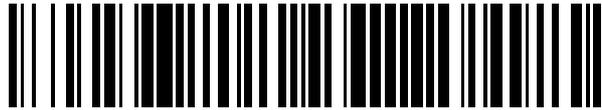


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 457**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/21** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2006 E 06801575 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.12.2014 EP 1924253**

54 Título: **Compuestos nitro cíclicos, composiciones farmacéuticas de éstos y usos de éstos**

30 Prioridad:

**12.08.2005 US 707851 P**  
**11.08.2006 US 502810**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.03.2015**

73 Titular/es:

**ORBITAL ATK, INC. (50.0%)**  
**45101 Warp Drive**  
**Dulles, VA 20166, US y**  
**EPICENTRX, INC. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**KNOX, SUSAN;**  
**CANNIZZO, LOUIS;**  
**WARNER, KIRSTIN;**  
**WARDLE, ROBERT;**  
**VELARDE, STEPHEN;**  
**NING, SHOUCHEG y**  
**BEDNARSKI, MARK D.**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 532 457 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

Compuestos nitro cíclicos, composiciones farmacéuticas de éstos y usos de éstos

### Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere en general a composiciones farmacéuticas de compuestos nitro cíclicos y al uso de compuestos nitro cíclicos y composiciones farmacéuticas de éstos para tratar o prevenir enfermedades caracterizadas por proliferación celular anormal tal como cáncer.

### Antecedentes de la invención

- 10 La proliferación celular anormal es un síntoma característico del cáncer. Además, la proliferación celular anormal se ha implicado en numerosas enfermedades más (por ejemplo, enfermedades cardiovasculares, enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide, retinopatía diabética, etc.). Aunque se han desarrollado tratamientos para prevenir la proliferación celular aberrante, un problema significativo con la mayor parte de las terapias existentes es la distinción selectiva entre proliferación celular normal y anormal.

- 15 La radioterapia es una estrategia prometedora para tomar como diana selectivamente la proliferación celular anormal. Se han descrito en la técnica varios radiosensibilizadores diferentes e incluyen tioles, nitroimidazoles y compuestos metálicos de texafirina (Véase, por ejemplo, Rosenthal *et al.*, *Clin. Cancer. Res.*, 1999, 739). Los problemas significativos con la estrategias de radiosensibilización existentes son (1) la formación de productos secundarios tóxicos derivados de los radiosensibilizadores, lo que ha limitado su utilidad en la terapia del cáncer; y (2) conseguir una densidad lo suficientemente alta de radicales libres como para ser eficaz en toxicidad limitante de la dosis.

- 20 Otra estrategia popular para tomar como diana selectivamente la proliferación celular anormal, es el tratamiento con compuestos biorreductores, que se activan selectivamente en un entorno reductor. Como muchos cánceres contienen típicamente regiones de baja tensión de oxígeno (es decir, hipoxia), los compuestos con bajos potenciales redox (es decir, compuestos biorreductores) pueden activarse selectivamente en el entorno reductor de las células tumorales sin activación externa.

- 25 De acuerdo con esto, se requieren nuevos compuestos para explorar completamente el tratamiento o prevención de la proliferación celular anormal. Estos nuevos compuestos pueden tener actividad radioterapéutica o actividad biorreductora. Dichos compuestos pueden ser efectivos en el tratamiento o prevención de varias enfermedades asociadas con la proliferación celular anormal tales como cáncer sin formar productos secundarios tóxicos.

### Resumen de la invención

- 30 La presente invención satisface ésta y otras necesidades proporcionando compuestos nitro cíclicos, composiciones farmacéuticas de compuestos nitro cíclicos que pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la proliferación celular anormal.

La invención se describe en las reivindicaciones.

### Descripción breve de los dibujos

- 35 La Figura 1 ilustra la dependencia de la dosis y de la línea celular de la producción de ROS en células tumorales en presencia de ABDNAZ;

La Figura 2 ilustra la producción de ROS en células tumorales HT29 en presencia de ABDNAZ irradiado;

La Figura 3 ilustra la producción de ROS en células tumorales SCC VII en presencia de ABDNAZ irradiado;

La Figura 4 ilustra la inhibición de la proliferación de células HL60 transfectadas con bcl-2 y vector por ABDNAZ;

- 40 La Figura 5 ilustra la inducción de la apoptosis de células HL60 transfectadas con bcl-2 y vector por ABDNAZ;

La Figura 6 ilustra la apoptosis y perfil de ciclo celular de células HL60 neo después de exposición a ABDNAZ;

La Figura 7 ilustra la apoptosis y perfil de ciclo celular de células HL60 bcl-2 después de exposición a ABDNAZ; y

La Figura 8 ilustra la inhibición de la expresión de bcl-2 en células HL60.

### Descripción detallada de las realizaciones preferidas

- 45 **Definiciones**

"Alquilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical hidrocarbonado monovalente, saturado o insaturado, ramificado, de cadena lineal o cíclico obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano, alqueno o alquino parental. Los grupos alquilo típicos incluyen, pero no

están limitados a, metilo; etilos tales como etanilo, etenilo, etinilo; propilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo, ciclopropan-1-ilo, prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo, prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo, 2-metilo-propan-1-ilo, 2-metilo-propan-2-ilo, ciclobutan-1-ilo, but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metilo-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.

El término "alquilo" se pretende que incluya específicamente grupos que tienen cualquier grado o nivel de saturación, es decir, grupos que tienen exclusivamente enlaces simples carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces dobles carbono-carbono, grupos que tienen uno o más enlaces triples carbono-carbono y grupos que tienen mezclas de enlaces sencillos, dobles y triples carbono-carbono. Cuando se pretende un nivel específico de saturación, se usan las expresiones "alcanilo", "alquenilo" y "alquinilo". En algunas realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 20 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo alquilo comprende de 1 a 10 átomos de carbono. En otras realizaciones más, un grupo alquilo comprende de 1 a 6 átomos de carbono.

"Alcanilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo saturado ramificado, de cadena lineal o cíclico obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alcano parental. Los grupos alcanilo típicos incluyen, pero no están limitados a, metanilo; etanilo; propanilos tales como propan-1-ilo, propan-2-ilo (isopropilo), ciclopropan-1-ilo, etc.; butanilos tales como butan-1-ilo, butan-2-ilo (sec-butilo), 2-metil-propan-1-ilo (isobutilo), 2-metil-propan-2-ilo (*t*-butilo), ciclobutan-1-ilo, etc.

"Alquenilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alqueno parental. El grupo puede estar bien en la conformación *cis* o *trans* alrededor del o de los enlaces dobles. Los grupos alquenilo típicos incluyen, pero no están limitados a, etenilo; propenilos tales como prop-1-en-1-ilo, prop-1-en-2-ilo, prop-2-en-1-ilo (alilo), prop-2-en-2-ilo, cicloprop-1-en-1-ilo; cicloprop-2-en-1-ilo; butenilos tales como but-1-en-1-ilo, but-1-en-2-ilo, 2-metil-prop-1-en-1-ilo, but-2-en-1-ilo, but-2-en-2-ilo, buta-1,3-dien-1-ilo, buta-1,3-dien-2-ilo, ciclobut-1-en-1-ilo, ciclobut-1-en-3-ilo, ciclobuta-1,3-dien-1-ilo, etc.

"Alquinilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical alquilo insaturado ramificado, de cadena lineal o cíclico que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un alquino parental. Los grupos alquinilo típicos incluyen, pero no están limitados a, etinilo; propinilos tales como prop-1-in-1-ilo, prop-2-in-1-ilo, etc.; butinilos tales como but-1-in-1-ilo, but-1-in-3-ilo, but-3-in-1-ilo, etc.

"Acilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical  $-C(O)R^{30}$ , en el que  $R^{30}$  es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, formilo, acetilo, ciclohexilcarbonilo, ciclohexilmetilcarbonilo, benzoilo, bencilcarbonilo.

"Alcoxicarbonilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical  $-C(O)OR^{31}$  en el que  $R^{31}$  representa un grupo alquilo o cicloalquilo como se define en la presente memoria. Los ejemplos representativos incluyen, pero no están limitados a, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, butoxicarbonilo, ciclohexiloxicarbonilo.

"Ariilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo hidrocarbonado aromático monovalente obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de carbono de un sistema de anillos aromáticos parental. Los grupos ariilo típicos incluyen, pero no están limitados a, grupos derivados de aceantrileno, acenaftileno, acefenaftileno, antraceno, azuleno, benceno, criseno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, *as*-indaceno, *s*-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadeno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno. En algunas realizaciones, un grupo ariilo comprende de 6 a 20 átomos de carbono. En otras realizaciones, un grupo ariilo comprende de entre 6 a 12 átomos de carbono.

"Ariilalquilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unidos a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o  $sp^3$ , se reemplaza con un grupo ariilo. Los grupos ariilalquilo típicos incluyen, pero no están limitados a, bencilo, 2-feniletan-1-ilo, 2-feniletan-1-ilo, naftilmetilo, 2-naftiletan-1-ilo, 2-naftiletan-1-ilo, naftobencilo, 2-naftofeniletan-1-ilo. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura ariilalcanilo, ariilalquenilo y/o ariilalquinilo. En algunas realizaciones, un grupo ariilalquilo es ariilalquilo ( $C_6-C_{30}$ ), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo ariilalquilo es ( $C_1-C_{10}$ ) y el resto ariilo es ( $C_6-C_{20}$ ). En otras realizaciones, un grupo ariilalquilo es ariilalquilo ( $C_6-C_{20}$ ), por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del grupo ariilalquilo es ( $C_1-C_8$ ) y el resto ariilo es ( $C_6-C_{12}$ ).

"Heteroalquilo, Heteroalcanilo, Heteroalquenilo y Heteroalquinilo" en sí mismos o como parte de otro sustituyente se refieren a grupos alquilo, alcanilo, alquenilo y alquinilo, respectivamente, en los que uno o más de los átomos de carbono (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) se reemplazan independientemente con el mismo o grupos heteroatómicos diferentes. Los grupos heteroatómicos típicos que pueden estar incluidos en estos grupos

incluyen, pero no están limitados a, -O-, -S-, -O-O-, -S-S-, -O-S-, -NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>-, =N-N=, -N=N-, -N=N-NR<sup>36</sup>R<sup>37</sup>-, -PR<sup>38</sup>-, -P(O)<sub>2</sub>-, -POR<sup>39</sup>-, -O-P(O)<sub>2</sub>-, -SO-, -SO<sub>2</sub>-, -SnR<sup>40</sup>R<sup>41</sup>-, en los que R<sup>34</sup>, R<sup>35</sup>, R<sup>36</sup>, R<sup>37</sup>, R<sup>38</sup>, R<sup>39</sup>, R<sup>40</sup> y R<sup>41</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo o heteroarilalquilo sustituido.

"Heteroarilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical heteroaromático monovalente obtenido por la eliminación de un átomo de hidrógeno de un único átomo de un sistema de anillos heteroaromáticos parental. Los grupos heteroarilo típicos incluyen, pero no están limitados a, grupos derivados de acridina, arsindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo con entre 5-20 miembros. En otras realizaciones, el grupo heteroarilo es heteroarilo con entre 5-10 miembros. En algunas realizaciones, los grupos heteroarilo incluyen los derivados de tiofeno, pirrol, benzotiofeno, benzofurano, indol, piridina, quinolina, imidazol, oxazol y pirazina.

"Heteroarilalquilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un grupo alquilo acíclico en el que uno de los átomos de hidrógeno unido a un átomo de carbono, típicamente un átomo de carbono terminal o *sp*<sup>3</sup>, se reemplaza con un grupo heteroarilo. Cuando se pretenden restos alquilo específicos, se usa la nomenclatura heteroarilalcanilo, heteroarilalquenilo y/o heteroarilalquinilo. En algunas realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo con 6-30 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo tiene 1-10 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo con 5-20 miembros. En otras realizaciones, el grupo heteroarilalquilo es un heteroarilalquilo con 6-20 miembros, por ejemplo, el resto alcanilo, alquenilo o alquinilo del heteroarilalquilo tiene 1-8 miembros y el resto heteroarilo es un heteroarilo con 5-12 miembros.

"Sistema de Anillos Aromáticos Parental" en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillos insaturados cíclicos o policíclicos que tiene un sistema electrónico π conjugado. En la definición de "sistema de anillos aromáticos parental" se incluyen específicamente sistemas de anillos fusionados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, fluoreno, indano, indeno, fenaleno, etc. Los sistemas de anillos aromáticos parental típicos incluyen, pero no están limitados a, aceantrileno, acenaftileno, acefenantrileno, antraceno, azuleno, benceno, crisenno, coroneno, fluoranteno, fluoreno, hexaceno, hexafeno, hexaleno, as-indaceno, s-indaceno, indano, indeno, naftaleno, octaceno, octafeno, octaleno, ovaleno, penta-2,4-dieno, pentaceno, pentaleno, pentafeno, perileno, fenaleno, fenantreno, piceno, pleiadenno, pireno, pirantreno, rubiceno, trifenileno, trinaftaleno.

"Sistema de Anillos Heteroaromáticos Parental" en sí mismo o como parte de otro sustituyente, se refiere a un sistema de anillos aromáticos parental en el que uno o más de los átomos de carbono (y cualesquiera átomos de hidrógeno asociados) se reemplazan independientemente con el mismo o un heteroátomo diferente. Los heteroátomos típicos para reemplazar los átomos de carbono incluyen, pero no están limitados a, N, P, O, S, Si, etc. En la definición de "sistemas de anillos heteroaromáticos parentales" se incluyen específicamente sistemas de anillos fusionados en los que uno o más de los anillos son aromáticos y uno o más de los anillos son saturados o insaturados, tales como, por ejemplo, arsindol, benzodioxano, benzofurano, cromano, cromeno, indol, indolina, xanteno, etc. Los sistemas de anillos heteroaromáticos parentales incluyen, pero no están limitados a, arsindol, carbazol, β-carbolina, cromano, cromeno, cinolina, furano, imidazol, indazol, indol, indolina, indolizina, isobenzofurano, isocromeno, isoindol, isoindolina, isoquinolina, isotiazol, isoxazol, naftiridina, oxadiazol, oxazol, perimidina, fenantridina, fenantrolina, fenazina, ftalazina, pteridina, purina, pirano, pirazina, pirazol, piridazina, piridina, pirimidina, pirrol, pirrolizina, quinazolina, quinolina, quinolizina, quinoxalina, tetrazol, tiadiazol, tiazol, tiofeno, triazol, xanteno.

"Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto O-nitro, que es farmacéuticamente aceptable y posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Dichas sales: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclopentanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxietanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbicyclo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido *t*-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza con un ión amonio, un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), un ión de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio), o un ión de aluminio, o coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfina, piperidina, dimetilamina, dietilamina. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginatos y semejantes, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucúrmico o galactunórico.

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador con el que se administra un compuesto O-nitro.

"Paciente" incluye seres humanos y otros mamíferos.

5 "Fosfonilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical-P(O)(OR<sup>32</sup>)<sub>2</sub>, en el que cada R<sup>32</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo como se define en la presente memoria.

10 "Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, causar que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta o presenta los síntomas de la enfermedad).

15 "Sustituido" se refiere a un grupo en el que uno o más átomos de hidrógeno se reemplazan independientemente con sustituyente(s) igual(es) o diferente(s). Los sustituyentes típicos incluyen, pero no están limitados a, M, -R<sup>60</sup>, -O<sup>-</sup>, =O, -OR<sup>60</sup>, -SR<sup>60</sup>, -S<sup>-</sup>, =S, -NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, =NR<sup>60</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -ONO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>60</sup>)(O<sup>-</sup>), -OP(O)(OR<sup>60</sup>)(OR<sup>61</sup>), -C(O)R<sup>60</sup>, -C(S)R<sup>60</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup>, -C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>, -C(S)OR<sup>60</sup>, -NR<sup>62</sup>C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -NR<sup>62</sup>C(S)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -NR<sup>62</sup>C(NR<sup>63</sup>)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup> y -C(NR<sup>62</sup>)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup> en los que M es independientemente un halógeno; R<sup>60</sup>, R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> y R<sup>63</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, u opcionalmente R<sup>60</sup> y R<sup>61</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido; y R<sup>64</sup> y R<sup>65</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, u opcionalmente R<sup>64</sup> y R<sup>65</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido. En algunas realizaciones, los sustituyentes incluyen -M, -R<sup>60</sup>, =O, -OR<sup>60</sup>, -SR<sup>60</sup>, -S<sup>-</sup>, =S, -NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, =NR<sup>60</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -ONO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>O<sup>-</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -P(O)(O<sup>-</sup>)<sub>2</sub>, -P(O)(OR<sup>60</sup>)(O<sup>-</sup>), -OP(O)(OR<sup>60</sup>)(OR<sup>61</sup>), -C(O)R<sup>60</sup>, -C(S)R<sup>60</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup>, -C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -C(O)O<sup>-</sup>, -NR<sup>62</sup>C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, en los que R<sup>60</sup>, R<sup>61</sup> y R<sup>62</sup> son como se han definido anteriormente. En otras realizaciones, los sustituyentes incluyen -M, -R<sup>60</sup>, =O, -OR<sup>60</sup>, -SR<sup>60</sup>, -NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -ONO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -P(O)(OR<sup>60</sup>)(O<sup>-</sup>), -OP(O)(OR<sup>60</sup>)(OR<sup>61</sup>), -C(O)R<sup>60</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup>, -C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup> y -C(O)O<sup>-</sup> en los que R<sup>60</sup>, R<sup>61</sup> y R<sup>62</sup> son como se han definido anteriormente. En otras realizaciones más, los sustituyentes incluyen -M, -R<sup>60</sup>, =O, -OR<sup>60</sup>, -SR<sup>60</sup>, -NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -NO<sub>2</sub>, -ONO<sub>2</sub>, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -OP(O)(OR<sup>60</sup>)(OR<sup>61</sup>), -C(O)R<sup>60</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup> y -C(O)O<sup>-</sup>, en los que R<sup>60</sup>, R<sup>61</sup> y R<sup>62</sup> son como se han definido anteriormente.

"Sulfonilo" en sí mismo o como parte de otro sustituyente se refiere a un radical -S(O)<sub>2</sub>R<sub>33</sub>, en el que cada R<sup>33</sup> es independientemente hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, cicloheteroalquilo, arilo, arilalquilo, heteroalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo como se define en la presente memoria.

35 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en algunas realizaciones, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, parar o reducir el desarrollo de la enfermedad o de al menos uno de los síntomas clínicos de ésta). En otras realizaciones, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. En otras realizaciones más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, bien físicamente (por ejemplo, estabilización o erradicación de un síntoma discernible), fisiológicamente (es decir, estabilización o erradicación de un parámetro físico) o ambas. En otras realizaciones más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

45 "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar o prevenir una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento o prevención de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del paciente que se va a tratar.

Ahora se hará referencia con detalle a realizaciones de la invención. Aunque la invención se describirá conjuntamente con estas realizaciones, debe entenderse que no se pretende limitar la invención a estas realizaciones preferidas. Por el contrario, se pretende abarcar alternativas, modificaciones, y equivalentes como pueden incluirse en el espíritu y alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

50 "Sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto nitro cíclico, que es farmacéuticamente aceptable y posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Dichas sales: (1) sales de adición de ácido, formadas con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico; o formadas con ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido hexanoico, ácido ciclohexanopropiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido láctico, ácido malónico, ácido succínico, ácido málico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido 3-(4-hidroxibenzoil)benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido 1,2-etano-disulfónico, ácido 2-hidroxi-etanosulfónico, ácido bencenosulfónico, ácido 4-clorobencenosulfónico, ácido 2-naftalensulfónico, ácido 4-toluenosulfónico, ácido camforsulfónico, ácido 4-metilbencilo[2.2.2]-oct-2-eno-1-carboxílico, ácido glucoheptónico, ácido 3-fenilpropiónico, ácido trimetilacético, ácido t-butilacético, ácido lauril sulfúrico, ácido glucónico, ácido

5 glutámico, ácido hidroxinaftoico, ácido salicílico, ácido esteárico, ácido mucónico; o (2) sales formadas cuando un protón ácido presente en el compuesto parental se reemplaza con un ión amonio, un ión metálico, por ejemplo, un ión de metal alcalino (por ejemplo, sodio o potasio), un ión de metal alcalinotérreo (por ejemplo, calcio o magnesio), o un ión de aluminio, o coordinados con una base orgánica tal como etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilglucamina, morfolina, piperidina, dimetilamina, dietilamina. También se incluyen sales de aminoácidos tales como arginatos, y sales de ácidos orgánicos como ácidos glucúrmico o galactunórico

"Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o transportador con el que se administra un compuesto nitro cíclico.

"Paciente" incluye seres humanos y otros mamíferos.

10 "Prevenir" o "prevención" se refiere a una reducción del riesgo de adquirir una enfermedad o trastorno (es decir, causar que al menos uno de los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrolle en un paciente que puede estar expuesto a o predispuesto a la enfermedad pero que todavía no experimenta o presenta los síntomas de la enfermedad).

15 "Tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere, en una realización, a mejorar la enfermedad o trastorno (es decir, parar o reducir el desarrollo de la enfermedad o de al menos uno de los síntomas clínicos de ésta). En otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a mejorar al menos un parámetro físico, que puede no ser discernible por el paciente. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a inhibir la enfermedad o trastorno, bien físicamente (por ejemplo, estabilización o erradicación de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización o erradicación de un parámetro físico) o ambas. En otra realización más, "tratar" o "tratamiento" se refiere a retrasar el inicio de la enfermedad o trastorno.

20 "Cantidad terapéuticamente efectiva" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar o prevenir una enfermedad, es suficiente para efectuar dicho tratamiento o prevención de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente efectiva" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del paciente que se va a tratar.

25 Ahora se hará referencia con detalle a realizaciones de la invención. Aunque la invención se describirá conjuntamente con estas realizaciones, debe entenderse que no se pretende limitar la invención a estas realizaciones preferidas. Por el contrario, se pretende abarcar alternativas, modificaciones, y equivalentes como pueden incluirse en el espíritu y alcance de la invención como se define por las reivindicaciones adjuntas.

### **Compuestos nitro cíclicos y su uso para tratar o prevenir la proliferación celular anormal**

30 La presente invención proporciona compuestos nitro cíclicos, composiciones farmacéuticas de compuestos nitro cíclicos que pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades asociadas con la proliferación celular anormal.

35 Los compuestos pueden usarse mediante la administración a un paciente que necesita dicho tratamiento o prevención de una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto nitro cíclico o una sal, hidrato, solvato o N-óxido de éste farmacéuticamente aceptable. En una realización, el compuesto nitro cíclico se activa intracelularmente por el entorno reductor de una célula tumoral. En otras realizaciones, el paciente se irradia para activar el compuesto nitro cíclico. Sin pretender la vinculación a ninguna teoría, la irradiación o reducción de los compuestos nitro cíclicos puede dar lugar a la formación de radicales libres que posteriormente previenen la replicación celular y mata a las células, presumiblemente interfiriendo con la replicación del ADN y/o reaccionando con las membranas celulares. Sin embargo, otros mecanismos, actualmente desconocidos, pueden ser los responsables de la eficacia de los compuestos nitro cíclicos en el tratamiento o prevención de la proliferación celular anormal.

De acuerdo con esto, en algunas realizaciones, los compuestos nitro cíclicos de la presente invención pueden activarse tanto por reducción intracelular como irradiación externa. En estas realizaciones, puede observarse un efecto sinérgico o aditivo.

45 Los compuestos nitro cíclicos son generalmente compuestos orgánicos sustituidos con uno o más grupos nitro (es decir, compuestos nitro) pero también incluyen sales de nitrato (por ejemplo, dinitruro de amonio, trinitruro de aluminio, etc.). Típicamente, los compuestos nitro cíclicos tienen una alta entalpía de formación (es decir, la descomposición de los compuestos nitro cíclicos libera una alta cantidad de energía). En algunas realizaciones, los compuestos nitro cíclicos tienen una entalpía de formación que varía entre aproximadamente 5 kcal/mol y aproximadamente 150 kcal/mol, más preferiblemente, entre aproximadamente 10 kcal/mol y aproximadamente 110 kcal/mol. La entalpía de formación de los compuestos nitro puede calcularse fácilmente por métodos conocidos para el experto en la técnica. De acuerdo con esto, los compuestos nitro cíclicos incluyen aquellos compuestos nitro que se descomponen con fuerza explosiva después de la activación. Dichos compuestos pueden identificarse fácilmente por los expertos en la técnica calculando la entalpía de formación.

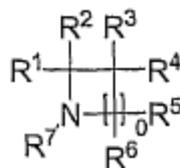
55 Los compuestos nitro cíclicos también pueden reducirse a bajos potenciales de reducción. La voltametría cíclica demuestra que la transferencia electrónica a compuestos nitro cíclicos ocurre entre aproximadamente -0,1 voltios y

aproximadamente -1,0 voltios usando electrodos (por ejemplo, cátodo de mercurio o carbono y ánodo de platino) y disoluciones de electrolitos estándar.

5 En algunas realizaciones, los compuestos nitro cíclicos contienen una alta densidad de grupos nitro (es decir, los compuestos nitro cíclicos contienen dos grupos nitro. En otras realizaciones más, los compuestos nitro cíclicos contienen tres grupos nitro. En otras realizaciones más, los compuestos nitro cíclicos contienen tres o más grupos nitro. En otras realizaciones más, un compuesto nitro cíclico contiene seis grupos nitro.

10 En algunas realizaciones, el compuesto nitro cíclico es un nitrocarbano que tiene una proporción de grupos nitro a átomos de carbono de 1:1. En otras realizaciones, el compuesto nitro cíclico es un nitrocarbano que tiene una proporción de grupos nitro a átomos de carbono de 1:2.

En algunas realizaciones, se proporciona un compuesto de Fórmula estructural (I):



(I)

o sales, solvatos o hidratos de éste en el que:

15  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, hidroxilo o nitro;

cada  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, hidroxilo o nitro;

20 o es 0, 1, 2, 3 ó 4;

$R^7$  es alquilo sustituido, arilalquilo sustituido, heteroalquilo sustituido, heteroarilo sustituido, heteroarilalquilo sustituido, acilo sustituido, alcocarbonilo sustituido, fosfonilo sustituido o sulfonilo sustituido;

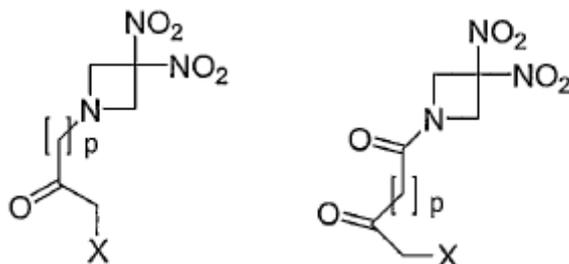
siempre que al menos uno de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  y  $R^6$  sean nitro.

25 En algunas realizaciones, al menos dos de  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$  o  $R^6$  son nitro. En otras realizaciones,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro y cada  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro. En otras realizaciones más,  $R^7$  es alquilo sustituido, acilo sustituido, alcocarbonilo sustituido, fosfonilo sustituido o sulfonilo sustituido. En otras realizaciones más,  $R^7$  es alquilo, acilo, alcocarbonilo, fosfonilo o sulfonilo sustituido con uno o más halógenos,  $-\text{CF}_3$  o  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^8$  en el que  $R^8$  es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido. En otras realizaciones más,  $R^3$  y  $R^4$  son nitro.

30 En algunas realizaciones,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro, cada  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro y  $R^7$  es alquilo sustituido, acilo sustituido, alcocarbonilo sustituido, fosfonilo sustituido o sulfonilo sustituido. En otras realizaciones,  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$  y  $R^4$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro, cada  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro y  $R^7$  es alquilo, acilo, alcocarbonilo, fosfonilo o sulfonilo sustituido con uno o más halógenos,  $-\text{CF}_3$  o  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^8$  en el que  $R^8$  es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido. En otras realizaciones más,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro,  $R^3$  y  $R^4$  son nitro, cada  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro,  $R^7$  es alquilo sustituido, acilo sustituido, alcocarbonilo sustituido, fosfonilo sustituido o sulfonilo sustituido. En otras realizaciones más,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro,  $R^3$  y  $R^4$  son nitro, cada  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro,  $R^7$  es alquilo, acilo, alcocarbonilo, fosfonilo o sulfonilo sustituido con uno o más halógenos,  $-\text{CF}_3$  o  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^8$  en el que  $R^8$  es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido. En algunas de cualquiera de las realizaciones anteriores, o es 1.

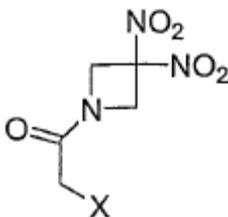
En algunas realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro,  $R^3$  y  $R^4$  son nitro,  $R^5$  y  $R^6$  son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro,  $R^7$  es alquilo o acilo sustituido con uno o más halógeno o  $-CF_3$  y o es 1. En otras realizaciones,  $R^1$  y  $R^2$  son hidrógeno,  $R^3$  y  $R^4$  son nitro,  $R^5$  y  $R^6$  son hidrógeno,  $R^7$  es alquilo o acilo sustituido con uno o más halógeno o  $-CF_3$  y o es 1.

- 5 En algunas realizaciones, el compuesto nitro cíclico tiene la estructura:



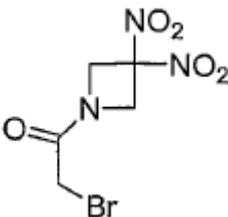
en el que cada X es independientemente -F, -Cl, -Br, -I o  $-OS(O)_2R^8$  en el que  $R^8$  es metilo,  $CF_3$ , fenilo o toliilo y cada p es independientemente 1, 2, 3, ó 4.

En otras realizaciones, el compuesto nitro cíclico tiene la estructura:



10

en el que cada X es independientemente -F, -Cl, -Br, -I o  $-OS(O)_2R^8$  en el que  $R^8$  es metilo,  $CF_3$ , fenilo o toliilo. En algunas realizaciones específicas, el compuesto nitro cíclico tiene la estructura:



comúnmente referida como ABDNAZ.

- 15 Los compuestos nitro cíclicos pueden existir en varias formas tautoméricas y mezclas de éstas. Los compuestos nitro cíclicos también pueden incluir compuestos marcados isotópicamente en los que uno o más átomos tienen una masa atómica diferente de la masa atómica encontrada convencionalmente en la naturaleza. Los ejemplos de isótopos que pueden incorporarse en los compuestos nitro cíclicos incluyen, pero no están limitados a,  $^2H$ ,  $^3H$ ,  $^{13}C$ ,  $^{14}C$ ,  $^{15}N$ ,  $^{18}O$  y  $^{17}O$ . Los compuestos nitro cíclicos pueden existir en formas no solvatadas así como formas solvatadas, incluyendo formas hidratadas o N-óxidos. En general, las formas hidratadas y solvatadas están en el alcance de la presente invención. Determinados compuestos nitro cíclicos pueden existir en múltiples formas cristalinas o amorfas. En general, todas las formas físicas son equivalentes para los usos contemplados por la presente invención y se pretende que estén en el alcance de la presente invención.
- 20
- 25 Los compuestos nitro cíclicos pueden activarse por reducción intracelular. En algunas realizaciones, los compuestos nitro cíclicos se activan por reducción intracelular en células tumorales hipóxicas, de forma secundaria a niveles elevados de glutatión (alto GSH:GSSG (es decir, proporciones glutatión a disulfuro de glutatión)) y posiblemente altos niveles de otras enzimas antioxidantes en muchas células tumorales y/o una  $pO_2$  media de célula tumoral de menos de aproximadamente 10 mm Hg.

Los compuestos nitro cíclicos también pueden activarse por la aplicación de energía externa. Los métodos útiles para descomponer compuestos nitro cíclicos incluyen, pero no están limitados a, irradiación (por ejemplo, con rayos x, luz visible, irradiación infrarroja), ultrasonidos (por ejemplo, ultrasonidos focalizados), reducción electroquímica, calentamiento, co-administración de iniciadores de radicales libres (por ejemplo, tioles), etc. En algunas realizaciones, un compuesto nitro cíclico se activa por irradiación con fotones del paciente. En algunas realizaciones, el tumor del paciente se irradia usando un acelerador lineal a una velocidad de dosis de aproximadamente 100 cGy/min. El paciente también puede tratarse con terapia de haz de electrones, terapia de radiación interoperatoria, radiocirugía estereotáctica y braquiterapia de alta o baja dosis.

En algunas situaciones puede irradiarse el paciente completo. En algunas realizaciones, se irradia una parte del paciente de manera que sólo se activa el compuesto nitro cíclico localizado en la parte irradiada (por ejemplo, región tumoral) del paciente. Preferiblemente, la parte del paciente que se irradia es el sitio de la proliferación celular anormal.

Los compuestos nitro cíclicos pueden obtenerse mediante métodos sintéticos convencionales descritos en la técnica o están disponibles comercialmente, por ejemplo, en ATK Thiokol, Salt Lake City, UT. Los materiales de partida útiles para preparar los compuestos nitro cíclicos y los intermedios de éstos están disponibles comercialmente o pueden prepararse por métodos sintéticos muy conocidos. Otros métodos para la síntesis de los compuestos nitro cíclicos descritos en la presente memoria y/o materiales de partida están bien descritos en la técnica o serán evidentes fácilmente para el experto en la técnica.

Según la invención, un compuesto nitro cíclico o una composición farmacéutica de éste se administra a un paciente, preferiblemente un ser humano, que padece una enfermedad caracterizada por proliferación celular anormal. El compuesto nitro cíclico y las composiciones farmacéuticas de éste pueden usarse para tratar o prevenir enfermedades caracterizadas por proliferación celular anormal.

Las enfermedades caracterizadas por proliferación celular anormal incluyen, pero no están limitadas a, cáncer (por ejemplo, cualquier tumor vascularizado, preferiblemente, un tumor sólido, incluyendo pero no limitado a, carcinomas del pulmón, mama, ovario, estómago, páncreas, laringe, esófago, testículos, hígado, parótida, tracto biliar, colon, recto, cuello uterino, útero, endometrio, riñón, vejiga, próstata, tiroides, carcinomas de células escamosas, adenocarcinomas, carcinomas de células pequeñas, melanomas, gliomas, neuroblastomas, sarcomas (por ejemplo, angiosarcomas, condrosarcomas), diabetes, enfermedades cardiovasculares (por ejemplo, arteriosclerosis), enfermedades inflamatorias (por ejemplo, artritis, retinopatía diabética, artritis reumatoide, glaucoma neovascular y psoriasis) y enfermedades autoinmunes.

En otras realizaciones, los compuestos nitro cíclicos pueden usarse para esterilización *in vitro*. Las disoluciones biológicas pueden tratarse con compuestos nitro cíclicos, que son tóxicos para bacterias patógenas, virus y células. Este proceso también puede estar catalizado por la aplicación de energía externa tal como luz y calor.

Además, en determinadas realizaciones, un compuesto nitro cíclico y/o composiciones farmacéuticas de éste se administran a un paciente, preferiblemente un ser humano, como una medida preventiva frente a varias enfermedades o trastornos caracterizados por proliferación celular anormal. Así, los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos pueden administrarse como una medida preventiva a un paciente que tiene una predisposición para una enfermedad caracterizada por proliferación celular anormal. De acuerdo con esto, los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos pueden usarse para la prevención de una enfermedad o trastorno y concurrentemente tratar otro (por ejemplo, prevenir artritis mientras se trata cáncer).

#### **Administración terapéutica/profiláctica**

Los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos pueden usarse ventajosamente en la medicina humana. Como se ha descrito previamente en la Sección 5.2 *supra*, los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos son útiles para el tratamiento o prevención de varias enfermedades o trastornos tales como los listados anteriormente.

Cuando se usan para tratar o prevenir las enfermedades o trastornos anteriores, los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos pueden administrarse o aplicarse solos, o en combinación con otros agentes. Los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos también pueden administrarse o aplicarse solos, o en combinación con otros agentes farmacéuticamente activos (por ejemplo, otros agentes anticancerosos, otros agentes para la artritis, etc.), incluyendo otros compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos.

- Los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos pueden administrarse oralmente. Los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos también pueden administrarse por cualquier otra ruta conveniente, por ejemplo, por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de los recubrimientos epiteliales o mucocutáneos (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, *etc.*). La administración puede ser sistémica o local. Se conocen varios sistemas de administración, (por ejemplo, encapsulación en liposomas, micropartículas, microcápsulas, cápsulas, *etc.*) que pueden usarse para administrar un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste.
- 5
- En realizaciones específicas, puede ser deseable administrar uno o más compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos localmente en el área que necesita tratamiento. Esto puede conseguirse, por ejemplo, y no como limitación, por la infusión local durante cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, conjuntamente con un apósito para heridas después de cirugía, por inyección, mediante un catéter, mediante un supositorio, o mediante un implante, estando compuesto dicho implante por un material poroso, no poroso, o gelatinoso, incluyendo membranas, tales como membranas sialísticas o fibras. En una realización, la administración puede ser por la inyección directa en el sitio (o sitio anterior) de la enfermedad o trastorno.
- 10
- En determinadas realizaciones, puede ser deseable introducir uno o más compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos en el sistema nervioso central por cualquier ruta adecuada, incluyendo inyección intraventricular, intratecal y epidural. La inyección intraventricular puede facilitarse por un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un reservorio, tal como un reservorio Ommaya.
- 15
- Los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos también pueden administrarse directamente en el pulmón por inhalación. Para la administración por inhalación, los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos pueden administrarse convenientemente en el pulmón por varios dispositivos diferentes. Por ejemplo, puede usarse un Inhalador de Dosis Medida ("MDI"), que utiliza recipientes que contienen una propelente adecuado de baja ebullición, (por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono o cualquier otro gas adecuado) para administrar los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos directamente en el pulmón.
- 20
- Alternativamente, puede usarse un dispositivo Inhalador de Polvo Seco ("DPI") para administrar un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste en el pulmón. Los dispositivos DPI usan típicamente un mecanismo tal como un estallido de gas para crear una nube de polvo seco en el interior de un contenedor, que puede inhalarse por el paciente y son muy conocidos en la técnica. Una variación popular es el sistema DPI de múltiples dosis ("MDDPI"), que permite la administración de más de una dosis terapéutica. Los dispositivos MDDPI están disponibles comercialmente en varias empresas farmacéuticas, por ejemplo, Shering Plough, Madison, NJ). Por ejemplo, pueden formularse cápsulas y cartuchos de gelatina para uso en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla de polvo de un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste y una base de polvo adecuada tal como lactosa o almidón para estos sistemas.
- 25
- Otro tipo de dispositivo que puede usarse para administrar un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste en el pulmón es un dispositivo de pulverización líquida suministrado, por ejemplo, por Aradigm Corporation, Hayward, CA. Los sistemas de pulverización líquida usan agujeros de tobera extremadamente pequeños para aerosolizar formulaciones líquidas de fármaco que pueden inhalarse directamente en el pulmón.
- 30
- En algunas realizaciones, se usa un nebulizador para administrar un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste en el pulmón. Los nebulizadores crean aerosoles a partir de formulaciones líquidas de fármaco usando, por ejemplo, energía ultrasónica para formar partículas finas que pueden inhalarse fácilmente (véase, por ejemplo, Verschoyle *et al.*, *British J. Cancer*, 1999, 80, Supl. 2, 96). Los ejemplos de nebulizadores incluyen los dispositivos suministrados por Sheffield Pharmaceuticals, St. Louis, MO. (Armer *et al.*, Patente de Estados Unidos No. 5.954.047; van der Linden *et al.*, Patente de Estados Unidos No. 5.950.619; van der Linden *et al.*, Patente de Estados Unidos No. 5.970.974) y Batelle Pulmonary Therapeutics, Columbus, OH).
- 35
- En otras realizaciones, se usa un dispositivo de aerosol electrohidrodinámico ("EHD") para administrar un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste en el pulmón de un paciente. Los dispositivos de aerosol EHD usan energía eléctrica para aerosolizar disoluciones o suspensiones líquidas de fármaco (véase, por ejemplo, Noakes *et al.*, Patente de Estados Unidos No. 4.765.539). Las propiedades electroquímicas de la formulación farmacéutica de éste en el pulmón con un dispositivo de aerosol EHD y dicha optimización la lleva a cabo rutinariamente un experto en la técnica. Los dispositivos de aerosol EHD pueden administrar más eficazmente fármacos en el pulmón que las tecnologías de administración pulmonar existentes.
- 40
- En algunas realizaciones, un compuesto nitro cíclico y/o composiciones farmacéuticas de éste pueden administrarse en una vesícula, en particular un liposoma (por ejemplo, Langer, 1990, *Science*, 249: 1527-1533; Treat *et al.*, en
- 45
- 50
- 55

"Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer", Lopez-Berestein y Fidler (eds.), Liss, Nueva York, p. 353-365 (1989)).

5 En algunas realizaciones, un compuesto nitro cíclico y/o composiciones farmacéuticas de éste pueden administrarse mediante sistemas de liberación sostenida, preferiblemente sistemas orales de liberación sostenida. En otras realizaciones, puede usarse una bomba (por ejemplo, Langer, *supra*, Sefton, **1987**, *CRC Crit. Ref Biomed. Eng.* 14: 201; Saudek *et al.*, **1989**, *N. Engl. J Med.* 321: 574).

10 En algunas realizaciones, pueden usarse materiales poliméricos (por ejemplo, "Medical Applications of Controlled Release," Langer y Wise (eds.), CRC Press, Boca Raton, Florida. (1974); "Controlled Drug Bioavailability", Drug Product Design and Performance, Smolen y Ball (eds.), Wiley, Nueva York (1984); Ranger *et al.*, **1983**, *J Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem.* 23:61; Levy *et al.*, **1985**, *Science* 228: 190; During *et al.*, **1989**, *Ann. Neurol.* 25:351; Howard *et al.*, **1989**, *J. Neurosurg.* 71:105).

15 En otras realizaciones, los materiales poliméricos se usan para administración oral de liberación sostenida. Los polímeros incluyen, pero no están limitados a, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa e hidroxietilcelulosa (el más preferido, hidroxipropil metilcelulosa). Se han descrito otros éteres de celulosa (Alderman, *Int. J. Pharm. Tech & Prod. Mfr.* **1984**, 5(3) 1-9). Los factores que afectan la liberación de fármacos son muy conocidos para el experto en la técnica y se han descrito en la técnica (Bamba *et al.*, *Int. J. Pharm.* **1979**, 2, 307).

20 En otras realizaciones, pueden usarse preparaciones con recubrimiento entérico para la administración oral de liberación sostenida. Los materiales de recubrimiento incluyen polímeros con una solubilidad dependiente de pH (es decir, liberación controlada por pH), polímeros con una velocidad de hinchamiento, disolución o erosión lenta o dependiente de pH (es decir, liberación controlada en el tiempo), polímeros que se degradan por enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas firmes que se destruyen por un incremento de la presión (es decir, liberación controlada por la presión).

25 En otras realizaciones, se usan sistemas de administración osmóticos para la administración oral de liberación sostenida (Verma *et al.*, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **2000**, 26: 695-708). En algunas realizaciones, se usan dispositivos osmóticos OROS™ para dispositivos de administración oral de liberación sostenida (Theeuwes *et al.*, Patente de Estados Unidos No. 3.845.770; Theeuwes *et al.*, Patente de Estados Unidos No. 3.916.899).

30 En otras realizaciones más, puede ponerse un sistema de liberación controlada cerca de la diana del compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica, requiriéndose así sólo una fracción de la dosis sistémica (por ejemplo, Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release", *supra*, vol. 2, p. 115-138 (1984)). También pueden usarse otros sistemas de liberación controlada previos (Langer, **1990**, *Science*, 249: 1527-1533).

### Composiciones farmacéuticas

35 Las presentes composiciones farmacéuticas contienen típicamente una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o compuestos nitro cíclicos, preferiblemente, en forma purificada, junto con una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, de manera que se proporciona la forma para la administración apropiada a un paciente. Cuando se administra a un paciente, el compuesto nitro cíclico y vehículos farmacéuticamente aceptables son preferiblemente estériles. El agua es el vehículo preferido cuando el compuesto nitro cíclico se administra intravenosamente. También pueden emplearse disoluciones salinas y disoluciones acuosas de dextrosa y glicerol como vehículos líquidos, particularmente para disoluciones inyectables. Los vehículos farmacéuticos adecuados también incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, tiza, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro de sodio, leche desnatada seca, glicerol, propilen glicol, agua, etanol. Las presentes composiciones farmacéuticas, si se desea, también pueden contener cantidades de agentes humectantes o emulsionantes, o agentes tamponadores del pH. Además, pueden usarse agentes auxiliares, estabilizadores, espesantes, lubricantes y colorantes.

45 Las composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto nitro cíclico pueden fabricarse mediante procesos convencionales de mezclado, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de una manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes o auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de los compuestos en preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la ruta de administración elegida.

50 Las presentes composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de disoluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, píldoras, gránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación

sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizadores, suspensiones, o cualquier otra forma adecuada para uso. En una realización, el vehículo farmacéuticamente aceptable es una cápsula (por ejemplo, Grosswald *et al.*, Patente de Estados Unidos No. 5.698.155). Una discusión general de la preparación de composiciones farmacéuticas puede encontrarse en Remington. "The Science and Practice of Pharmacy", 19ª Edición.

- 5 Para la administración tópica, un compuesto nitro cíclico puede formularse como disoluciones, geles, pomadas, cremas, suspensiones, *etc.* como es muy conocido en la técnica.

10 Las formulaciones sistémicas incluyen aquellas diseñadas para administración por inyección, por ejemplo, inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular, intratecal o intraperitoneal, así como aquellas diseñadas para administración transdérmica, transmucosal, oral o pulmonar. Las formulaciones sistémicas pueden prepararse en combinación con un agente activo adicional que mejora el aclaramiento mucociliar de la mucosa de las vías aéreas o reduce la viscosidad de la mucosa. Estos agentes activos incluyen, pero no están limitados a, bloqueantes del canal de sodio, antibióticos, N-acetil cisteína, homocisteína y fosfolípidos.

15 En una realización preferida, los compuestos nitro cíclicos se formulan según procedimientos rutinarios como una composición farmacéutica adaptada para administración intravenosa a seres humanos. Típicamente, los compuestos nitro cíclicos son disoluciones en tampón acuoso isotónico estéril para administración intravenosa. Para inyección, los compuestos nitro cíclicos pueden formularse en disoluciones acuosas, preferiblemente en tampones fisiológicamente compatibles tales como disolución de Hanks, disolución de Ringer, o tampón salino fisiológico. La disolución puede contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizadores y/o dispersantes. Cuando sea necesario, las composiciones farmacéuticas también pueden incluir un agente solubilizante. Las composiciones farmacéuticas para administración intravenosa pueden incluir opcionalmente un anestésico local tal como lignocaína para disminuir el dolor en el sitio de la inyección. Generalmente, los ingredientes se suministran bien separadamente o mezclados entre sí en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, como un polvo liofilizado o concentrado sin agua en un contenedor sellado herméticamente tal como una ampolla o sobre indicando la cantidad de agente activo. Cuando los compuestos nitro cíclicos se administran por infusión, pueden dispensarse, por ejemplo, con una botella de infusión que contiene agua o disolución salina estéril de grado farmacéutico. Cuando el compuesto nitro cíclico se administra por inyección, puede proporcionarse una ampolla de agua o disolución salina estéril para inyección de manera que los ingredientes puedan mezclarse antes de la administración.

20 Para la administración transmucosal, se usan en la formulación penetrantes apropiados para la barrera que se va a permear. Dichos penetrantes son generalmente conocidos en la técnica.

25 Las composiciones farmacéuticas para administración oral pueden estar en la forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas o grasas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires por ejemplo. Las composiciones farmacéuticas administradas oralmente pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina; agentes saporíferos tales como menta, aceite de gaulteria, o agentes de cereza colorantes y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente apetitosa. Además, cuando está en comprimido o píldora, las composiciones farmacéuticas pueden estar recubiertas para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando de esta manera una acción sostenida durante un periodo de tiempo prolongado. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto dirigido osmóticamente activo también son adecuadas para compuestos administrados oralmente. En estas últimas plataformas, el fluido del entorno que rodea la cápsula es embebido por el compuesto director, que se hincha para deslazar el agente o composición del agente a través de una apertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración de orden esencialmente cero a diferencia de los perfiles con picos de las formulaciones de liberación inmediata. También puede usarse un material que retrasa el tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Las composiciones orales pueden incluir vehículos estándar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina de sodio, celulosa, carbonato de magnesio, *etc.* Dichos vehículos son preferiblemente de grado farmacéutico.

30 Para preparaciones líquidas orales tales como, por ejemplo, suspensiones, elixires y disoluciones los vehículos, excipientes o diluyentes adecuados incluyen agua, disolución salina, alquilenglicoles (por ejemplo, propilen glicol), polialquilen glicoles (por ejemplo, polietilen glicol), aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos entre pH 4 y pH 6 (por ejemplo, acetato, citrato, ascorbato a entre aproximadamente 5,0 mM a aproximadamente 50,0 mM), *etc.* Además, pueden añadirse agentes saporíferos, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, acilcarnitinas.

35 Para administración bucal, las composiciones farmacéuticas pueden tener la forma de comprimidos, pastillas, *etc.* formuladas de manera convencional.

40 Las formulaciones líquidas de fármaco adecuadas para uso con nebulizadores y dispositivos de pulverización líquida y dispositivos de aerosol EHD incluyen típicamente un compuesto nitro cíclico con un vehículo farmacéuticamente

aceptable. Preferiblemente, el vehículo farmacéuticamente aceptable es un líquido tal como alcohol, agua, polietileno glicol o un perfluorocarbono. Opcionalmente, puede añadirse otro material para alterar las propiedades del aerosol de la disolución o suspensión de los compuestos. Preferiblemente, este material es líquido tal como un alcohol, glicol, poliglicol o un ácido graso. Otros métodos para formular disoluciones o suspensiones líquidas de fármaco adecuadas para uso en dispositivos de aerosol son conocidos por los expertos en la técnica (véase, por ejemplo, Biesalski, Patente de Estados Unidos No. 5.112.598; Biesalski, Patente de Estados Unidos No. 5.556.611).

Un compuesto nitro cíclico también puede formularse en composiciones farmacéuticas rectales o vaginales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas anteriormente, un compuesto nitro cíclico también puede formularse como una preparación de liberación lenta. Dichas formulaciones con acción prolongada pueden administrarse por implante (por ejemplo, subcutáneamente o intramuscularmente) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, un compuesto nitro cíclico puede formularse con materiales poliméricos o hidrofóbicos adecuados (por ejemplo, como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados poco solubles, tales como una sal poco soluble.

Cuando un compuesto nitro cíclico es ácido o básico, puede incluirse en cualquiera de las formulaciones descritas anteriormente como el ácido libre o la base libre, una sal farmacéuticamente aceptable, un solvato o hidrato. Las sales farmacéuticamente aceptables retienen sustancialmente la actividad del ácido o base libre, pueden prepararse por reacción con bases o ácidos y tienden a ser más solubles en disolventes acuosos y otros disolventes próticos que la forma de ácido o base libre correspondiente.

#### Dosis

Un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste, se usará generalmente en una cantidad efectiva para conseguir el propósito pretendido. Para uso para tratar o prevenir las enfermedades o trastornos anteriores, el compuesto nitro cíclico y/o composiciones farmacéuticas de éste, se administran o aplican en una cantidad terapéuticamente efectiva.

La cantidad de un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste que será efectiva en el tratamiento de un trastorno o afección particular descrita en la presente memoria dependerá de la naturaleza del trastorno o afección, y puede determinarse por técnicas clínicas estándar conocidas en la técnica. Además, pueden emplearse opcionalmente ensayos *in vitro* o *in vivo* para ayudar en la identificación de intervalos óptimos de dosificación. La cantidad de un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste administrada dependerá, por supuesto, de, entre otros factores, el sujeto que se está tratando, el peso del sujeto, la gravedad de la afección, la manera de administración y el criterio del médico responsable.

Por ejemplo, la dosificación puede administrarse en una composición farmacéutica por una única administración, por múltiples aplicaciones o liberación controlada. La dosificación puede repetirse intermitentemente, puede proporcionarse sola o en combinación con otros fármacos y puede continuarse tanto como se requiera para el tratamiento efectivo del estado o trastorno patológico.

Los intervalos de dosificación adecuados para administración oral dependen de la eficiencia de la radiosensibilización, pero generalmente son aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 100 mg del compuesto nitro cíclico por kg de peso corporal. Los intervalos de dosificación pueden determinarse fácilmente por métodos conocidos para el experto en la técnica.

Los intervalos de dosificación adecuados para administración intravenosa (i.v.) son aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 100 mg por kg de peso corporal. Los intervalos de dosificación adecuados para administración intranasal son generalmente aproximadamente 0,01 mg/kg de peso corporal a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal. Los supositorios contienen generalmente aproximadamente 0,01 miligramos a aproximadamente 50 miligramos de un compuesto nitro cíclico por kg de peso corporal y comprenden el ingrediente activo en el intervalo de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 10% en peso. Las dosificaciones recomendadas para administración intradérmica, intramuscular, intraperitoneal, subcutánea, epidural, sublingual o intracerebral están en el intervalo de aproximadamente 0,001 mg a aproximadamente 200 mg por kg de peso corporal. Las dosis efectivas pueden extrapolarse de las curvas de respuesta a la dosis de sistemas de ensayo *in vitro* o en modelos animales. Dichos modelos y sistemas de animales son muy conocidos en la técnica.

Los compuestos nitro cíclicos se ensayan preferiblemente *in vitro* e *in vivo*, para la actividad terapéutica o profiláctica deseada, antes de su uso en seres humanos. Por ejemplo, los ensayos *in vitro* pueden usarse para determinar si se

prefiere la administración de un compuesto nitro cíclico específico o una combinación de compuestos nitro cíclicos. También puede demostrarse que el compuesto nitro cíclico es efectivo y seguro usando sistemas de modelos en animales.

5 Preferiblemente, una dosis terapéuticamente efectiva de un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste descrita en la presente memoria proporcionará beneficio terapéutico sin causar toxicidad sustancial. La toxicidad de los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos puede determinarse usando procedimientos farmacéuticos estándar y puede averiguarla fácilmente un experto en la técnica. La proporción de dosis entre efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. Un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste presentará preferiblemente índices terapéuticos particularmente altos en el tratamiento de enfermedades y trastornos caracterizados por proliferación celular anormal aberrante. La dosificación de un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste descrita en la presente memoria estará preferiblemente en un intervalo de concentraciones circulantes que incluyen una dosis efectiva con poca o ninguna toxicidad.

### Terapia de combinación

15 En determinadas realizaciones de la presente invención, los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos pueden usarse en terapia de combinación con al menos un otro agente terapéutico. El compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste y el agente terapéutico pueden actuar de forma aditiva, o, más preferiblemente, sinérgica. En una realización, un compuesto nitro cíclico y/o una composición farmacéutica de éste se administra concurrentemente con la administración de otro agente terapéutico. En otra realización, un compuesto nitro cíclico y/o composición farmacéutica de éste se administra antes o después de la administración de otro agente terapéutico.

25 En particular, en una realización, los compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos pueden usarse en terapia de combinación con otros agentes quimioterapéuticos (por ejemplo, agentes alquilantes (por ejemplo, mostazas de nitrógeno (por ejemplo, ciclofosfamida, ifosfamida, mecloretamina, melfalén, clorambucilo, hexametilmelamina, tiotepa), sulfonatos de alquilo (por ejemplo, busulfán), nitrosoureas, triazinas)), antimetabolitos (por ejemplo, análogos del ácido fólico, análogos de pirimidina (por ejemplo, fluorouracilo, floxuridina, citosina arabinósido, etc.), análogos de purina (por ejemplo, mercaptopurina, tioguanina, pentostatina, etc.), productos naturales (por ejemplo, vinblastina, vincristina, etopósido, tertipósido, dactinomicina, daunorrubicina, doxorrubicina, bleomicina, mitrmicina, mitomicina C, L-asparaginasa, interferón alfa), complejos de coordinación de platino (por ejemplo, *cis*-platino, carboplatino, etc.), agentes inductores de la apoptosis, agentes que deplecionan el glutatión u otros agentes que pueden alterar el estado redox de la célula. Los expertos en la técnica apreciarán que los compuestos nitro cíclicos también pueden usarse en terapia de combinación concurrente tanto con los agentes quimioterapéuticos listados anteriormente como con radioterapia.

### Kits terapéuticos

35 La presente invención también proporciona kits terapéuticos que comprenden compuestos nitro cíclicos y/o composiciones farmacéuticas de éstos. Los kits terapéuticos también pueden contener otros compuestos (por ejemplo, agentes quimioterapéuticos, productos naturales, agentes inductores de la apoptosis, etc.) o composiciones farmacéuticas de éstos.

40 Los kits terapéuticos pueden tener un único contenedor que contiene un compuesto nitro cíclico y/o composiciones farmacéuticas de éste con o sin otros componentes (por ejemplo, otros compuestos o composiciones farmacéuticas de estos otros compuestos) o pueden tener un contenedor distinto para cada componente. Preferiblemente, los kits terapéuticos incluyen un compuesto nitro cíclico y/o una composición farmacéutica de éste envasado para uso en combinación con la co-administración de un segundo compuesto (preferiblemente, un agente quimioterapéutico, un producto natural, un agente inductor de la apoptosis, etc.) o una composición farmacéutica de éste. Los componentes del kit pueden pre-acomplejarse o cada componente puede estar en un contenedor distinto separado antes de la administración a un paciente.

50 Los componentes del kit pueden proporcionarse en una o más disoluciones líquidas, preferiblemente, una disolución acuosa, más preferiblemente, una disolución acuosa estéril. Los componentes del kit también pueden proporcionarse como sólidos, que pueden convertirse en líquidos por la adición de disolventes adecuados, que se proporcionan preferiblemente en otro contenedor distinto.

El contenedor de un kit terapéutico puede ser un vial, tubo de ensayo, matraz, botella, jeringa, o cualquier otro medio para contener un sólido o líquido. Habitualmente, cuando hay más de un componente, el kit contendrá un segundo vial u otro contenedor, que permite la dosificación separada. El kit también puede contener otro contenedor para un líquido farmacéuticamente aceptable.

Preferiblemente, un kit terapéutico contendrá aparatos (por ejemplo, una o más agujas, jeringas, goteros oculares, pipeta, etc.), que permite la administración de los componentes del kit.

### Ejemplos

5 La invención de define adicionalmente por referencia a los ejemplos siguientes, que describen con detalle, la preparación de compuestos y métodos para ensayar la actividad biológica. Será evidente para los expertos en la técnica que pueden realizarse muchas modificaciones, tanto en materiales como métodos, sin apartarse del alcance.

#### Ejemplo 1: Producción de ROS en células tumorales por ABDNAZ e irradiación

10 Se crecieron células de la línea celular de cáncer de colon humano HT29 y células de la línea celular de carcinoma de células escamosas murino SCC VII en placa de 96 pocillos toda la noche a 37°C y se añadió una sonda fluorescente diacetato de 2'-diclorofluoresceína (DCFH-DA) a una concentración de 20 µM durante 1 hora y se eliminó por lavado. Se añadió ABDNAZ en el medio de crecimiento a concentraciones de 1 µM, 10 µM ó 100 µM. La fluorescencia verde se observó en microscopio de fluorescencia y se midió usando un espectrofluorímetro de microplacas con una excitación a 488 nm y una emisión a 525 nm. Para las células que se trataron tanto con ABDNAZ como irradiación, las placas se irradiaron inmediatamente después de la adición de ABDNAZ usando una  
15 fuente de <sup>137</sup>Cs.

La Figura 1 muestra la producción de especies de oxígeno reactivas (ROS) en células HT29 y células SCC VII después de exposición a ABDNAZ. La producción de ROS fue dependiente de la dosis, tiempo y línea celular. La producción de ROS en células HT29 se incrementó gradualmente con el tiempo y tuvo un pico a las 24 horas. Para las células SCC VII, la producción de ROS tuvo un pico a las 2 horas después de la adición de ABDNAZ, y los niveles de ROS fueron significativamente mayores que los inducidos en las células HT29.  
20

Las Figuras 2 y 3 ilustran la producción de ROS en células HT29 y células SCC VII tratadas con ABDNAZ y radiación. El tratamiento combinado de ABDNAZ y radiación indujo de manera sinérgica la generación de ROS intracelular en células HT29 y células SCC VII, comparado con cada modalidad sola.

#### Ejemplo 2: Inhibición de la proliferación de células HL60 por ABDNAZ

25 La línea celular HL60 que es una línea celular de leucemia promielocítica aguda se transfectó de manera estable con el oncogén bcl-2 (células HL60 bcl-2). Las células HL60 neo se usaron como un control (HL60 neo). Las células se crecieron en medio RPMI1640 en presencia de ABDNAZ a una concentración de 1 µM, 2 µM ó 5 µM. El número de células viables se contó diariamente durante 10 días. Las curvas de crecimiento celular se mostraron en la Figura 4 que demuestra que ABDNAZ inhibió el crecimiento celular de una manera dependiente de la dosis. Una dosis de  
30 5 µM de ABDNAZ inhibió el crecimiento celular >95% y las células HL60 bcl-2 fueron tan sensibles como las células neo a ABDNAZ.

#### Ejemplo 3: Inducción de la apoptosis de células HL60 por ABDNAZ

Las células, preparadas y crecidas como se describe en el Ejemplo 2, *supra*, se recogieron a las 8, 24, 48, y 72 horas después de la adición de ABDNAZ, y se analizaron usando FACS. La Figura 5 ilustra el porcentaje de apoptosis frente al tiempo en presencia de ABDNAZ. Como puede observarse en las Figuras 5, 6 y 7, ABDNAZ indujo un nivel muy alto de muerte celular apoptótica tanto en células HL60 neo como bcl-2 de una manera dependiente de la dosis. ABDNAZ a 5 µM indujo 95% y 78% de apoptosis a las 48 horas para las células neo y bcl-2, respectivamente. A 2 µM, ABDNAZ produjo muerte celular apoptótica que fue muy similar en células HL60 neo y bcl-2 con picos de ~40% a las 8 horas. Las Figuras 6 y 7 ilustran los histogramas detallados del análisis FACS para  
40 células HL60 neo y células HL60 bcl-2, respectivamente.

#### Ejemplo 4: Inhibición de la expresión del oncogén bcl-2 por ABDNAZ

Las células HL60 se trataron como se describe en el Ejemplo 2, *supra*. Las células se recogieron a las 6 y 24 horas para análisis por transferencia Western. Como se muestra en la Figura 8, ABDNAZ a 2 y 5 µM inhibió la expresión de la proteína bcl-2 tanto en células neo como bcl-2 de una manera dependiente de la dosis. La proteína bcl-2 en  
45 células transfectadas HL60 bcl-2 puede escindirarse en presencia de 2 µM ABDNAZ como se indica por la presencia de bandas de menor peso molecular después tanto de 6 como 24 horas.

**Ejemplo 5: Síntesis de ABDNAZ**

Se cargó un matraz de fondo redondo, con tres bocas, de 25 ml con 7 ml de cloruro de metileno y 2,50 g (12,3 mmoles) de t-BuDNAZ preparado como se describe en Archibald *et al.*, *Journal of Organic Chemistry*, **1990**, 2920. Bajo nitrógeno, se añadieron 0,16 ml (1,23 mmoles) de eterato de trifluoruro de boro. Después de agitar 5 min. a temperatura ambiente, se añadieron 0,54 ml (6,15 moles) de bromuro de bromoacetilo. La disolución se calentó entre 50-60°C durante 2 h. La mezcla de reacción oscurecida se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de cloruro de metileno, y se filtró. El sólido se identificó como la sal HBr de t-BuDNAZ. El filtrado de cloruro de metileno se lavó con dos partes de 20 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con tres partes de 20 ml de éter etílico y se secó en vacío para rendir 1,24 g (75,2% basado en bromuro de bromoacetilo) de BrADNAZ como un sólido blanco (mp= 124-125°C). <sup>1</sup>H RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 3,76 (s, 2H), 4,88 (br s, 2H), 5,14 (br s, 2H); <sup>13</sup>C RMN (CDCl<sub>3</sub>): δ 165,2, 105,0, 59,72, 57,79, 23,90. Calc. para C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>BrN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: %C 22,41, %H 2,26, %N 15,68; Encontrado: %C 22,61, %H 2,36, %N 15,58. HPLC/MS columna en fase reversa C-8 con acetonitrilo/agua como fase móvil - m/e 266,95 (100%), 268,95 (98,3%). FT-IR 3.014,24 (débil), 1.677,66, 1.586,30, 1.567,65, 1.445,55 (NO<sub>2</sub>), 1.367,80, 1.338,00, 1.251,27 cm<sup>-1</sup>.

**Ejemplo 6: Síntesis de N-(cloroacetil)-3,3-dinitroazetidina (CIADNAZ)**

Se cargó un matraz de fondo redondo, con tres bocas, de 25 ml con 7 ml de cloruro de metileno y 2,50 g (12,3 mmoles) de t-BuDNAZ. Bajo nitrógeno, se añadieron 0,16 ml (1,23 mmoles) de eterato de trifluoruro de boro. Después de agitar 5 min. a temperatura ambiente, se añadieron 0,54 ml (6,15 moles) de cloruro de cloroacetilo. La disolución se calentó entre 50-60°C durante 2 h. La mezcla de reacción oscurecida se enfrió hasta temperatura ambiente, se diluyó con 50 ml de cloruro de metileno, y se filtró. El sólido se identificó como la sal HBr de t-BuDNAZ. El filtrado de cloruro de metileno se lavó con dos partes de 20 ml de agua, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró, y se evaporó bajo presión reducida. El sólido resultante se lavó con tres partes de 20 ml de éter etílico y se secó en vacío para rendir un sólido blanco (mp: 130-132°C) con 60% de rendimiento. CHN para C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: Encontrado C: 26,94%, H: 2,53%; N: 17,77%; Calculado C: 26,86%; H: 2,71% N: 18,79%. FTIR: 2.979 (débil), 1.690,01, 1.577,57, 1.438,91 (NO<sub>2</sub>), 1.368,21, 1.338,99, 1.286,21 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ 5,09 (2H), 4,81 (2H), 3,77 (2H). <sup>13</sup>C RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ 168,58, 106,98, 60,39, 50,38. HPLC: >98% puro. Datos de Seguridad: Impacto ABL: 80 cm; Fricción ABL: 800 a 8 fl/seg; TC ESD No Confinado a 50%: 1,10 Julios (ignición de masa en ensayo a granel). DSC Inicio: 259,56°C.

**Ejemplo 7: Síntesis de N-Yodoacetil-3,3-dinitroazetidina (IADNAZ)**

Se cargó un matraz de fondo redondo, con tres bocas, de 100 ml con 40 mL de acetona anhidra y 2,01 g de BrADNAZ bajo nitrógeno. Se añadieron 1,4 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seguido de la adición de 1,2 g de yoduro de sodio. Se dejó la mezcla de reacción a reflujo toda la noche y se monitorizó por RMN de protón. La disolución oscurecida se diluyó con cloruro de metileno, el sólido se filtró y el filtrado se extrajo con 2X partes de 30 mL de cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El sólido se purificó por cromatografía flash en columna (10% acetato de etilo/hexanos) para rendir un sólido blanco (mp 97-100°C) con 80% de rendimiento. Análisis para C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>I<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: Encontrado C: 19,67%, H: 1,80%, N: 12,70%. Calculado C: 19,06%, H: 1,92%, N: 13,24%. FTIR: 2.980 (débil), 1.667,44, 1.568,49, 1.439,74 (NO<sub>2</sub>), 1.373,69, 1.335,60, 1.305,35 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ 5,09 (2H), 4,81 (2H), 3,77 (2H). <sup>13</sup>C RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ 168,58, 106,98, 60,39, 50,38. HPLC: >98% puro. Datos de Seguridad: Impacto ABL: 80 cm; Fricción ABL: 800 a 8 ft/seg; TC ESD, No Confinado 50% 7,30 Julios (sin ignición de masa en ensayo a granel); SBAT Inicio: 286°F. DSC Inicio: 253,52°C.

**Ejemplo 8: Síntesis de N-Azidoacetil-3,3-dinitroazetidina (AzADNAZ)**

Se cargó un matraz, con tres bocas, de 100 ml con 40 mL de acetona anhidra y 2,01 g de BrADNAZ bajo nitrógeno. Se añadieron 1,05 g de K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> seguido de la adición de 0,4 g de azida de sodio. Se dejó la mezcla de reacción a reflujo toda la noche y se monitorizó por RMN de protón. La disolución oscurecida se diluyó con cloruro de metileno y el sólido se filtró. El filtrado se extrajo con 2 partes de 30 mL de cloruro de metileno y agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró en vacío. El sólido se purificó por cromatografía flash en columna (10% Acetato de etilo/Hexanos) para rendir un sólido blanco (mp 103-104°C) con 80% de rendimiento. Análisis para C<sub>5</sub>H<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>5</sub>: Encontrado C: 26,84%; H: 2,70%; N: 35,49%. Calculado C: 26,09%, H: 2,63%, N: 34,76%. FTIR: 2.981,60 (débil), 2.109,15 (fuerte), 1.678,88, 1.598,80, 1.571,47, 1.463,18 (NO<sub>2</sub>), 1.446,89, 1.332,20, 1.275,28 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ 5,08 (2H), 4,83 (2H), 4,02 (2H). <sup>13</sup>C RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ 169,098, 107,74, 59,84, 58,16. HPLC: >99,7% puro. Datos de Seguridad: Impacto ABL: 64 cm; Fricción ABL: 800 a 8 ft/seg; TC ESD, No Confinado 50% <0,5 Julios (sin ignición de masa en ensayo a granel); SBAT Inicio: 314°F.

**Ejemplo 9: Síntesis de N-Succinil-3,3-Dinitroazetidina**

Se cargó un matraz de fondo redondo, con tres bocas, de 100 ml con 30 mL de diclorometano anhidro y 5,0 gramos de *tert*-butil-3,3-dinitroazetidina (*t*-BDNAZ) bajo nitrógeno. Se añadieron 4,5 gramos de cloruro de succinilo seguido de la adición de 0,5 mL de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla de reacción se calentó hasta 50<sup>0</sup>C y se monitorizó por RMN. La mezcla de reacción se vertió lentamente en hielo y se filtró. El sólido marrón se lavó con 3X partes de 20 mL de diclorometano, se secó con sulfato de sodio y se concentró en vacío. El sólido se purificó por cromatografía flash en columna (10% acetato de etilo/hexanos) para rendir un sólido blanco claro con 20% de rendimiento (mp: 190-192°C). Análisis para C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: Encontrado C: 33,93%; H: 3,63%; N: 19%. Calculado C: 34,02%; H: 3,67%; N: 17,00. FTIR: 3.004,44 (débil), 1.644,78 (fuerte), 1.558,45, 1.472,60, 1.450,06, 1.423,01, 1.369,90, 1.338,05, 1.310,05, 1.260,99 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ 5,27 (2H), 4,85 (2H), 2,03 (4H). HPLC: >97%. Datos de Seguridad: Impacto ABL: 64 cm; Fricción ABL: 800 a 8 ft/seg; TC ESD, No Confinado a 50% <0,26 Julios (sin ignición de masa a 8 Julios). DSC Inicio: 253,86°C.

**Ejemplo 10: Síntesis de N-Fumaril-3,3-Dinitroazetidina**

Se cargó un matraz de fondo redondo, con tres bocas, de 100 ml con 8,69 gramos de *tert*-butil-3,3-dinitroazetidina (*t*-BDNAZ) bajo nitrógeno y se añadieron 5 mL de cloruro de fumarilo seguido de la adición de 0,5 mL de eterato de trifluoruro de boro a 0<sup>0</sup>C durante 2 horas. La mezcla de reacción se monitorizó por RMN. La pasta espesa se lavó con metanol y se vertió en hielo-agua. El sólido de filtró y se lavó con 200 mL de agua y se secó en vacío lo que rindió un sólido amarillo claro con 20% de rendimiento (mp: 240°C). Análisis para C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>: Encontrado C: 34,9%, H: 3,2%, N: 19,6%. Calculado C: 34,3%; H: 2,9%; N: 17,1%. FTIR: 3.082,73 (débil), 1.664,79 (fuerte), 1.557,69, 1.430,19 (NO<sub>2</sub>), 1.366,92, 1.274,30, 1.231,24, 1.213,45 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ 5,88 (2H), 5,29 (2H), 4,90 (2H). HPLC: >96%. Datos de Seguridad: Fricción ABL: 800 a 8 ft/seg; TC ESD No Confinado a 50%: 1,05 Julios (ignición de masa en ensayo a granel).

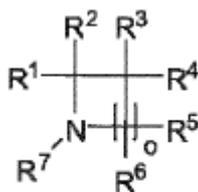
**Ejemplo 11: Síntesis de N-Trifluoroacetil-3,3-Dinitroazetidina**

Se cargó un matraz de fondo redondo, con tres bocas, de 100 ml con 2,28 gramos de *tert*-butil-3,3-dinitroazetidina (*t*-BDNAZ) bajo nitrógeno. Se añadieron 10 mL de anhídrido trifluoroacético seguido de la adición de 0,3 mL de eterato de trifluoruro de boro. La mezcla de reacción se calentó hasta 50<sup>0</sup>C y se monitorizó por RMN. La reacción se concentró en vacío. El aceite residual se lavó con agua. El aceite residual se añadió a hexanos calientes y para rendir 460 mg de agujas blancas (mp: 70-71°C). Análisis para C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>F<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>: Encontrado C: H: N: Calculado C: 24,70%; H: 1,66%; N: 17,29%. FTIR: 2.991 (débil), 1.716, 1.683,96, 1.591,37, 1.576,43 (NO<sub>2</sub>), 1.165,92, 1.134,12 cm<sup>-1</sup>. <sup>1</sup>H RMN: (DMSO-d<sub>6</sub>), δ 5,39 (2H), 5,04 (2H). HPLC: >96% puro. Datos de Seguridad: Fricción ABL: 800 a 8 ft/seg; TC ESD No Confinado a 50%: > 8 Julios. DSC Inicio: 240,75<sup>0</sup>C.s

Finalmente, debe indicarse que hay vías alternativas para implementar la presente invención. De acuerdo con esto, las presentes realizaciones deben considerarse como ilustrativas y no restrictivas, y la invención no debe limitarse a los detalles proporcionados en la presente memoria, sino que puede modificarse en el alcance y equivalentes de las reivindicaciones adjuntas. Todas las publicaciones y patentes citadas en la presente memoria se incorporan por referencia.

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula estructural (I):



(I)

o sales, solvatos o hidratos de éste en el que:

5 R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, hidroxilo o nitro;

10 R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, arilalquilo, arilalquilo sustituido, heteroarilo, heteroarilo sustituido, heteroalquilo, heteroalquilo sustituido, heteroarilalquilo, heteroarilalquilo sustituido, halo, hidroxilo o nitro;

o es 0, 1, 2, 3 ó 4;

R<sup>7</sup> es acilo sustituido con uno o más de halógeno, -CF<sub>3</sub> o -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup>;

R<sup>8</sup> es alquilo, alquilo sustituido, arilo o arilo sustituido;

siempre que al menos uno de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> sean nitro;

15 en el que, excepto como ya se ha proporcionado para la variable R<sup>7</sup>, sustituido se refiere a los sustituyentes M, -R<sup>60</sup>, =O, -OR<sup>60</sup>, -SR<sup>60</sup>, =S, -NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, =NR<sup>60</sup>, -CF<sub>3</sub>, -CN, -OCN, -SCN, -NO, -NO<sub>2</sub>, -ONO<sub>2</sub>, =N<sub>2</sub>, -N<sub>3</sub>, -S(O)<sub>2</sub>OH, -S(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>60</sup>, -OP(O)(OR<sup>60</sup>)(OR<sup>61</sup>), -C(O)R<sup>60</sup>, -C(S)R<sup>60</sup>, -C(O)OR<sup>60</sup>, -C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -C(S)OR<sup>60</sup>, -NR<sup>62</sup>C(O)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -NR<sup>62</sup>C(S)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup>, -NR<sup>62</sup>C(NR<sup>63</sup>)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup> y -C(NR<sup>62</sup>)NR<sup>60</sup>R<sup>61</sup> en los que M es independientemente un halógeno; R<sup>60</sup>, R<sup>61</sup>, R<sup>62</sup> y R<sup>63</sup> son independientemente hidrógeno, alquilo, alquilo sustituido, alcoxi, alcoxi sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilo sustituido, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, u opcionalmente R<sup>60</sup> y R<sup>61</sup> junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo cicloheteroalquilo o cicloheteroalquilo sustituido.

20

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que al menos dos de R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup>, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son nitro.

25 3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro; y cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro.

4. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>7</sup> es acilo sustituido con uno o más halógeno, -CF<sub>3</sub> o -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> en el que R<sup>8</sup> es alquilo o arilo.

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son nitro.

30 6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro; cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro, y R<sup>7</sup> es acilo sustituido con uno o más halógeno, -CF<sub>3</sub> o -OS(O)<sub>2</sub>R<sup>8</sup> en el que R<sup>8</sup> es alquilo o arilo.

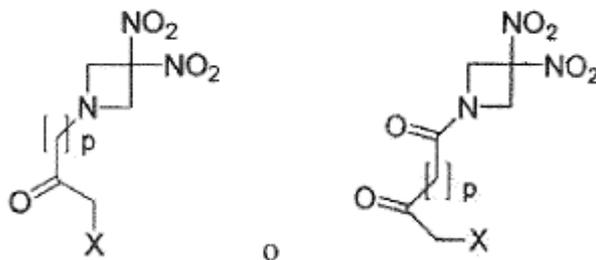
7. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son nitro, cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro, y R<sup>7</sup> es acilo sustituido con uno o más halógeno.

35 8. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1-7 en el que o es 1.

9. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son nitro, cada R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son cada uno independientemente, hidrógeno, alquilo o nitro, R<sup>7</sup> es acilo sustituido con uno o más halógeno o -CF<sub>3</sub>, y o es 1.

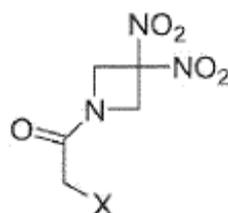
40 10. El compuesto de la reivindicación 1 en el que R<sup>1</sup> y R<sup>2</sup> son hidrógeno, R<sup>3</sup> y R<sup>4</sup> son nitro, R<sup>5</sup> y R<sup>6</sup> son hidrógeno, R<sup>7</sup> es acilo sustituido con uno o más halógeno o -CF<sub>3</sub>, y o es 1.

11. Un compuesto que tiene la estructura:



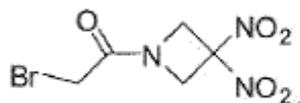
en el que cada X es independientemente -F, -Cl, -Br, -I o  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^8$  en el que  $\text{R}^8$  es metilo,  $\text{CF}_3$ , fenilo o toliilo y cada p es independientemente 1, 2, 3, ó 4.

5 12. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:

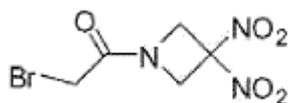


en el que X es -F, -Cl, -Br, -I o  $-\text{OS}(\text{O})_2\text{R}^8$  en el que  $\text{R}^8$  es metilo,  $\text{CF}_3$ , fenilo o toliilo.

13. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto tiene la estructura:



10 14. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

15. El compuesto según la reivindicación 1 en el que el compuesto es N-(cloroacetil)-3,3-dinitroazetidina o N-yodoacetil-3,3-dinitroazetidina.

15 16. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

17. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 6 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 13 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 19. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1-15 para uso como medicamento.

20. El compuesto según la reivindicación 19 para uso como un medicamento para tratar cáncer.

21. El compuesto según la reivindicación 20 en el que el cáncer es cáncer de mama, cáncer renal, cáncer de cerebro, cáncer de colon, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de pulmón, una leucemia, o un linfoma.

25 22. El compuesto según la reivindicación 19 para uso como un medicamento para tratar o prevenir inflamación, enfermedad autoinmune, o enfermedad cardiovascular.

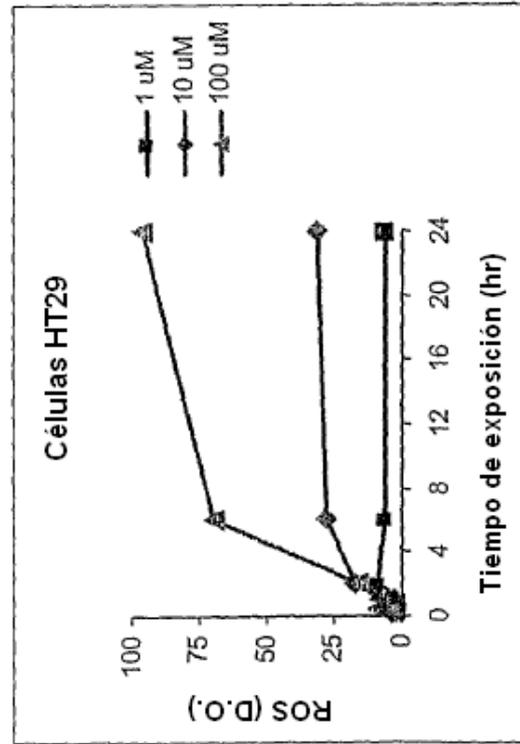
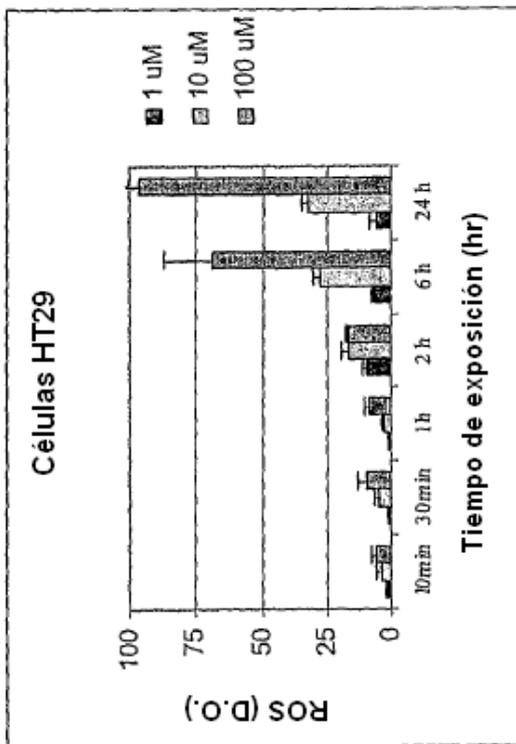
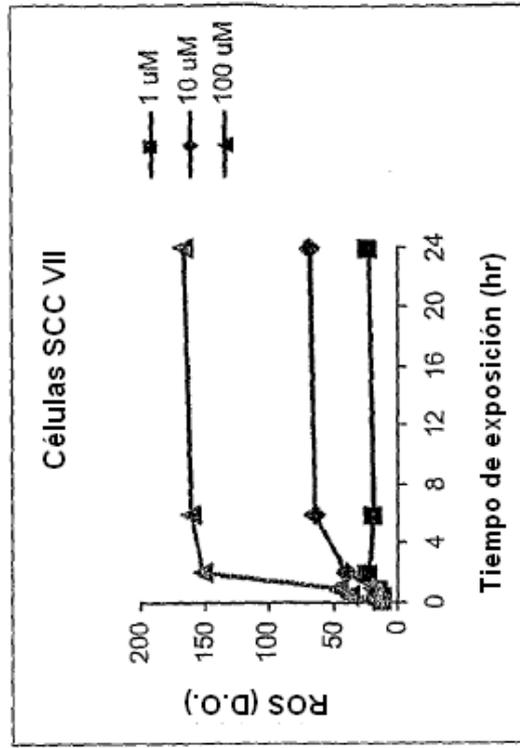
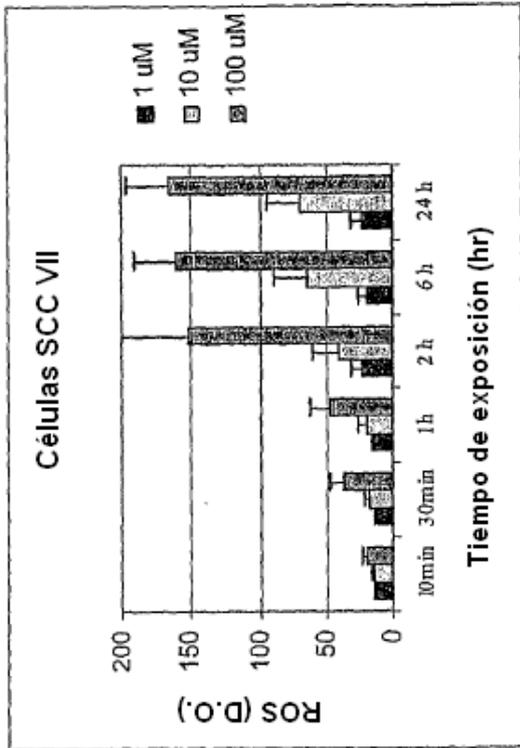


Figura 1

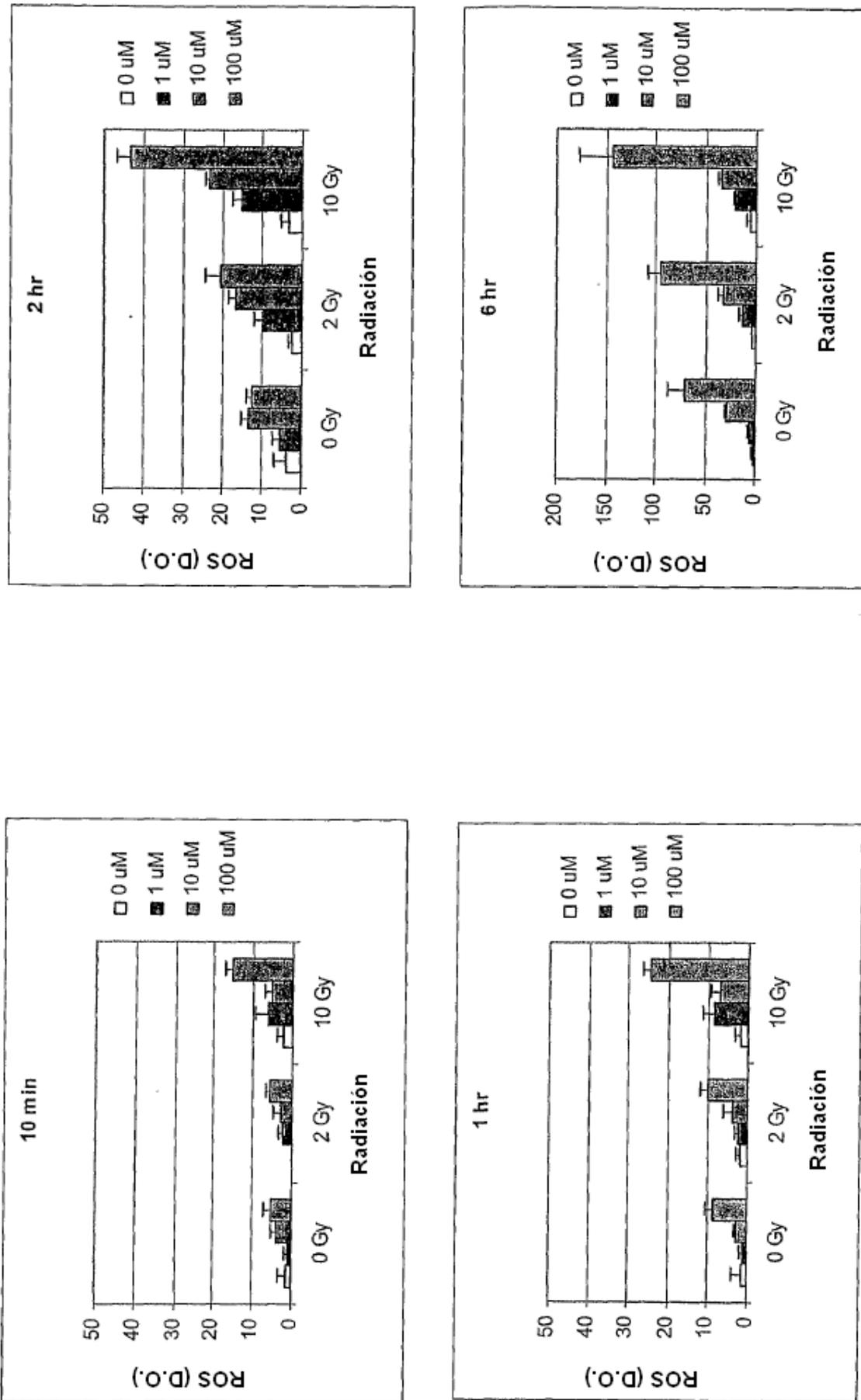


Figura 2

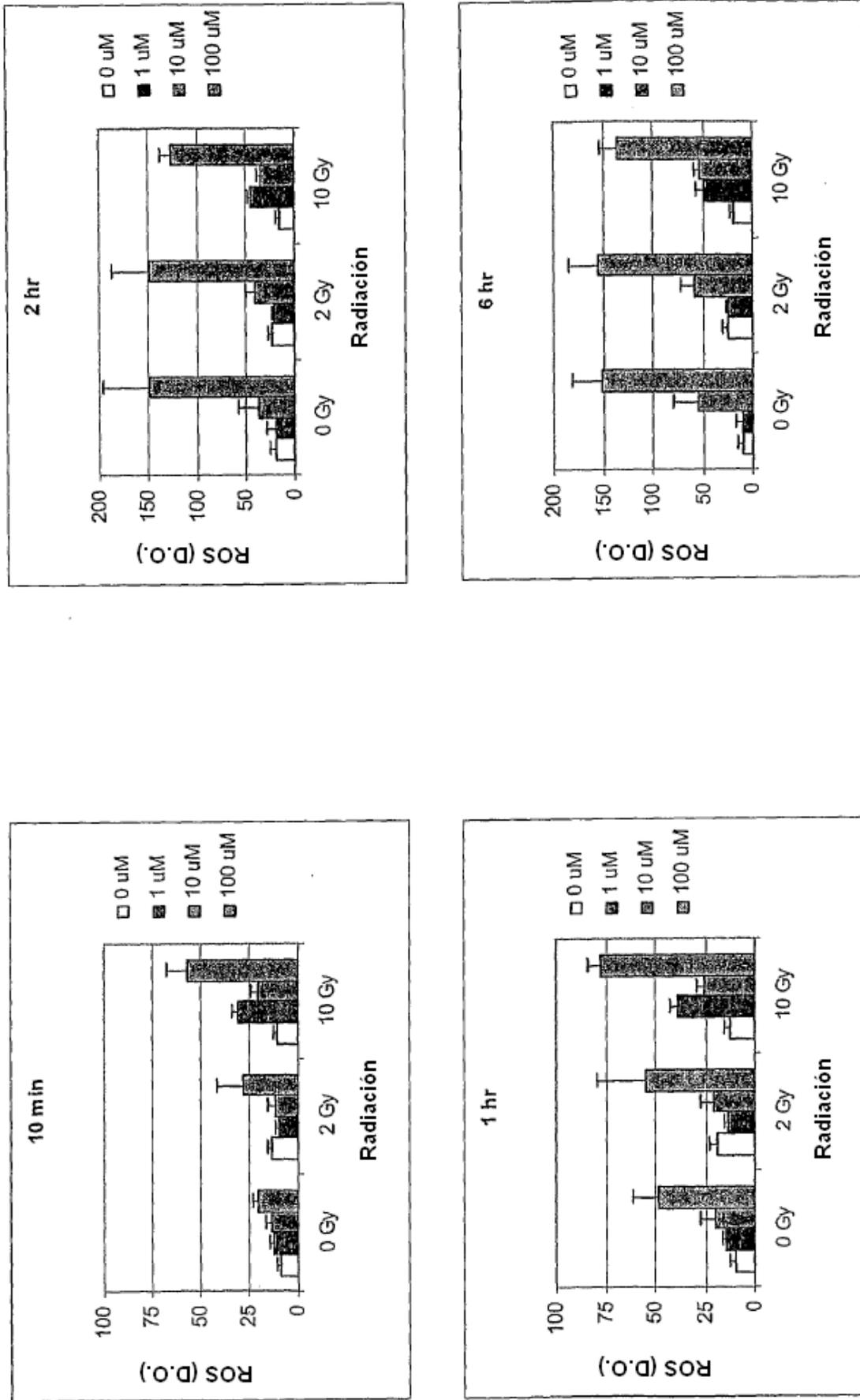


Figura 3

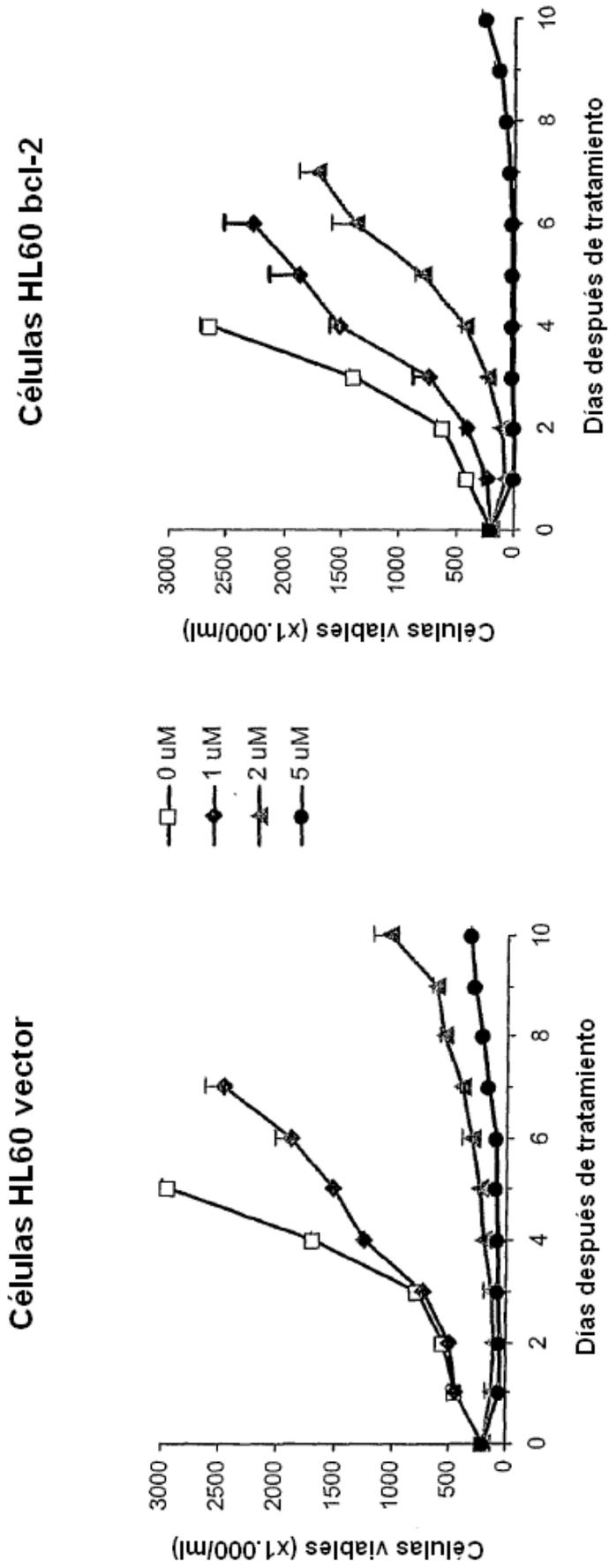


Figura 4

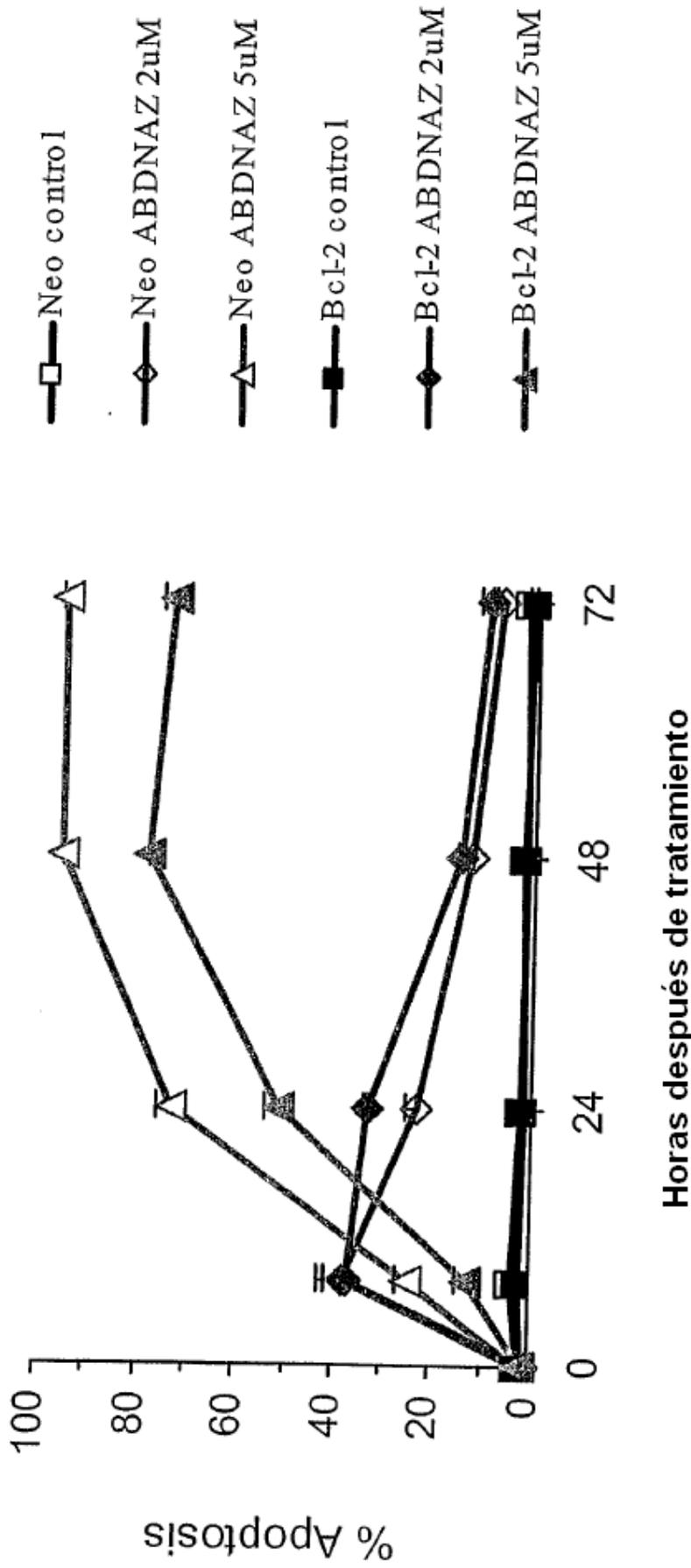


Figura 5

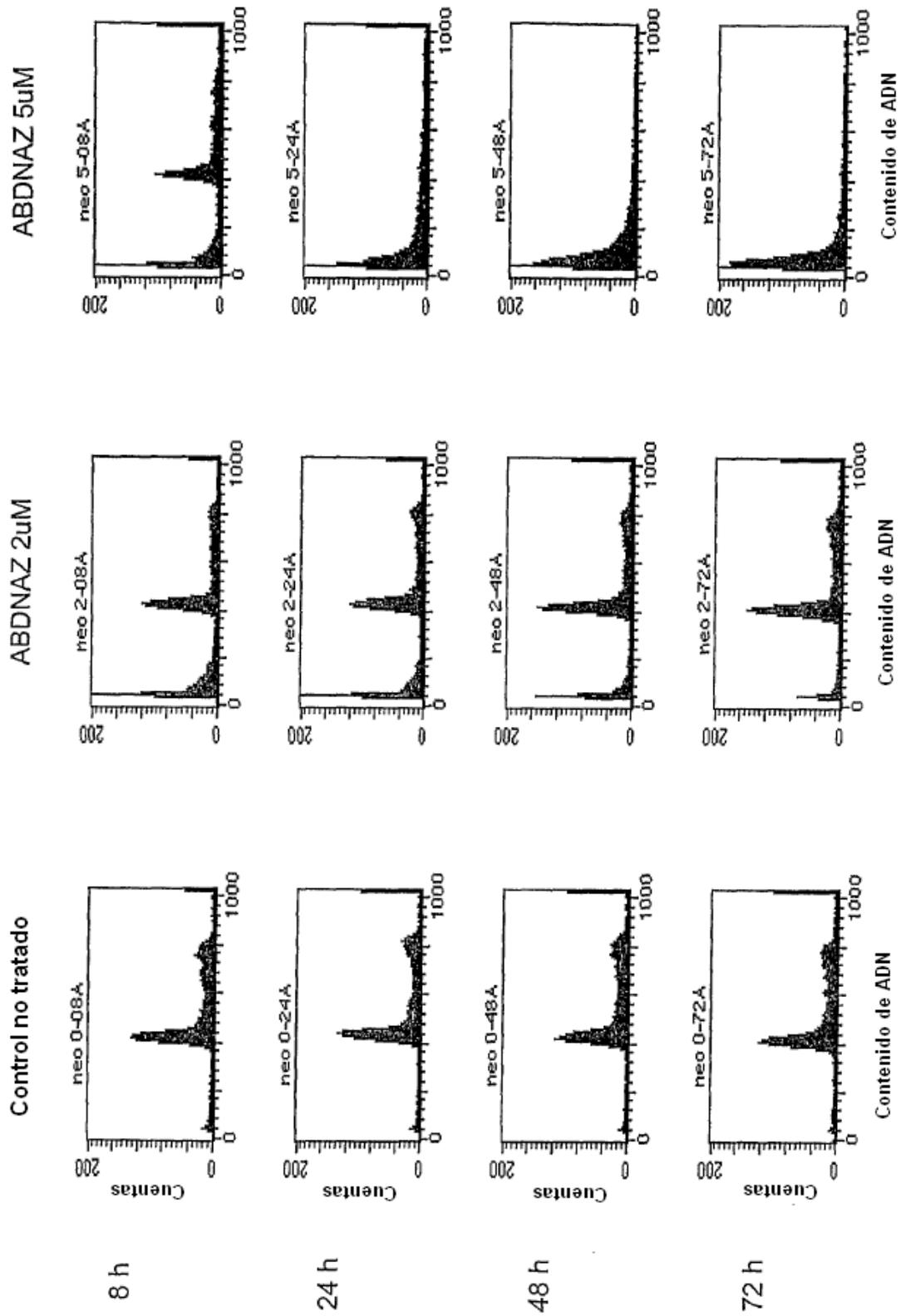


Figura 6

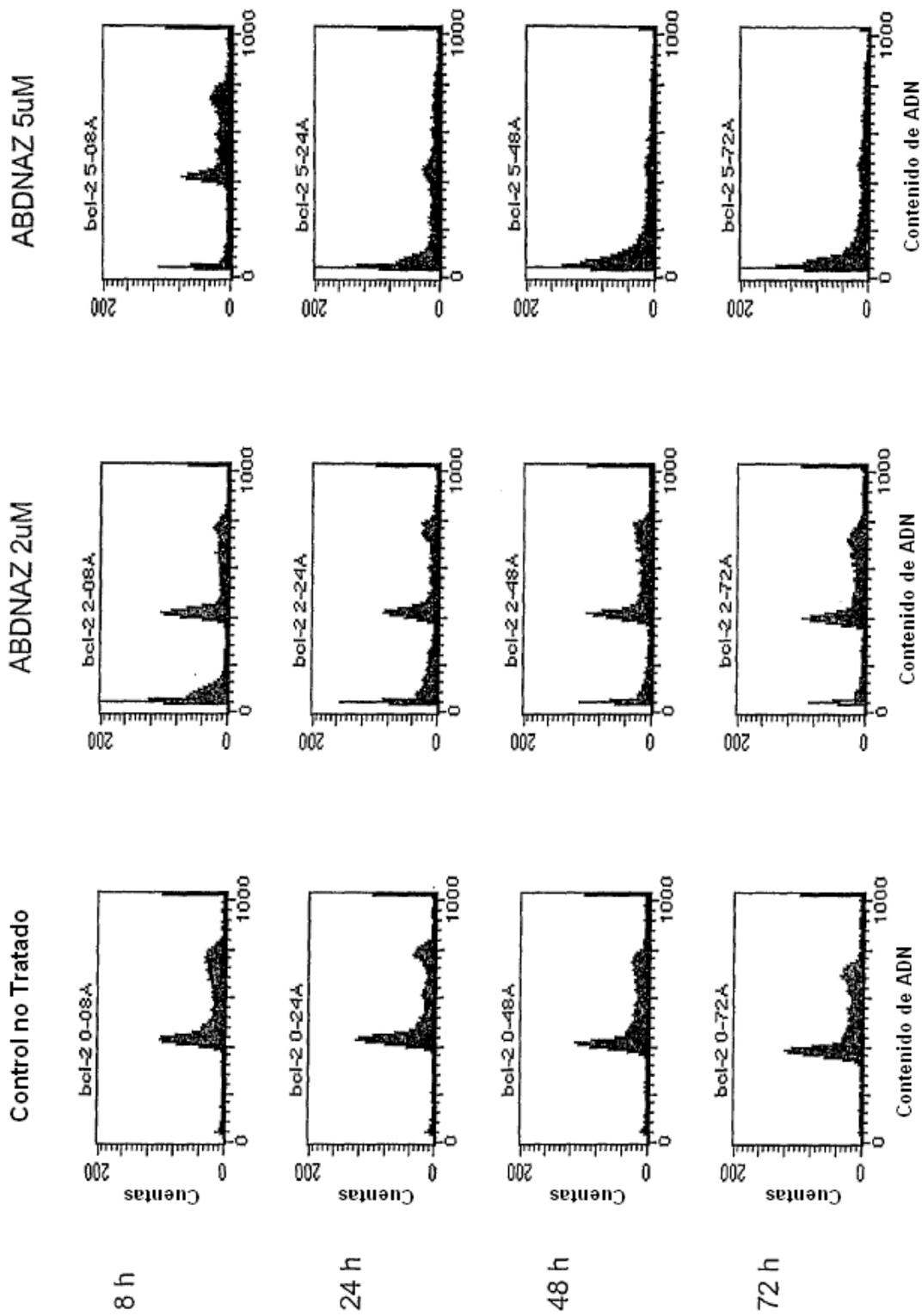


Figura 7

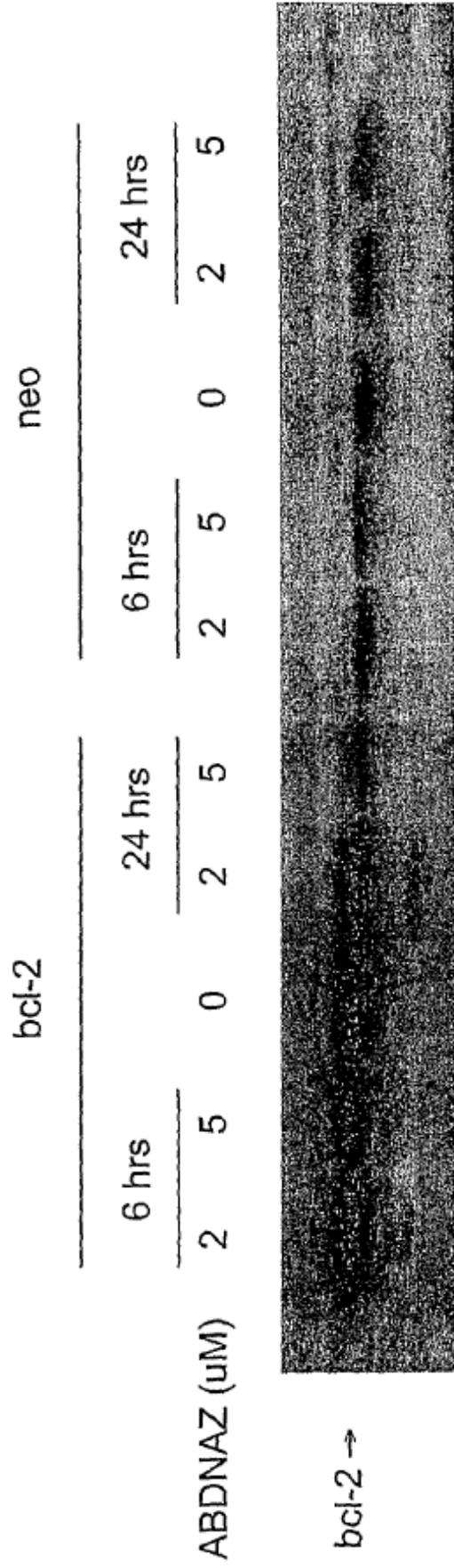


Figura 8