicos menores en células corporales sanas con un contenido de centrosomas normal. Según esto, no se han de esperar efectos secundarios o solo se han de esperar efectos secundarios menores.

15 Los centrosomas son pequeños orgánulos citoplásmicos que consisten en un par de centriolos embebidos en material pericentriolar y actúan como centros organizadores de los microtúbulos. Durante la mitosis, los centrosomas funcionan como polos de los husos, dirigiendo la formación de husos bipolares, un proceso esencial para la segregación precisa de cromosomas. Puesto que el centrosoma se duplica exactamente una vez por ciclo celular, cada célula hija recibe un centrosoma durante la cinocinesis y contiene dos centrosomas en el momento de la mitosis.

20 La amplificación de los centrosomas se ha observado frecuentemente tanto en tumores sólidos como en enfermedades malignas hematológicas y está relacionada con la tumorigénesis y la aneuploidía. El alcance de las aberraciones centrosómicas se correlaciona con el grado de inestabilidad cromosómica y agresividad clínica de las neoplasias malignas. En la mitosis, el número excesivo de centrosomas puede conducir a la formación de husos multipolares que son responsables de la segregación anómala de los cromosomas con aneuploidía posterior y que se pueden encontrar en muchos tipos de tumores. Sin embargo, los husos multipolares son antagónicos con la viabilidad celular. La mayoría de la progenie derivada de una mitosis defectuosa sufrirá apoptosis, pero una pocas células hijas, que reciben la dotación cromosómica y la dosificación génica apropiadas, pueden sobrevivir y contribuir, a través de selección clonal, a una población de células tumorales aneuploides. Sin embargo, las sobrevivientes deben vencer la condición del número excesivo de centrosomas a fin de dividirse eficazmente. Para recuperar la estabilidad cariotípica secundaria, muchas células tumorales han desarrollado un mecanismo denominado agregación centrosómica que impide la formación de husos multipolares mediante la fusión de múltiples centrosomas en dos polos funcionales del huso.

30 El envenenamiento de centrosomas en el centro de las células interfásicas está acompañado por fuerzas de atracción aplicadas a los microtúbulos por la dineína, que sirve para mantener al centrosoma alejado del margen celular, y el empuje de los microtúbulos por fuerzas accionadas por actomionina dirigidas hacia el centro de la célula. Varias evidencias sugieren que la proteína motriz de los microtúbulos dirigida al extremo negativo, dineína, está implicada en la formación del haz en el extremo negativo de los microtúbulos para el establecimiento de husos bipolares. Un modelo actual sugiere que la función de la dineína para atar los microtúbulos de los polos del huso en haces requiere NuMA, que podría usar la actividad motriz de la dineína para localizarse en los centrosomas. En los polos del huso, forma una matriz para mantener juntos los extremos negativos de los microtúbulos. Análogamente, en células con múltiples centrosomas, la agregación centrosómica parece estar mediada por dineína. Datos recientes muestran que solo las células con localización de dineína asociada al huso eran capaces de fundir múltiples centrosomas en dos polos del huso. Por otra parte, se encontró que la multipolaridad de los husos sigue a la sobreexpresión de NuMA que interfiere con la localización de dineína en los husos. Con la excepción de la implicación de dineína y NuMA, los mecanismos moleculares responsables de la agregación de múltiples centrosomas en dos polos del huso de células tumorales son desconocidos.

45 Las únicas moléculas pequeñas conocidas que afectan específicamente a la maquinaria mitótica tienen como objetivo bien tubulina o bien la proteína motriz dirigida al extremo positivo Eg5, una cinesina mitótica requerida para la bipolaridad del huso. Mientras que los alcaloides de las vincas y los taxanos interrumpen la función del huso inhibiendo o incrementando la polimerización de los microtúbulos, la inhibición de la actividad de Eg5 mediante monastrol conduce a una separación de centrosomas dependiente de microtúbulos deteriorada y a la formación de husos monopolares. Tanto los alcaloides de las vincas como los taxanos se usan como fármacos anticancerosos y Eg5 se valora actualmente como un objetivo potencial para el desarrollo de fármacos antineoplásticos. Sin embargo, ni el envenenamiento de los microtúbulos ni la inhibición de Eg5 afectan selectivamente a las células tumorales, explicando efectos secundarios y limitaciones de la dosis de fármacos antimitóticos de uso clínico.

55 El número excesivo de centrosomas se produce casi exclusivamente en una amplia variedad de trastornos neoplásticos pero no en células no transformadas. Por lo tanto, la inhibición de la agregación centrosómica con la inducción consecuente de husos multipolares y la posterior muerte celular tendría como objetivo específicamente células tumorales sin impacto sobre células normales con un contenido de centrosomas normal. Para identificar moléculas pequeñas permeables a las células que inhiban la agregación centrosómica en células con un número excesivo de centrosomas, los presentes inventores han desarrollado una estrategia de detección sistemática basada

en células fundamentada en la visualización de microtúbulos y cromatina.

Los productos naturales han resultado ser fuentes ricas en nuevos compuestos anticancerosos importantes durante los últimos 20 años. Por lo tanto, los presentes inventores decidieron detectar sistemáticamente una biblioteca de extractos fúngicos con respecto a compuestos que inhiben la agregación centrosómica. Los extractos fúngicos se seleccionaron basándose en un enfoque de detección sistemática quimiotaxonómico, a fin de incrementar la quimiodiversidad que se iba a probar. Un intento de detección sistemática inicial que usaba extractos de diferentes especies de *Penicillium* condujo a la identificación de griseofulvina como un inhibidor de la fusión de centrosomas en varias líneas de células tumorales diferentes.

Las concentraciones de los compuestos usados según la presente invención necesarias para la inducción de husos multipolares son similares a las requeridas para la inhibición de la mitosis y la proliferación celular, sugiriendo que los husos multipolares conducen a divisiones celulares aberrantes y la posterior muerte celular. La citotoxicidad inducida por los compuestos usados según la presente invención está limitada a células con husos multipolares. A diferencia de éstas, las células con husos bipolares, a pesar de experimentar una mitosis prolongada, finalmente se dividen y sobreviven en presencia de los compuestos para el uso de la invención.

Los compuestos para el uso de la invención son más potentes que el compuesto conocido griseofulvina.

Específicamente, el crecimiento, el ciclo celular y la viabilidad de células corporales no transformadas "normales" no están afectados por los compuestos de la invención.

En el caso de que los compuestos para el uso según la invención contengan uno o más grupos ácidos o básicos, la invención también comprende sus correspondientes sales farmacéuticamente aceptables, en particular sus sales farmacéuticamente utilizables.

Los compuestos para el uso según la invención y sus precursores se pueden preparar según métodos publicados en la bibliografía o, respectivamente, métodos análogos. Métodos apropiados se han publicado, por ejemplo, en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart, u Organic Reactions, John Wiley & Sons, Nueva York.

Todas las reacciones para la síntesis de los compuestos para el uso de la invención son muy conocidas de por sí para el experto y se pueden llevar a cabo bajo condiciones estándar según o análogamente a procedimientos descritos en la bibliografía, por ejemplo en Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie, Thieme-Verlag, Stuttgart, u Organic Reactions, John Wiley & Sons, Nueva York. Dependiendo de las circunstancias del caso individual, a fin de evitar reacciones secundarias durante la síntesis de un compuesto para el uso de la invención, puede ser necesario o conveniente bloquear temporalmente grupos funcionales introduciendo grupos protectores y desprotegerlos en una fase posterior de la síntesis, o introducir grupos funcionales en la forma de grupos precursores que en una etapa de reacción posterior se convierten en los grupos funcionales deseados. Tales estrategias de síntesis y grupos protectores y grupos precursores, que son adecuados en un caso individual, son conocidos para el experto. Si se desea, los compuestos para el uso de la invención se pueden purificar mediante procedimiento de purificación habituales, por ejemplo mediante recristalización o cromatografía. Los compuestos de partida para la preparación de los compuestos para el uso de la invención están disponibles comercialmente o se pueden preparar según o análogamente a procedimientos de la bibliografía.

Los compuestos para el uso de la invención también se pueden usar en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, preferiblemente compuestos que son capaces de potenciar el efecto de los compuestos para el uso de la invención. Ejemplos de tales compuestos incluyen: (i) antimetabolitos, citarabina, fludarabina, 5-fluoro-2'-desoxiuridina, gemcitabina, hidroxiurea o metotrexato; (ii) agentes de fragmentación de ADN, bleomicina, (iii) agentes de reticulación y alquilación de ADN, clorambucilo, cisplatino, carboplatino, fotemustina, ciclofosfamida, ifosfamida, dacarbazina o mostaza nitrogenada; (iv) agentes de intercalación, adriamicina (doxorubicina) o mitoxantrona; (v) inhibidores de la síntesis de proteínas, L-asparaginasa, cicloheximida, puromicina o toxina de la difteria; (vi) venenos de topoisomerasa 1, camptotecina o topotecano; (vii) venenos de topoisomerasa II, etopósido (VP-16) o tenipósido; (viii) agentes dirigidos a los microtúbulos, colcemida, colquicina, paclitaxel (taxol), docetaxel (taxotere), vinblastina o vincristina; (ix) inhibidores de cinasas, flavopiridol, estaurosporina, ST1571 (CPG 57148B) o UCN-01 (7-hidroxiestaurosporina); (x) agentes en fase de investigación variados, tricoestatina A, tioplatino, PS-341, fenilbutirato, ET-18-OCH₃ o inhibidores de farnesil-transferasa (L-739749, L-744832); polifenoles, quercetina, resveratrol, piceatanol, galato de epigallocatequina, teaflavinas, flavanoles, procianidinas, ácido betulínico y sus derivados; (xi) hormonas, glucocorticoides o fenretinida; (xii) antagonistas de hormonas, tamoxifeno, finasterida o antagonistas de LHRH, (xiii) agentes desmielinizantes, 5-azacitidina, 5-aza-2'-desoxicitidina, 5,6-dihidro-5-azacitidina, o (xiv) una combinación de cualquiera de los productos farmacéuticos dados anteriormente o el uso en regímenes quimioterapéuticos de dosis altas incluyendo trasplante de células madre; (xv) agentes inductores de la diferenciación tales como derivados de ácido retinoico; (xvi) terapia de radiación ionizante, terapia con MIBG y terapia de radiación convencional.

Los compuestos para el uso de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos, se pueden administrar a animales, preferiblemente a mamíferos, y en particular a seres humanos, como productos farmacéuticos por sí mismos, en mezclas entre sí o en la forma de preparaciones farmacéuticas. Se divulgan los compuestos para el uso de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables para el uso como productos farmacéuticos, incluyendo el uso del producto farmacéutico como un inhibidor de la agregación de centrosomas, para inducir mitosis multipolares de células tumorales con un número excesivo de centrosomas, y para inducir la apoptosis. Se pueden usar en la terapia y la profilaxis de las enfermedades y los síndromes susodichos así como para preparar productos farmacéuticos para estos propósitos. Por otra parte, se divulgan preparaciones farmacéuticas (o composiciones farmacéuticas) que comprenden una dosis eficaz de al menos un compuesto para el uso de la invención y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un portador farmacéuticamente aceptable, es decir una o más sustancias portadoras y/o aditivos farmacéuticamente aceptables.

Los productos farmacéuticos descritos en la presente memoria se pueden administrar oralmente, por ejemplo en forma de píldoras, comprimidos, comprimidos lacados, comprimidos revestidos con azúcar, gránulos, cápsulas de gelatina duras y blandas, soluciones acuosas, alcohólicas u oleosas, jarabes, emulsiones o suspensiones, o rectalmente, por ejemplo en forma de supositorios. La administración se puede llevar a cabo parenteralmente, por ejemplo subcutáneamente, intramuscularmente o intravenosamente en forma de soluciones para inyección o infusión. Otras formas de administración adecuadas, son por ejemplo, administración percutánea o tópica, por ejemplo en la forma de pomadas, tinturas, nebulizaciones o sistemas terapéuticos transdérmicos, o la administración por inhalación en la forma de nebulizaciones nasales o mezclas en aerosol, o, por ejemplo, microcápsulas, implantes o varillas. La forma de administración preferida depende, por ejemplo, de la enfermedad que se va a tratar y de su gravedad.

La elaboración de las preparaciones farmacéuticas se puede llevar a cabo de un modo conocido de por sí. A este fin, uno o más compuestos para el uso de la invención y/o sus sales farmacéuticamente aceptables, junto con una o más sustancias portadoras farmacéuticas sólidas o líquidas y/o aditivos (o sustancias auxiliares) y, si se desea, en combinación con otros compuestos farmacéuticamente activos que tienen acción terapéutica o profiláctica, se llevan hasta una forma de administración o forma de dosificación adecuada, que se puede usar a continuación como un producto farmacéutico en medicina humana o veterinaria.

Para la producción de píldoras, comprimidos, comprimidos revestidos con azúcar y cápsulas de gelatina duras es posible usar, por ejemplo, lactosa, almidón, por ejemplo almidón de maíz, o derivados de almidón, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. Portadores para cápsulas de gelatina blandas y supositorios son, por ejemplo, grasas, ceras, polioles semisólidos y líquidos, aceites naturales o endurecidos, etc. Portadores adecuados para la preparación de soluciones, por ejemplo de soluciones para inyección, o de emulsiones o jarabes son, por ejemplo, agua, solución fisiológica de cloruro sódico, alcoholes tales como etanol, glicerol, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, manitol, aceites vegetales, etc. También es posible liofilizar los compuestos para el uso de la invención y sus sales farmacéuticamente aceptables y usar los liofilizados resultantes, por ejemplo, para elaborar preparaciones para inyección o infusión. Portadores adecuados para microcápsulas, implantes o varillas son, por ejemplo, copolímeros de ácido glicólico y ácido láctico.

Además de los compuestos para el uso según la invención y los portadores, las preparaciones farmacéuticas también pueden contener aditivos, por ejemplo cargas, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, agentes humectantes, estabilizantes, emulsionantes, dispersantes, conservantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, aromatizantes, espesantes, diluyentes, sustancias tamponadores, disolventes, solubilizantes, agentes para conseguir un efecto de depósito, sales para alterar la presión osmótica, agentes de revestimiento o antioxidantes.

La dosificación del compuesto para el uso de la invención que se ha de administrar y/o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo depende del caso individual y, como es habitual, se ha de adaptar a las circunstancias individuales para conseguir un efecto óptimo. Así, depende de la naturaleza y la gravedad del trastorno que se va a tratar, y también del sexo, la edad, el peso y la sensibilidad individual del ser humano o el animal que se ha de tratar, de la eficacia y la duración de acción de los compuestos usados, de si la terapia es aguda o crónica o profiláctica, o de si se administran otros compuestos activos además de los compuestos para el uso de la invención. La dosis diaria se puede administrar en una sola dosis o, en particular cuando se administran cantidades mayores, se puede dividir en varias dosis individuales, por ejemplo dos, tres o cuatro. En algunos casos, dependiendo de la respuesta individual, puede ser necesario desviarse hacia por encima o por debajo de la dosis diaria dada.

Se ha de entender que los compuestos para el uso de la invención se pueden usar como composiciones farmacéuticas para tratar el cáncer y, preferiblemente, las variedades de cáncer mencionadas anteriormente.

Los compuestos 1 a 7, 9 y P1 a P10 dan ejemplos representativos de compuestos que se han preparado, junto con su actividad, que se ha determinado como se describe posteriormente.

Materiales y Métodos

- Cultivo Celular.** Todas las líneas celulares se cultivaron en medio de Eagle modificado de Dulbecco (DMEM; PAA Laboratories, Pasching, Austria) suplementado con FCS al 10% (PAA). Se generaron células SCC114 que expresan establemente GFP- α -tubulina mediante transfección (Fugene 6, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) del transgén en pEGFP-C1 (Clontech, Heidelberg, Alemania) y se mantuvieron bajo presión selectiva mediante adición de genitocina (Invitrogen, Karlsruhe, Alemania). Se cultivaron queratinocitos epidérmicos humanos normales (NHEK; PromoCell, Heidelberg, Alemania) primarios en Keratinocyte Growth Medium 2 (PromoCell). Cuando estaba indicado, se añadía un análogo de griseofulvina al medio de cultivo. El análogo de griseofulvina se disolvió en DMSO (Sigma). En todos los experimentos, la concentración de DMSO final era 0,1 %.
- Anticuerpos.** Se usaron los siguientes anticuerpos: anticuerpos monoclonales de ratón para Eg5 (Transduction Laboratories, Lexington, KY), α -tubulina (DM1A), γ -tubulina (GTU-88) (Sigma, Deisenhofen, Alemania), δ -tubulina (A1), ϵ -tubulina (H280), PARP (F-2) (Santa Cruz, Heidelberg, Alemania), cadena intermedia ligera de dineína (Chemicon International, Hampshire, Reino Unido) y NuMA (Calbiochem, Darmstadt, Alemania); anticuerpos policlonales de conejo para γ -tubulina, centrina (Sigma), pericentrina (Covance, Richmond, CA), actina (I-19) (Santa Cruz) y fosfo-S10-histona H3 (Upstate Biotechnology, Lake Placid, NY). Un anticuerpo monoclonal de ratón para centrina y un anticuerpo policlonal de conejo para c-Nap1 fueron suministrados amablemente por J.L. Salisbury, Rochester, MN y E.A. Nigg, Martinsried, Alemania, respectivamente.
- Inmunofluorescencia.** La tinción para inmunofluorescencia se realizó según se describe (Krämer y cols., 2004). Se usaron los siguientes anticuerpos secundarios conjugados a fluorocromos: Alexa 488 (Molecular Probes, Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) anti-conejo y Cy3 (Jackson ImmunoResearch Laboratories, West Grove, PA) anti-ratón. Las células inmunoteñidas se examinaron usando un microscopio de fluorescencia Zeiss Axiovert 200 M (Göttingen, Alemania). Las imágenes se procesaron con el programa informático Photoshop (Adobe, Munich, Alemania). [Krämer A, Mailand N, Lukas C, y cols. Centrosome-associated Chk1 prevents premature activation of cyclin-B-Cdk1 kinase. *Nat Cell Biol* 2004; 6:884-891]
- Videomicroscopía de intervalos prefijados.** Para la toma de imágenes de células vivas, células SCC114 que expresan GFP- α -tubulina se hicieron crecer en medio de Leibovitz independiente de CO₂ (Gibco, Invitrogen, Karlsruhe, Alemania) sobre platos de plástico (μ -dishes, Ibidi, Munich, Alemania). La toma de imágenes de células vivas se llevó a cabo usando un microscopio invertido Nikon TE2000-U equipado con óptica de contraste de interferencia diferencial y una cámara Orca AG (Hamamatsu), conducida por el programa informático NTS-Element AR (Nikon). Las células que expresaban GFP- α -tubulina individuales que contenían husos bipolares o multipolares se detectaron mediante inmunofluorescencia y se siguieron usando toma de imágenes por contraste de interferencia diferencial.
- Citometría de flujo.** El análisis del ciclo celular mediante citometría de flujo incluyendo la cuantificación de células en mitosis mediante tinción con fosfo-S10-histona H3 se realizó como se describe previamente (Syljuasen y cols., 2004). [Syljuasen RG, Sorensen CS, Nylandsted J, Lukas C, Lukas J, Bartek J. Inhibition of Chk1 by CEP-3891 accelerates mitotic nuclear fragmentation in response to ionizing radiation. *Cancer Res* 2004;64:903540]
- Ensayo colorimétrico con MTT (tetrazolio).** El ensayo de citotoxicidad se realizó como se describe previamente (Mosmann, 1983). [Mosmann T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *J Immunol Methods* 1983;65:55-63]
- Aislamiento y análisis de centrosomas humanos.** Se aislaron centrosomas de células SCC114 como se describe previamente (Krämer y cols., 2004; Blomberg-Wirschell y Doxsey, 1998). [Krämer A, Mailand N, Lukas C, y cols. Centrosome-associated Chk1 prevents premature activation of cyclin-B-Cdk1 kinase. *Nat Cell Biol* 2004;6:884-891] [Blomberg-Wirschell M, Doxsey SJ. Rapid isolation of centrosomes. *Methods Enzymol* 1998;298:228-38]
- Medida de células positivas a Anexina-V.** La externalización de fosfatidilserina se analizó usando el Apoptosis Detection Kit I de Becton Dickinson (Heidelberg, Alemania) según las recomendaciones del fabricante.
- Tratamiento de células SCC114 que expresan GFP- α -tubulina con análogos de griseofulvina.** Los análogos se disolvieron en DMSO/agua y se diluyeron para abarcar un intervalo de concentraciones de 100 micromolar a 10 nanomolar.
- Síntesis de derivados de griseofulvina.** La griseofulvina y todos los demás productos químicos se adquirieron de Sigma-Aldrich y se usaron sin purificación adicional. Se realizó cromatografía en capa fina sobre placas de aluminio revestidas con gel de sílice. La cromatografía de desarrollo rápido se realizó usando gel de sílice 60 de Merck. Los espectros de ¹H NMR se registraron en un espectrómetro Varian Unity Inova 500 o un espectrómetro Varian Mercurio 300 y los espectros de ¹³C NMR en un espectrómetro Bruker AC 200 que funcionaba a 50 MHz. Los espectros de IR se obtuvieron usando un instrumento Perkin-Elmer 1600 FT-IR. Los puntos de fusión se determinaron usando un

aparato capilar para determinar el punto de fusión Heidolph y están sin corregir. Los EIMS se registraron mediante entrada directa a un cromatógrafo de gases-espectrómetro de masas GCMS-QP5000 de Shimadzu. La LC-DAD-MS de alta resolución se realizó en un sistema Agilent 1100 equipado con un detector de serie de fotodiodos (DAD) y se acopló a un espectrómetro de masas de tiempo de vuelo ortogonal LCT (Waters-Micromass, Manchester, Reino Unido) con una fuente de ionización de electropulverización (ESI) de pulverización en Z y una sonda LockSpray (M+H 556,2771) y se controló mediante el programa informático MassLynx 4.0. La calibración de la LC-MS desde m/z 100-900 se realizó con una mezcla de PEG. La separación estándar implicaba una columna LUNA 2 con un gradiente de acetonitrilo (50 ppm de TFA) en agua que partía de 15% hasta 100% a lo largo de 25 minutos con un caudal de 0,3 ml/min. Los microanálisis fueron efectuados por H. Kolbe Mikroanalytisches Laboratorium, Mülheim an der Ruhr, Alemania.

Síntesis de compuestos activos representativos:

Procedimiento general:

Se añadió una solución de un nucleófilo (0,2 mmol, 2,0 equiv.) y NaH (0,3 mmol, 3,0 equiv.) en THF seco (0,25 ml) a una solución de 2'-desmetoxi-2'-clorogriseofulvina (0,1 mmol, 1,0 equiv.) en THF seco (0,5 ml). La mezcla se removió durante 30 min. y a continuación se extinguió con NH₄Cl (ac. sat.) y se extrajo con EtOAc (3 x 5 ml). Las fases orgánicas combinadas se secaron con MgSO₄, se concentraron a vacío y se purificaron mediante cromatografía en columna de desarrollo rápido. Cuando era posible, el producto se recrystalizaba en EtOAc/heptano.

Los siguientes compuestos representativos se prepararon según el procedimiento general:

(2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(4-clorobenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) 1: Rf (EtOAc:heptano 5:1): 0,42; p. f.: 173-175 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 1705, 1659; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,24 (2H, d, J = 8,3 Hz), 7,09 (2H, d, J = 8,3 Hz), 6,10 (1H, s), 5,54 (1H, s), 4,85 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,73 (1H, d, J = 12,3 Hz), 4,00 (3H, s), 3,94 (3H, s), 3,03 (1H, dd, J = 16,5, 13,3 Hz), 2,84 (1H, ddq, J = 13,3, 4,5, 6,6 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 16,5, 4,5 Hz), 0,96 (3H, d, J = 6,6 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 196,7, 192,6, 169,7, 169,6, 164,9, 158,0, 134,2, 133,4, 129,0 (2C), 128,3 (2C), 106,2, 105,3, 97,3, 90,3, 89,8, 70,1, 57,3, 56,6, 40,2, 36,6, 14,5; EIMS: m/e calc. para C₂₃H₂₀Cl₂O₆ M+ 462. Encontrado 462; Anál. Calc. para C₂₃H₂₀Cl₂O₆: C, 59,62; H, 4,35. Encontrado: C, 59,68; H, 4,37.

(2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(4-iodobenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) 2: Rf (EtOAc:heptano 5:1): 0,48; p. f.: 166-168 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 1702, 1657; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,90 (2H, d, J = 8,2 Hz), 6,10 (1H, s), 5,54 (1H, s), 4,83 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,71 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,01 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,03 (1H, dd, J = 16,5, 13,4 Hz), 2,90-2,78 (1H, m), 2,42 (1H, dd, J = 16,5, 4,5 Hz), 0,96 (3H, d, J = 6,6 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 197,3, 192,6, 169,6, 164,9, 169,7, 153,0, 137,9 (2C), 134,5, 128,7 (2C), 106,2, 105,3, 97,4, 94,1, 90,9, 89,8, 70,2, 56,6, 57,3, 40,2, 36,6, 14,1; EIMS: m/e calc. para C₂₃H₂₀ClO₆ M- 554. Encontrado 554; Anál. Calc. para C₂₃H₂₀ClO₆: C, 49,80; H, 3,63. Encontrado: C, 49,89; H, 3,74.

(2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1-(2'-(3-iodobenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) 3: Rf (EtOAc/heptano 5:1): 0,45; p. f.: 171-174 °C; IR (AgCl, cm⁻¹): 1704, 1660; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,57 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,42 (1H, s), 7,11 (1H, d, J = 7,7 Hz), 7,00 (1H, t, J = 7,8 Hz), 6,13 (1H, s), 5,55 (1H, s), 4,83 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,71 (1H, d, J = 12,5 Hz), 4,02 (3H, s), 3,97 (3H, s), 3,07 (1H, dd, J = 16,5, 13,5 Hz), 2,93-2,80 (1H, m), 2,44 (1H, dd, J = 16,5, 4,5 Hz), 0,99 (3H, d, J = 6,6 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 196,8, 192,7, 169,7, 169,5, 165,0, 158,0, 137,4, 137,2, 135,5, 130,5, 125,8, 106,1, 105,7, 97,1, 94,6, 91,0, 89,9, 69,5, 57,3, 56,7, 40,4, 36,5, 14,6; EIMS: m/e calc. para C₂₃H₂₀ClO₆ M+ 554. Encontrado 554; Anál. Calc. para C₂₃H₂₀ClO₆: C, 49,80; H, 3,63. Encontrado: C, 49,69; H, 3,68. (Compuesto de referencia).

(2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(2-iodobenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) 4: Rf (EtOAc:heptano 5:1): 0,48; p. f.: 167-169 °C; IR (AgCl, cm⁻¹): 1706, 1661; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,60-7,54 (1H, m), 7,45-7,41 (1H, m), 7,19-7,09 (1H, m), 7,05-6,97 (1H, m), 6,12 (1H, s), 5,63 (1H, s), 4,85 (1H, d, J = 13,3 Hz), 4,71 (1H, d, J = 13,2 Hz), 4,03 (3H, s), 3,97 (3H, s), 3,08 (1H, dd, J = 16,5, 13,4 Hz), 2,95-2,83 (1H, m), 2,46 (1H, dd, J = 16,5, 4,4 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,6 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 196,9, 192,6, 169,8, 169,4, 164,9, 158,1, 139,5, 137,0, 130,0, 128,6, 128,1, 106,4, 105,2, 97,1, 96,5, 91,0, 89,8, 74,7, 57,3, 56,7, 40,3, 36,7, 14,5; EIMS: m/e calc. para C₂₃H₂₀ClO₆ M+ . Encontrado 554.

(2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(6'-metil-2'-(4-metilbenciloxi)-ciclohex-2'-en-4'-ona) 5: Rf(EtOAc:heptano 5:1): 0,45; p. f.: 176-178 °C; IR (KBr, cm⁻¹): 1709, 1664; ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ 7,11-7,04 (4H, m), 6,09 (1H, s), 5,58 (1H, s), 4,87 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,76 (1H, d, J = 12,2 Hz), 4,01 (3H, s), 3,95 (3H, s), 3,04 (1H, dd, J = 16,5, 13,4 Hz), 2,85 (1H, ddq, J = 13,2, 4,5, 6,6 Hz), 2,41 (1H, dd, J = 16,4, 4,4 Hz), 2,30 (3H, s), 0,97 (3H, d, J = 6,6 Hz); ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ 197,1, 192,7, 169,9, 169,8, 164,7, 157,9, 138,2, 131,8, 129,5 (2C), 127,0 (2C), 106,2, 105,8, 97,1, 91,0, 89,7, 71,0, 57,2, 56,6, 40,2, 36,7, 21,4, 14,5; HARMs (ESI+) calc. para [C₂₄H₂₄ClO₆] 443,1261, encontrado 443,1273.

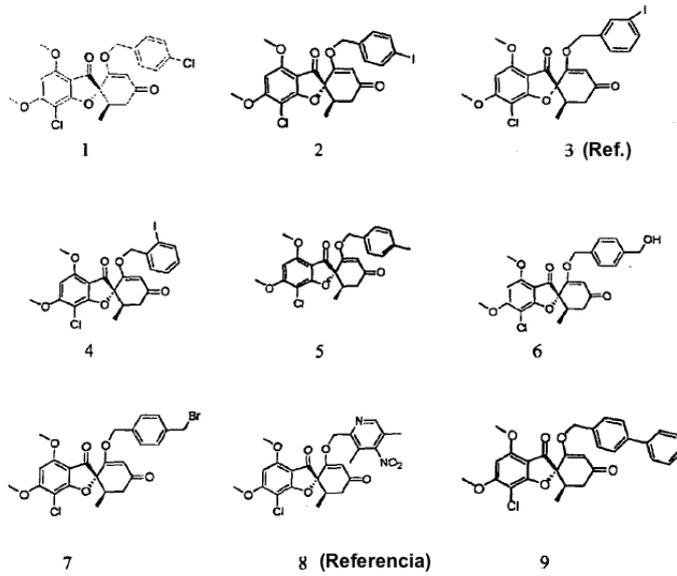
- (2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(6'-metil-2'-(4-hidroxi-metilbenciloxi)-ciclohex-2'-en-4'-ona) 6: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 6,11 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,79 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,04 (dd, J = 16,5, 13,4 Hz, 1H), 2,86 (ddq, J = 13,4, 4,5, 6,6 Hz, 1H), 2,42 (dd, J = 16,5, 4,5 Hz, 1H), 0,98 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
- 5 (2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(6'-metil-2'-(4-bromo-metilbenciloxi)-ciclohex-2'-en-4'-ona) 7: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 7,14 (d, J = 8,1 Hz, 2H), 6,10 (s, 1H), 5,56 (s, 1H), 4,90 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,78 (d, J = 12,5 Hz, 1H), 4,44 (s, 2H), 4,02 (s, 3H), 3,96 (s, 3H), 3,04 (dd, J = 16,5, 13,5 Hz, 1H), 2,85-2,76 (m, 1H), 2,42 (dd, J = 16,5, 4,4 Hz, 1H), 0,97 (d, J = 6,6 Hz, 3H).
- 10 (2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(6'-metil-2'-((3,5-dimetil-4-nitropirid-2-il)metiloxi)-ciclohex-2'-en-4'-ona) 8: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,35 (s, 1H), 6,10 (s, 1H), 5,75 (s, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,00 (s, 3H), 3,95 (s, 3H), 3,01 (dd, J = 16,5, 13,5 Hz, 1H), 2,80 (ddq, J = 13,5, 4,5, 6,7 Hz, 1H), 2,39 (dd, J = 16,5, 4,4 Hz, 1H), 2,25 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 0,93 (d, J = 6,7 Hz, 3H). (Compuesto de referencia)
- 15 (2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(4-bifenilmetoxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) 9: Rf (tolueno: CH_2Cl_2 :heptano 2:2:1); 0,32; IR (KBr, cm^{-1}): 1704, 1662; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ 7,58-7,50 (4H, m), 7,46-7,40 (2H, m), 7,37-7,31 (1H, m), 7,28-7,23 (2H, m), 6,10 (1H, s), 5,63 (1H, s), 4,97 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,85 (1H, d, J = 12,4 Hz), 4,01 (3H, s), 3,96 (3H, s), 3,07 (1H, dd, J = 16,5, 13,4 Hz), 2,88 (1H, ddq, J = 13,4, 4,6, 6,6 Hz), 2,45 (1H, dd, J = 16,5, 4,6 Hz), 1,00 (3H, d, J = 6,6 Hz); $^{13}\text{C NMR}$ (50 MHz, CDCl_3): 197,0, 192,4, 169,5 (2C), 164,5, 157,7, 141,0, 140,4, 133,6, 128,7 (4C), 127,2, 127,0 (4C), 105,9, 105,3, 97,2, 90,7, 89,4, 70,4, 56,9, 56,3, 40,0, 36,3, 14,2; HRMS (ESI+) calc. para $[\text{C}_{29}\text{H}_{26}\text{ClO}_6]^+$ 505,1418, encontrado 505,1421.
- 20 Los valores de IC_{50} para los compuestos 1 a 11 se muestran en la tabla 1

Tabla 1

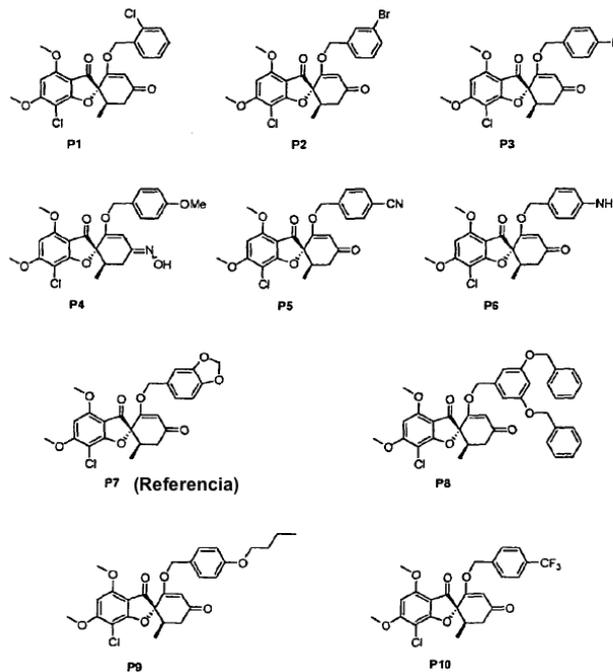
Compuesto	IC_{50} [mM]	Compuesto	TC_{50} [mM]
1	3,4	7	4,7
2	3,3	8 (Ref.)	9,1
3 (Ref.)	*	9	3,2
4	5,8		
5	0,9		
6	1,2		

* Se espera que el Compuesto 3 muestre valores de IC_{50} en el intervalo de 0,1 a 10 mM.

La estructura de los compuestos 1 a 9 se muestra a continuación:



Se espera que los siguientes compuestos P1 a P10 se puedan sintetizar de un modo directo.



Los nombre de la IUPAC de los compuestos P1 a P10 son como sigue:

- 5 (2S,6'R)-(7-Cloro)-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(2-clorobenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) **P1**.
- (2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(3-brombenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) **P2**.
- 10 (2S,6'R)-(7-Cloro-0,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(4-fluorobenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) **P3**.
- (2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(4-metoxibenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona-4'-oxima) **P4**.

(2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(4-cianobenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) **P5**.

(2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(4-aminobenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) **P6**.

5 (2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(benzo[1,3]dioxol-5-ilmetoxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) **P7**. (Referencia)

(2,S'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(3,5-dibenciloxibenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) **P8**.

10 (2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(4-butiloxibenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-4'-ona) **P9**.

(2S,6'R)-(7-Cloro-4,6-dimetoxi-benzofuran-3-ona)-2-espiro-1'-(2'-(4-trifluorometilbenciloxi)-6'-metil-ciclohex-2'-en-ona) **P10**.

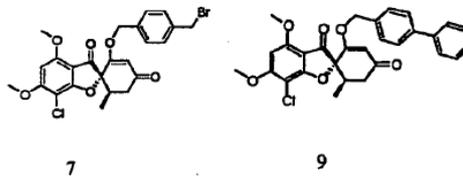
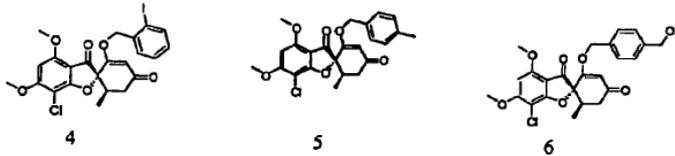
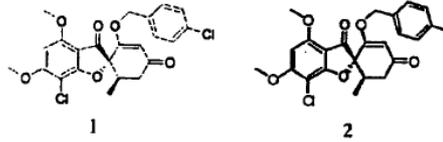
Los valores de IC₅₀ esperados de los compuestos P1 a P10 se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

Compuesto	IC ₅₀ [mM]	Compuesto	IC ₅₀ [mM]
P1	0,1-3	P7 (Ref.)	0,01-0,2
P2	0,1-2	P8	1-15
P3	0,1-1	P9	0,001-0,1
P4	0,1-0,5	P10	0,01-0,5
P5	0,1-0,7		
P6	0,1-5		

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto seleccionado del grupo que consiste en:



5 y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso en un método para tratar el cáncer en un paciente.

2. El compuesto para el uso según la reivindicación 1, en el que el cáncer se selecciona de una neoplasia sólida y una enfermedad maligna hematológica.

3. El compuesto para el uso según la reivindicación 2, en el que dicho cáncer se selecciona de cáncer de cerebro, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de mama, cáncer esofágico, cáncer gástrico, cáncer de colon, cáncer de hígado, 10 cáncer de pulmón, cáncer renal, cáncer de páncreas, cáncer del tracto biliar, cáncer de próstata, cáncer de piel, melanoma, cáncer ovárico, cáncer cervical, sarcoma, sarcomas de huesos y tejidos blandos, leucemia, mieloma múltiple y linfoma, incluyendo linfomas tanto hodgkiniano como no hodgkiniano.

4. Una composición farmacéutica para el uso en un método para tratar el cáncer en un paciente, que comprende una 15 cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto para el uso según la reivindicación 1 y opcionalmente portadores y aditivos.