

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 656**

51 Int. Cl.:

C07D 311/92 (2006.01)

A61K 31/352 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.04.2008 E 08754188 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.12.2014 EP 2152686**

54 Título: **Compuestos de hidroxí sulfonato de quinona y sus usos**

30 Prioridad:

30.04.2007 US 914971 P

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

30.03.2015

73 Titular/es:

**ARQUE, INC. (100.0%)
19 PRESIDENTIAL WAY
WOBURN, MA 01801, US**

72 Inventor/es:

**BARTIS, JUDIT;
VOLCKOVA, ERIKA;
TANDON, MANISH;
LOWE, DEIRDRE y
REDMON, MARTY**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 532 656 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 de hidroxil sulfonato de quinona y sus usos

5 CAMPO DE LA INVENCION

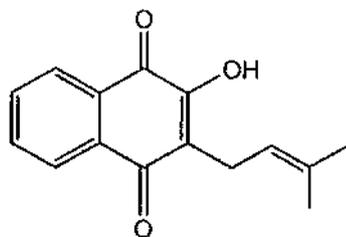
La presente invención proporciona 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo(h)cromeno-6-sulfonato de sodio, y su síntesis y usos en el tratamiento del cáncer.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

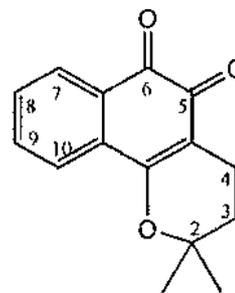
Las quinonas son un grupo de compuestos dioxo aromáticos derivados de benceno o de hidrocarburos de anillos múltiples tales como naftaleno, antraceno, etc. Se clasifican como benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas, etc., dependiendo del sistema de anillos. Las quinonas se encuentran en todos los grupos importantes de organismos como un grupo grande y variado de productos naturales. Las quinonas tienen diversos usos medicinales e industriales.

20 Muchos fármacos antineoplásicos son quinonas (derivados de antraciclina, mitoxantrona, actinomomicina), derivados quinonoides (quinolonas, genisteína, bactraciclina), o fármacos tales como etopósido que pueden ser fácilmente convertidos en quinonas mediante una oxidación *in vivo* (Gantchev y col. (1997) *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 237: 24 - 27). Las quinonas se están usando ahora ampliamente como fármacos antineoplásicos, antibacterianos y antipalúdicos, así como fungicidas. Las actividades antitumorales de las quinonas fueron descubiertas hace más de dos décadas cuando el National Cancer Institute publicó el informe en el que se que cribaron mil quinientas quinonas sintéticas y naturales para analizar sus actividades antineoplásicas (Driscoll y col. (1974) *Cancer Chemot. Reports* 4: 25 1 - 362).

Por ejemplo, la β -lapachona (3,4-dihidro-2,2-dimetil-2H-nafto[1,2-b]piran-5,6-diona) es una quinona derivada del lapachol (una naftoquinona). El lapachol puede aislarse del árbol de lapacho (*Tabebuia avellanedae*), un miembro de la familia catalpa (*Bignoniaceae*). El lapachol y la β -lapachona (con la numeración) tienen las siguientes estructuras químicas:



Lapachol

 β -Lapachona

35 La β -lapachona, así como los intermedios, los derivados y los análogos de la misma, se describen en Li, C. J. y col., (1993) *J. Biol. Chem.*, 268 (30): 22463 - 22468. Como agente individual, la β -lapachona ha mostrado una significativa actividad antineoplásica frente a líneas celulares tumorales humanas a unas concentraciones normalmente en el intervalo de 1 - 10 μ M (CI_{50}). Se ha demostrado citotoxicidad en líneas celulares transformadas derivadas de pacientes con leucemia promielocítica (Planchon y col., (1996) *Cancer Res.*, 55: 3706 - 3711), de próstata (Li, C. J., y col., (1995) *Cancer Res.*, 55: 3712 - 3715), de glioma maligno (Weller, M. y col., (1997) *Int. J. Cancer*, 73: 707 - 714), de hepatoma (Lai, C. C., y col., (1998) *Histol Histopathol*, 13: 89 - 97), de colon (Huang, L., y col., (1999) *Mol Med*, 5: 711 - 720), de mama (Wuertberger, S. M., y col., (1998) *Cancer Res.*, 58: 1876), de ovario (Li, C. J. y col., (1999) *Proc. Natl. Acad. Sci. EE.UU.*, 96 (23): 13369 - 13374), de páncreas (Li, Y., y col., (2000) *Mol Med*, 6: 1008 - 1015; Li, Y., (1999) *Mol Med*, 5: 232 - 239), y líneas celulares de mieloma múltiple, incluyendo líneas resistentes a fármacos (Li, Y., (2000) *Mol Med*, 6: 1008 - 1015). No se observaron efectos citotóxicos en PBMC humanos normales o proliferativos (Li, Y., (2000) *Mol Med*, 6: 1008 - 1015).

50 La β -lapachona parece actuar mediante la activación de las rutas de respuesta / comprobación del daño en el ADN, que pueden implicar la expresión no programada de moléculas de comprobación, por ejemplo, del factor de transcripción E2F1, independiente del daño del ADN y de las etapas del ciclo celular. Diversos estudios han demostrado que la β -lapachona activa las rutas de comprobación e induce la muerte celular en las células cancerosas en diversos tejidos sin provocar la muerte de las células normales de esos tejidos (Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 2002/0169135. En las células normales, con sus mecanismos de regulación intactos, dicha expresión impuesta de una molécula de comprobación da como resultado un patrón de expresión

temporal y provoca pocas consecuencias. Por el contrario, las células cancerosas y precancerosas tienen mecanismos defectuosos. La elevación inducida por fármacos de moléculas de comprobación, por ejemplo, el factor de transcripción E2F1, puede dar lugar a una muerte celular selectiva en estas células desreguladas.

5 Además de la β -lapachona, en la técnica se han divulgado varios análogos de la β -lapachona con propiedades antiproliferativas, tales como los descritos en la Solicitud Internacional PCT PCT/US93/07878 (el documento WO94/04145) y en la Patente de EE.UU. Nº 6.245.807, en los que varios sustituyentes pueden estar unidos en las posiciones 3 y 4 del compuesto de β -lapachona. La Solicitud Internacional PCT PCT/US00/10169 (el documento WO 00/61142) divulga la β -lapachona, que puede tener varios sustituyentes en la posición 3, así como en lugar de los grupos metilo unidos en la posición 2. Las Patentes de EE.UU. Nº 5.763.625, 5.824.700 y 5.969.163 divulgan análogos y derivados con varios sustituyentes en las posiciones 2, 3 y 4. Adicionalmente, varias revistas informan de análogos y derivados de la β -lapachona con sustituyentes en una o más de las siguientes posiciones: las posiciones 2, 3, 8 y/o 9, (véase, Sabba y col., (1984) *J Med Chem* 27: 990 - 994 (sustituyentes en las posiciones 2, 8 y 9); (Portela y Stoppani, (1996) *Biochem Pharm* 51: 275 - 283 (sustituyentes en las posiciones 2 y 9); Goncalves y col., (1998) *Molecular and Biochemical Parasitology* 1: 167 - 176 (sustituyentes en las posiciones 2 y 3)).

La Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. Nº 2004/0266857 y la Solicitud Internacional PCT PCT/US2003/037219 (el documento WO 04/045557) divulgan, y varios informes de revistas describen, estructuras con heteroanillos que contienen azufre en las posiciones "α" y "β" de la lapachona (Kurokawa S, (1970) *Bulletin of The Chemical Society of Japan* 43: 1454 - 1459; Tapia, RA y col., (2000) *Heterocycles* 53 (3): 585 - 598; Tapia, RA y col., (1997) *Tetrahedron Letters* 38 (1): 153 - 154; Chuang, CP y col., (1996) *Heterocycles* 40 (10): 2215 - 2221; Sugimoto H y col., (1993) *Journal of the Chemical Society, Chemical Communications* 9: 807 - 809; Tonholo J y col., (1988) *Journal of the Brazilian Chemical Society* 9 (2): 163 - 169; y Krapcho AP y col., (1990) *Journal of Medicinal Chemistry* 33 (9): 2651 - 2655).

Además, la Solicitud PCT PCT/US06/20780 desvela derivados tricíclicos de espiro-oxatiina naftoquinona, un método sintético para la elaboración de los derivados, y el uso de los derivados para la inducción de la muerte celular y/o la inhibición de la proliferación de células cancerosas o precancerosas. Los derivados de naftoquinona de la presente invención están relacionados con la β -lapachona. El documento WO 2006/128120 divulga análogos azufrados y derivados de la β -lapachona, así como métodos de uso de los mismos. Estos compuestos pueden usarse en composiciones farmacéuticas para el tratamiento o la prevención de trastornos de la proliferación celular.

Además de sus usos antineoplásicos, las quinonas también tienen otros diversos usos medicinales. Las quinonas terpenoides también son útiles como tratamientos para la diabetes. Patente de EE.UU. Nº 5.674.900. Otras quinonas adicionales pueden usarse para el tratamiento de la cirrosis y de otros trastornos hepáticos. Patentes de EE.UU. Nº 5.210.239 y 5.385.942.

Las aminas de hidroquinona y las aminas de quinona también son útiles para el tratamiento de varias afecciones, incluyendo traumatismos de la médula espinal y lesiones craneales. Patente de EE.UU. Nº 5.120.843. Las enfermedades degenerativas del sistema nervioso central, así como las enfermedades vasculares, son tratables con quinonas tales como la idebenona [2,3-dimetoxi-5-metil-6-(10-hidroxidecil)-1,4-benzoquinona] y la rifamicina (S. Mordente y col. (1998) *Chem. Res. Toxicol.* 11: 54 - 63; Rao y col. (1997) *Free Radic. Biol. Med* 22: 439 - 46; Cortelli y col. (1997) *J. Neurol. Sci.* 148: 25 - 31; y Mahadik y col. (1996) *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids* 55: 45 - 54). Un análogo de la vitamina K, la quinona 6-ciclo-octilamino-5,8-quinolina, muestra ser eficaz en el tratamiento de la lepra y de la tuberculosis (Patente de EE.UU. Nº 4.963.565). La hidroquinona también se usa en el tratamiento de trastornos de la pigmentación cutánea. Clarys y col. (1998) *J. Dermatol.* 25: 412 - 4. Un fármaco relacionado con la mitomicina C, la indoloquinona EO9, ha mostrado destrucción celular frente a células de leucemia humanas HL-60, células de cáncer de pulmón humanas H661, células de tumor de Walker de rata y células de carcinoma de colon humanas HT29 (Begleiter y col. (1997) *Oncol. Res.* 9: 371 - 82; y Bailey y col. (1997) *Br. J Cancer* 76: 1596 - 603).

Las quinonas tales como la aloína, un derivado C-glucósido de la antraquinona, aceleran la oxidación del etanol, y puede ser útiles en el tratamiento de la intoxicación aguda por alcohol. (Chung y col. (1996) *Biochem. Pharmacol.* 52: 1461 - 8 y Nanji y col. (1996) *Toxicol. Appl Pharmacol.* 140: 101 - 7). Las quinonas capsaicina y resiniferatoxina bloqueaban la activación del factor de transcripción nuclear NF- κ B, que es necesario para la replicación vírica, la regulación inmunitaria y la inducción de diversos genes reguladores de la inflamación y el crecimiento (Singh y col. (1996) *J. Immunol.* 157: 4412 - 20). Se describen naftoquinonas antirretrovíricas y antiprotozoarias en las Patentes de EE.UU. Nº 5.780.514 y 5.783.598. Las antraquinonas también son útiles como laxantes (Ashraf y col. (1994) *Aliment. Pharmacol. Ther.* 8: 329 - 36; y Muller - Lissner (1993) *Pharmacol.* 47 (Suppl. 1): 138 - 45).

Debido a la amplia variedad de procesos biológicos en los que juegan un papel crítico las quinonas, sería ventajoso desarrollar nuevas quinonas para diversos usos, incluyendo el tratamiento de enfermedades.

Sin embargo, un obstáculo para el desarrollo de formulaciones farmacéuticas que comprenden quinonas, tales como la β -lapachona o análogos de la β -lapachona, para uso farmacéutico, es la baja solubilidad de muchos compuestos de quinonas, incluyendo los compuestos de β -lapachona, en los disolventes farmacéuticamente aceptables. También hay inconvenientes relacionados con los perfiles farmacocinéticos de las formulaciones tradicionales que

comprenden quinonas.

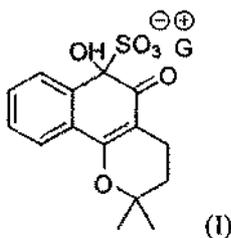
Las Patentes de EE.UU. Nº 6.962.944 y 7.074.824 divulgan composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de β -lapachona, o de un derivado o un análogo de la misma, y una molécula portadora solubilizante farmacéuticamente aceptable, que puede ser una molécula portadora solubilizante acuosa tal como hidroxipropil- β -ciclodextrina, o una molécula portadora solubilizante oleosa, para mejorar la solubilidad de la β -lapachona en una solución acuosa. La cantidad terapéuticamente eficaz de la β -lapachona, o de un derivado o un análogo de la misma, puede ser complejada con la molécula portadora solubilizante farmacéuticamente aceptable en una solución acuosa.

El documento WO 2006/020719 divulga composiciones de profármacos de quinonas y métodos terapéuticos de uso de dichas composiciones de profármacos. Los compuestos de quinona de la invención son preferiblemente compuestos de naftoquinona tales como β -lapachona o análogos de β -lapachona. Las composiciones de profármacos de quinonas muestran una solubilidad, una estabilidad, una biodisponibilidad y unas propiedades farmacocinéticas mejoradas, así como una semivida *in vivo* plasmática mejorada.

Todavía se necesitan formulaciones mejoradas de compuestos de quinonas para su administración farmacéutica, que sean seguros y fácilmente biodisponibles para el sujeto al que se le administra la formulación.

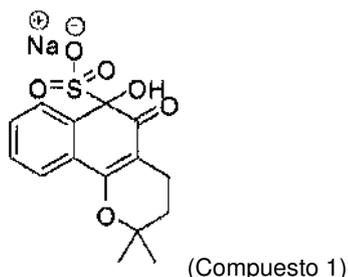
20 SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:



o una sal y/o un enantiómero / diastereómero individual farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que G es un catión. G puede ser un catión metálico, tal como H^+ , Na^+ , K^+ , Li^+ o Ca^{2+} . Alternativamente, G es $N^+(R_1)_4$, en la que cada R_1 se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C_2 - C_6 lineal, alquilo C_3 - C_6 ramificado, cicloalquilo C_3 - C_8 , cicloalqueno C_5 - C_8 , fenilo, arilo C_5 - C_8 y bencilo.

En una forma de realización, el compuesto de fórmula I es



o una sal y/o un enantiómero / diastereómero individual farmacéuticamente aceptable del mismo.

La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de fórmula I. En una forma de realización, la composición farmacéutica comprende adicionalmente una molécula portadora solubilizante farmacéuticamente aceptable, tal como una ciclodextrina, una ciclodextrina sustituida, una β -ciclodextrina o una hidroxipropil- β -ciclodextrina (HP β CD).

La presente invención también proporciona el compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en un método de tratamiento de un trastorno de la proliferación celular. El compuesto es para su administración a un sujeto en necesidad del mismo, en una cantidad terapéuticamente eficaz, en combinación con un portador farmacéuticamente aceptable.

El trastorno de la proliferación celular es una afección precancerosa o un cáncer, tal como adenocarcinoma, carcinoma escamoso, sarcoma, linfoma, mieloma múltiple, leucemia, cáncer de pulmón, cáncer de colon, cáncer de mama, cáncer de páncreas, cáncer de próstata, leucemia aguda, leucemia crónica, melanoma múltiple, cáncer de

ovario, glioma maligno, leiomiosarcoma, hepatoma o cáncer de cabeza y cuello.

El compuesto de fórmula I, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, puede administrarse junto con un segundo agente quimioterapéutico.

La presente invención también proporciona un proceso sintético. El proceso comprende la mezcla de la β -lapachona y un agente de bisulfito. Según se usa en este documento, el agente de bisulfito es una fuente de bisulfito en una solución acuosa, que es capaz de producir HSO_3^- en solución acuosa. El agente de bisulfito puede ser una sal de metabisulfito, una sal de bisulfito o una sal de ditionito.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende la β -lapachona en forma de partículas cristalinas en las que el 90 % de las partículas tiene un diámetro de 100 μm o inferior, de 30 μm o inferior, de 10 μm o menor, y el agente de bisulfito. El agente de bisulfito puede elegirse de entre el grupo que consiste en una sal de metabisulfito, una sal de bisulfito y una sal de ditionito. La composición de β -lapachona puede ser esterilizada con un medio tal como radiación gamma.

La presente invención proporciona un kit para el tratamiento de un tumor en un mamífero. El kit comprende un primer recipiente que contiene una composición de β -lapachona, y un segundo recipiente que contiene un agente de bisulfito. En una forma de realización, la composición de β -lapachona comprende la β -lapachona en forma de partículas cristalinas en las que el 90 % de las partículas tiene un diámetro de 30 μm o inferior, o de 10 μm o inferior. La composición de β -lapachona puede comprender adicionalmente un portador de partícula, tal como lactosa o manitol. En una forma de realización, el agente de bisulfito se elige de entre el grupo que consiste en una sal de metabisulfito, tal como metabisulfito de sodio, una sal de bisulfito, tal como bisulfito de sodio, y una sal de ditionito.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las Figuras 1A hasta 1C muestran el efecto del bisulfito sobre la solubilidad de la β -lapachona.

La Figura 1A muestra el efecto del metabisulfito de sodio.

La Figura 1B muestra el efecto del bisulfito de sodio.

La Figura 1C muestra los efectos del metabisulfito de sodio, del bisulfito de sodio y del ditionito de sodio.

La Figura 2A muestra una célula individual a partir de la estructura de rayos X de 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo(h)cromeno-6-sulfonato.

La Figura 2B muestra la estructura del 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo(h)cromeno-6-sulfonato (I) de sodio con los átomos marcados.

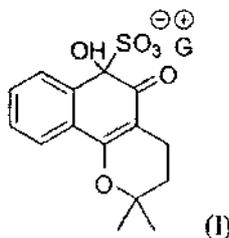
La Figura 3 muestra una superposición de los espectros de UV-vis de la β -lapachona y del hidroxil sulfonato de β -lapachona.

La Figura 4 muestra el efecto de la metil- β -ciclodextrina (Me β CD) sobre la solubilidad de la β -lapachona.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

I. Compuestos

La presente invención proporciona un compuesto de fórmula I:

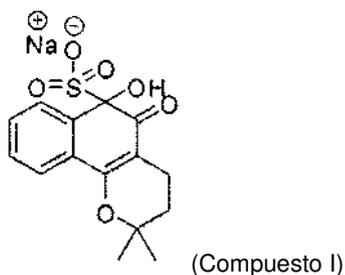


o una sal y/o un enantiómero / diastereómero individual farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que G es un catión.

En una forma de realización, G puede ser un catión metálico. En una forma de realización adicional, G puede elegirse de entre el grupo que consiste en H^+ , Na^+ , K^+ , Li^+ y Ca^{2+} .

Alternativamente, G puede ser $\text{N}^+(\text{R}_1)_4$, en la que cada R_1 se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C_2 - C_6 lineal, alquilo C_3 - C_6 ramificado, cicloalquilo C_3 - C_8 , cicloalqueno C_5 - C_8 , fenilo, arilo C_5 - C_8 y bencilo.

En una forma de realización, el compuesto de la presente invención es el compuesto I:



o una sal y/o un enantiómero / diastereómero individual farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 La pureza del compuesto de fórmula I o Compuesto I puede ser del 10 % o más, del 20 % o más, del 30 % o más, del 40 % o más, del 50 % o más, del 60 % o más, del 70 % o más, del 80 % o más, del 90 % o más, del 95 % o más, o del 99 % o más. Según se usa en este documento, la pureza del compuesto de fórmula I o Compuesto I se refiere al porcentaje del hidroxil sulfonato de β -lapachona en la β -lapachona total (es decir, de hidroxil sulfonato de β -lapachona y de β -lapachona).

10 El compuesto de fórmula I o Compuesto I puede ser aislado en forma de un sólido en forma cristalina, en forma liofilizada o en forma acuosa. La forma cristalina o la forma liofilizada del compuesto de fórmula I o Compuesto I puede ser reconstituida.

15 El compuesto de fórmula I o Compuesto I puede revertir de nuevo a la β -lapachona en ciertas condiciones, incluyendo su dilución a pH fisiológico, o en el plasma de seres humanos o de otros mamíferos.

II. Síntesis del compuesto de hidroxil lapachona

20 La presente invención también proporciona un proceso sintético. El proceso comprende la mezcla de una β -lapachona y de un agente de bisulfito.

25 El agente de bisulfito es un agente químico que es una fuente de bisulfito en una solución acuosa, que es capaz de producir HSO_3^- en solución acuosa. El agente de bisulfito es capaz de convertir las quinonas en hidroxil sulfonatos como en el compuesto I. Dicho agente de bisulfito puede elegirse de entre el grupo que consiste en una sal de metabisulfito, una sal de bisulfito y una sal de ditionito. Específicamente, el agente químico puede ser metabisulfito de sodio o bisulfito de sodio. El metabisulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{O}_5\text{S}_2$, CAS # 7681-57-4), el bisulfito de sodio (HNaO_3S , CAS 7631-90-5) y el ditionito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, CAS # 7775-14 6) se han usado en varios fármacos farmacéuticos inyectables por vía IV aprobados por la FDA.

30 En una forma de realización, el agente de bisulfito es capaz de convertir el compuesto de quinona, la β lapachona, en un hidroxil sulfonato del compuesto de quinona. El hidroxil sulfonato del compuesto de quinona resultante es más soluble que el compuesto de quinona, la β -lapachona. En ciertas condiciones, el hidroxil sulfonato del compuesto de quinona puede revertir de nuevo al compuesto de quinona.

35 En una forma de realización, el pH de la solución acuosa para la preparación del compuesto de la presente invención es de 7 o inferior, de 6 o inferior, de 5 o inferior, de 4 o inferior, o de 3 o inferior.

40 En una forma de realización, la proporción molar entre el HSO_3^- y la β -lapachona es de 4 o menor, de 3 o menor, de 2 o menor, o de 1 o menor.

45 A lo largo de la descripción, cuando se describe que las composiciones tienen, incluyendo que comprenden, componentes específicos, se contempla que las composiciones también consistan esencialmente en, o consistan en, los componentes mencionados. De forma análoga, cuando se describe que los métodos los procesos tienen, que incluyen o que comprenden unas etapas específicas de proceso, los procesos también consisten esencialmente en, o consisten en, las mencionadas etapas del procesado. Además, debería entenderse que el orden de las etapas o el orden de realización de ciertas acciones es irrelevante siempre que la invención siga siendo funcional. Además, pueden realizarse simultáneamente dos o más etapas.

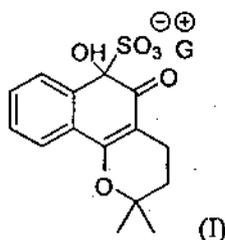
50 Los procesos sintéticos de la invención pueden tolerar una gran diversidad de grupos funcionales, por lo tanto pueden usarse varios materiales de partida sustituidos. Los procesos proporcionan generalmente el compuesto final deseado al final o cerca del final del proceso global, aunque puede ser deseable en ciertos casos convertir adicionalmente el compuesto en una sal, un éster o un profármaco farmacéuticamente aceptable del mismo.

55 Los compuestos de la invención pueden prepararse de varias formas, algunas de las cuales son conocidas en la técnica. En general, los compuestos de la presente invención pueden prepararse a partir de materiales de partida

disponibles comercialmente, de compuestos conocidos en la bibliografía o a partir de intermedios fácilmente preparables, mediante el empleo de métodos y procedimientos sintéticos habituales conocidos por los expertos en la técnica, o que serán apreciables para el artesano experto a la luz de las enseñanzas de este documento. Los métodos y procedimientos sintéticos habituales para la preparación de moléculas orgánicas y las transformaciones y manipulaciones de grupos funcionales pueden obtenerse a partir de la bibliografía científica pertinente o a partir de libros de texto habituales del campo. Aunque no se limitan a una cualquiera o a varias fuentes, algunos textos clásicos tales como Smith, M. B.; March, J. March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, y Structure, 5ª ed.; John Wiley & Sons: Nueva York, 2001; y Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. Protective Groups in Organic Synthesis, 3ª; John Wiley & Sons: Nueva York, 1999, son libros de texto de referencia útiles y reconocidos de síntesis orgánica conocidos por los habituales de la técnica.

Las siguientes descripciones de métodos sintéticos están diseñadas para ilustrar, pero no para limitar, los procedimientos generales para la preparación de los compuestos de la invención.

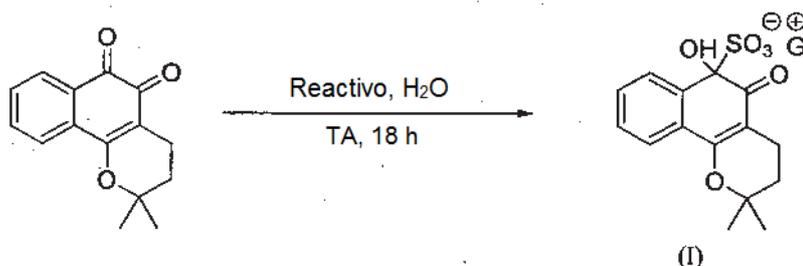
- 15 Los compuestos de esta invención con la fórmula general (I) pueden prepararse de acuerdo con el siguiente esquema a partir de materiales de partida disponibles comercialmente o de materiales de partida que pueden ser preparados mediante el uso de procedimientos de la bibliografía. Estos esquemas muestran la preparación de los compuestos representativos de esta invención.



- 20 La presente invención también proporciona métodos para la síntesis de los compuestos de Fórmula I. En una forma de realización, la presente invención proporciona un procedimiento para la síntesis de los compuestos de acuerdo con los siguientes esquemas, y los protocolos mostrados en los Ejemplos.

- 25 En una forma de realización, los compuestos de Fórmula I pueden prepararse a partir de la reacción de la 2,2-dimetil-2,3-dihidro-2H-benzo(h)cromeno-5,6-diona (β -lapachona) y los reactivos intermedios / comerciales apropiados. (Esquema 1)

Esquema 1



- 30 La β -lapachona puede prepararse convenientemente mediante varios métodos familiares para los expertos en la técnica. (Véase, por ejemplo, la Patente de EE.UU. N° 6.458.974, para la síntesis de β -lapachona). Los hidroxi sulfonatos (I) pueden prepararse convenientemente mediante el tratamiento de las quinonas, especialmente de orto-quinonas, con reactivos que sean fuentes de bisulfitos nucleófilos, tales como metabisulfito de sodio, hidrogenosulfito de sodio, ditionito de sodio, metabisulfito de potasio, incluyendo fuentes de bisulfito con diferentes cationes metálicos y de amonio sustituidos y no sustituidos.

- 40 El tamaño de partícula de la β -lapachona juega un importante papel en la velocidad de reacción para la formación del Compuesto I. Un tamaño de partícula menor de la β -lapachona provoca que la reacción con el bisulfito se lleve a cabo más rápido, al disminuir el tiempo necesario para disolver la β -lapachona. Por ejemplo, cuando la β -lapachona contiene partículas grandes (por ejemplo, el 90 % es menor de 400 - 500 μ m), tarda un mínimo de 18 horas en completarse la reacción. Sin embargo, cuando la β -lapachona está micronizada (por ejemplo, el 90 % de las partículas está por debajo de 10 μ m), la conversión se produce rápidamente (por ejemplo, en aproximadamente 1 minuto).

La presente invención proporciona una composición de β -lapachona que comprende la β -lapachona en forma de partículas cristalinas con un tamaño de partícula pequeño. En una forma de realización, el 90 % de las partículas

tiene un diámetro de 200 μm o inferior, de 100 μm o inferior, de 30 μm o inferior, o de 10 μm o inferior. La composición de la β -lapachona puede comprender adicionalmente un portador de partícula tal como lactosa o manitol. La composición de la β -lapachona puede ser esterilizada con un medio tal como radiación gamma.

5 La β -lapachona cristalina puede ser micronizada mediante el uso de varios medios conocidos en el campo, tal como molienda en chorro de aire y molienda con bolas. El tamaño de partícula de la β -lapachona cristalina puede medirse mediante el uso del dispositivo conocido en el campo, tal como un detector de difracción láser, por ejemplo, Mastersizer 2000 (Malvern Instruments), (véase, por ejemplo, Kippax & Park, *Measuring particle size using de*
modern laser diffraction techniques, <http://www.analytica-world.com/articles/print.php3?cmid=61205&language=e>)

10 La velocidad de conversión también depende de la cantidad de energía usada para la mezcla. Cuando se usa una energía elevada (por ejemplo, energía ultrasónica), la conversión se completa en varios minutos independientemente del tamaño de partícula.

15 El hidroxilo sulfonato (I) puede aislarse en forma de un sólido cristalino, de un sólido liofilizado o como una solución. El hidroxilo sulfonato (I) obtenido en forma de polvo liofilizado puede disolverse en agua, en DMSO, en mezclas de acetonitrilo / agua (desde 1:1 hasta 1:3), etc.

20 III. Composiciones y formulaciones farmacéuticas

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la presente invención, tal como el compuesto de fórmula I o compuesto I. En una forma de realización, la concentración del compuesto de la presente invención está en el intervalo de entre 0,0001 M y 0,2 M, entre 0,001 M y 0,1 M, entre 0,01 M y 0,1 M, entre 0,02 M y 0,09 M, entre 0,03 M y 0,08 M, entre 0,04 M y 0,07 M, o entre 0,05 M y 0,06 M.

25 La composición farmacéutica puede ser proporcionada al usuario final de varias formas.

En una forma de realización, la composición farmacéutica es una solución estéril, que se diluye adicionalmente con un fluido aceptable para su administración intravenosa. La composición farmacéutica puede comprender una combinación de antioxidantes y cosolventes. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente una solución de glucosa o una combinación de glucosa y un tampón, tal como un tampón de acetato de sodio, con el fin de una administración intravenosa. El pH de la composición farmacéutica puede estar entre 3 y 6. En una forma de realización, el pH es de 5.

35 El antioxidante puede ser tal como tiosulfato de sodio, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) o butilhidroxitolueno (BHT).

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender adicionalmente una molécula portadora solubilizante farmacéuticamente aceptable. La molécula portadora solubilizante puede ser una ciclodextrina o una
 40 ciclodextrina sustituida. La molécula portadora solubilizante también puede ser una β -ciclodextrina, una γ -ciclodextrina o una α -ciclodextrina. En una forma de realización, la molécula portadora solubilizante es HP β CD. En una forma de realización adicional, la concentración de HP β CD está en el intervalo de entre el 0,1 % y el 20 %, entre el 0,5 % y el 10 %, entre el 1 % y el 6 %, o entre el 2 % y el 5 %.

45 La composición farmacéutica también puede comprender polietilenglicol (PEG) o etanol, o ambos.

En otra forma de realización, la composición farmacéutica está en forma sólida, que puede ser disuelta con agua o con un tampón. La composición farmacéutica comprende la β -lapachona en forma de partículas cristalinas en las que el 90 % de las partículas tiene un diámetro de 30 μm o inferior, o de 10 μm o inferior, y un agente de bisulfito. El agente de bisulfito puede elegirse de entre el grupo que consiste en una sal de metabisulfito tal como metabisulfito de sodio, una sal bisulfito tal como bisulfito de sodio, y una sal de ditionito. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un portador de partícula tal como lactosa o manitol. Alternativamente, el portador de partícula puede ser el agente de bisulfito. La composición farmacéutica puede ser esterilizada con un medio tal como radiación gamma.

55 En una forma de realización alternativa, el producto podría ser un kit que contenga dos recipientes primarios independientes, tales como viales. En este caso, los dos respectivos viales contendrían: (1) la β -lapachona en forma de un sólido micronizado o molido mezclado con los excipientes adecuados, y (2) una solución que contiene un reactivo (esto es, una fuente de bisulfito) en un tampón, la β -lapachona podría estabilizarse finalmente mediante radiación gamma u otros medios de esterilización. La solución de bisulfito podría estabilizarse finalmente mediante filtración estéril o esterilización con vapor. El Compuesto I se prepara antes de su administración mediante la adición de la solución de bisulfito al vial que contiene la β -lapachona y mezclando durante varios minutos hasta que la β -lapachona se disuelva completamente y sea convertida por la fuente de bisulfito en el compuesto I.

65 La presente invención proporciona un kit para el tratamiento de un tumor en un mamífero. El kit comprende un primer recipiente que contiene una composición de β -lapachona, y un segundo recipiente que contiene un agente de

bisulfito.

5 En una forma de realización, la composición de β -lapachona comprende la β -lapachona en forma de partículas cristalinas en las que el 90 % de las partículas tiene un diámetro de 30 μm o inferior, o de 10 μm o inferior. La composición de β -lapachona 1009 puede comprender adicionalmente un portador de partícula, tal como de partícula de lactosa o de partícula de manitol.

10 En una forma de realización, el agente de bisulfito se elige de entre el grupo que consiste en una sal de metabisulfito tal como metabisulfito de sodio, una sal de bisulfito tal como bisulfito de sodio, y una sal de ditionito. En una forma de realización, el agente de bisulfito está en una solución que comprende un tampón. La solución puede comprender adicionalmente un antioxidante.

15 Tanto la composición de β -lapachona como el agente de bisulfito pueden ser esterilizados. La composición de β -lapachona puede ser esterilizada con radiación gamma. El reactivo de bisulfito en solución puede ser estabilizado con una filtración estéril o una esterilización con vapor.

En una forma de realización, el kit comprende adicionalmente un conducto que conecta el primer recipiente y el segundo recipiente. El conducto puede comprender una válvula.

20 El kit puede comprender instrucciones sobre la elaboración del compuesto I mediante la mezcla de la composición de la β -lapachona y el agente de bisulfito, sobre la administración del compuesto I.

25 Una "sal farmacéuticamente aceptable" o "sal" del compuesto divulgado es un producto del compuesto divulgado que contiene un enlace iónico, y normalmente es producido mediante la reacción del compuesto divulgado con un ácido o con una base, adecuado para su administración a un sujeto. Algunas sales farmacéuticamente aceptables pueden incluir, pero no se limitan a, sales de adición ácidas que incluyen clorhidratos, bromhidratos, fosfatos, sulfatos, hidrogenosulfatos, alquilsulfonatos, arilsulfonatos, acetatos, benzoatos, citratos, maleatos, fumaratos, succinatos, lactatos y tartratos; cationes de metales alcalinos tales como Na, K, Li, sales de metales alcalinotérreos tales como Mg o Ca, o sales de aminas orgánicas.

30 Una "composición farmacéutica" es una formulación que contiene los compuestos divulgados en una forma adecuada para su administración a un sujeto.

35 En una forma de realización, la composición farmacéutica está a granel o en una forma de dosificación unitaria. La forma de dosificación unitaria es cualquiera de una diversidad de formas, incluyendo, por ejemplo, una cápsula, una bolsa IV, un comprimido, una bomba individual o un inhalador en aerosol, o un vial. La cantidad de principio activo (por ejemplo, una formulación del compuesto divulgado o sales del mismo) en una dosis unitaria de la composición es una cantidad eficaz, y varía de acuerdo con el tratamiento en particular implicado. El experto en la técnica apreciará que a veces es necesario realizar variaciones rutinarias en la dosis dependiendo de la edad y del estado del paciente. La dosis también dependerá de la vía de administración. Se contemplan diversas vías de administración, incluyendo la vía oral, pulmonar, rectal, parenteral, transdérmica, subcutánea, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intranasal, y similares. Las formas de dosificación para la administración tópica o transdérmica de un compuesto de esta invención incluyen polvos, aerosoles, ungüentos, pastas, cremas, lociones, geles, soluciones, parches e inhaladores. En una forma de realización, el compuesto activo se mezcla en condiciones estériles con un portador farmacéuticamente aceptable, y con cualquier conservante, tampón o propelente que se requiera.

45 La presente invención también proporciona formulaciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de Fórmula I junto con al menos un excipiente o portador farmacéuticamente aceptable. Según se usa en este documento, "excipiente farmacéuticamente aceptable" o "portador farmacéuticamente aceptable" pretende incluir cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción, y similares, compatibles con una administración farmacéutica. Algunos portadores adecuados se describen en "Remington: The Science and Practice of Pharmacy, vigésima edición", Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA. Algunos ejemplos de dichos portadores o diluyentes incluyen, pero no se limitan a, agua, solución salina, soluciones de Ringer, solución de glucosa y albúmina sérica humana al 5 %. También pueden usarse liposomas y vehículos no acuosos tales como aceites no volátiles. El uso de dichos medios y agentes para sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Siempre que cualquier agente o medio convencional no sea incompatible con el compuesto activo, se contempla el uso del mismo en las composiciones. También pueden incorporarse en las composiciones compuestos activos complementarios.

60 Los métodos de formulación están divulgados en la Solicitud Internacional PCT PCT/US02/24262 (WO03/011224), en la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2003/0091639 y en la Publicación de la Solicitud de Patente de EE.UU. N° 2004/0071775.

65 Un compuesto de Fórmula I se administra en una forma de dosificación adecuada preparada mediante la combinación de una cantidad terapéuticamente eficaz (por ejemplo, un nivel eficaz suficiente para conseguir el

efecto terapéutico deseado a través de la inhibición del crecimiento tumoral, de la destrucción de las células tumorales, del tratamiento o la prevención de trastornos de la proliferación celular, etc.) de un compuesto de Fórmula I (como un principio activo) con portadores o diluyente farmacéuticos habituales de acuerdo con los procedimientos convencionales (es decir, mediante la producción de una composición farmacéutica de la invención). Estos procedimientos pueden implicar la mezcla, la granulación, la compresión o la disolución de los ingredientes según sea apropiado para obtener la preparación deseada. En otra forma de realización, se administra una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I en una forma de dosificación adecuada sin los portadores ni los diluyentes farmacéuticos habituales.

Algunos portadores farmacéuticamente aceptables incluyen portadores sólidos tales como lactosa, alabastro, sacarosa, talco, gelatina, goma de agar, pectina, goma arábiga, estearato de magnesio, ácido esteárico, y similares. Algunos ejemplos de portadores líquidos incluyen jarabe, aceite de cacahuete, aceite de oliva, agua y similares. De forma análoga, el portador o diluyente puede incluir un material retardante conocido en la técnica, tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera, etil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, metacrilato de metilo, o similares. También pueden incluirse otros agentes de relleno, excipientes, saborizantes y otros aditivos tales como los conocidos en la técnica, en una composición farmacéutica de acuerdo con esta invención.

Las composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos activos de la presente invención pueden ser elaboradas de una forma que es generalmente conocida, por ejemplo, mediante procesos convencionales de mezcla, disolución, granulación, elaboración de grageas, levigación, emulsificación, encapsulación, atrapamiento o liofilización. Las composiciones farmacéuticas pueden formularse de manera convencional mediante el uso de uno o más portadores fisiológicamente aceptables que comprenden excipientes y/o auxiliares que facilitan el procesado de los compuestos activos en las preparaciones que pueden usarse farmacéuticamente. Por supuesto, la formulación apropiada depende de la vía de administración elegida.

Un compuesto o una composición farmacéutica de la invención pueden ser administrados a un sujeto en muchos de los métodos bien conocidos usados actualmente para el tratamiento quimioterapéutico. Por ejemplo, para el tratamiento del cáncer puede inyectarse un compuesto de la invención directamente en los tumores, inyectarse en el torrente sanguíneo o en cavidades corporales, o ingerirse por vía oral, o aplicarse a través de la piel con parches. Para el tratamiento de afecciones psoriáticas las vías de administración preferidas son la administración sistémica (por ejemplo, la administración por vía oral), o la administración tópica en las áreas afectadas de la piel. La dosis elegida debería de ser suficiente para constituir un tratamiento eficaz, pero no tan elevada como para provocar efectos secundarios inaceptables. El estado de la afección patológica (por ejemplo, cáncer, psoriasis, y similares) y la salud del paciente debería ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento y durante un periodo posterior razonable.

IV. Métodos de tratamiento

Según se ha descrito anteriormente, en ciertas condiciones, tales como la mezcla con plasma humano, los compuestos de fórmula I pueden convertirse de nuevo en la β -lapachona, que tiene una actividad antineoplásica significativa frente a diversas células cancerosas humanas.

La presente invención también proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en un método para el tratamiento de un trastorno de la proliferación celular en un mamífero, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto. La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de un trastorno de la proliferación celular. En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en el tratamiento de afecciones cancerosas o precancerosas en un mamífero, en la que el compuesto se administra en una cantidad terapéuticamente eficaz. El mamífero puede ser, por ejemplo, cualquier mamífero, por ejemplo, un ser humano, un primate, un ratón, una rata, un perro, gato, una vaca, un caballo, un cerdo. Por ejemplo, el mamífero es un ser humano.

Se usa una cantidad eficaz de un compuesto de Fórmula I en un método de tratamiento de un trastorno de la proliferación celular en un mamífero sin afectar a las células normales del mamífero. Por ejemplo, se usa una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I en un método para el tratamiento del cáncer en un mamífero mediante la inducción de la muerte celular en las células cancerosas sin afectar a las células normales del mamífero.

La muerte celular puede producirse bien mediante mecanismos de apoptosis o bien de necrosis. En otro ejemplo, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I induce una actividad sostenida (no temporal) (por ejemplo, una elevación del nivel) de una molécula de comprobación en las células con una proliferación anormal sin afectar a la actividad de la molécula de comprobación en las células normales. Por ejemplo, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I induce la activación de la ruta de comprobación del factor de transcripción E2F1 en las células con una proliferación anormal sin afectar significativamente a las células normales. En otro ejemplo, la administración induce una actividad

5 sostenida de la ruta del factor de transcripción E2F (por ejemplo, una elevación en los niveles de E2F) en las células cancerosas sin afectar a la actividad de la ruta del E2F (por ejemplo, a los niveles del E2F) en las células normales. Los métodos para medir la inducción de la actividad del E2F y la elevación de los niveles del E2F son según se muestra en Li y col., (2003) *Proc Natl Acad Sci EE.UU.* 100 (5): 2674 - 8. En otro ejemplo, la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de Fórmula I induce la muerte celular en las células con una proliferación anormal sin inducir la muerte celular en las células normales.

10 La invención también proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en un método de protección frente a un trastorno de la proliferación celular en un mamífero, en el que el compuesto es administrado en una cantidad terapéuticamente eficaz. La invención también proporciona el uso de un compuesto de Fórmula I para la preparación de un medicamento útil para la prevención de un trastorno de la proliferación celular. En una forma de realización, la invención proporciona un compuesto de Fórmula I para su uso en un método para la prevención del cáncer en un mamífero, en el que se administra una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto.

15 Los compuestos de la invención se administran en forma de composiciones farmacéuticas, por ejemplo, según se describe en este documento.

20 Según se usa en este documento, un "sujeto" puede ser cualquier mamífero, por ejemplo, un ser humano, un primate, un ratón, una rata, un perro, un gato, una vaca, un caballo, un cerdo, una oveja, una cabra, un camello. En un aspecto preferido, el sujeto es un ser humano.

25 Según se usa en este documento, un "sujeto en necesidad del mismo" es un sujeto que tiene un trastorno de la proliferación celular, o un sujeto que tiene un riesgo elevado de desarrollar un trastorno de la proliferación celular con respecto a la población en general. En un aspecto, un sujeto en necesidad del mismo tiene un estado precancerous o. En un aspecto preferido, un sujeto en necesidad del mismo tiene cáncer.

30 Según se usa en este documento, el término "trastorno de la proliferación celular" se refiere a afecciones en las que el crecimiento no regulado y/o anormal de las células puede dar lugar al desarrollo de una afección o de una enfermedad no deseada, que puede ser cancerosa o no cancerosa, por ejemplo, una afección psoriática. Según se usa en este documento, el término "afección psoriática" se refiere a trastornos que implican una proliferación de los queratinocitos, una infiltración de células inflamatorias y una alteración en las citocinas.

35 En una forma de realización, el trastorno de la proliferación celular es un cáncer. Según se usa en este documento, el término "cáncer" incluye tumores sólidos, tales como cáncer de pulmón, de mama, de colon, de ovario, de próstata, melanoma maligno, cáncer cutáneo no melanoma, así como tumores y/o neoplasias hematológicas, tales como leucemia y linfomas de la infancia, mieloma múltiple, enfermedad de Hodgkin, linfomas de origen cutáneo y linfocítico, leucemia aguda y crónica tal como leucemia linfática aguda, mielocítica aguda o mielocítica crónica, neoplasmas de células plasmáticas, neoplasmas linfoides y cánceres relacionados con el SIDA.

40 Además de las afecciones psoriáticas, los tipos de enfermedades proliferativas que pueden ser tratadas mediante el uso de las composiciones de la presente invención son quistes epidérmicos y dérmicos, lipomas, adenomas, hemangiomas capilares y cutáneos, linfangiomas, lesiones por nevus, teratomas, nefromas, miofibromatosis, tumores osteoplásicos y otras masas displásicas, y similares. En una forma de realización, las enfermedades proliferativas incluyen displasias y trastornos similares.

45 Según se usa en este documento, "monoterapia" se refiere a la administración de un único compuesto activo o terapéutico a un sujeto en necesidad del mismo. Preferiblemente, la monoterapia implicará la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto activo. Por ejemplo, la monoterapia antineoplásica con uno de los compuestos de la presente invención, o una sal, un profármaco, un metabolito, un análogo o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable, a un sujeto en necesidad de tratamiento por cáncer. La monoterapia puede ser contrastada con una terapia de combinación, en la que se administra una combinación de múltiples compuestos activos, estando preferiblemente presente cada componente de la combinación en una cantidad terapéuticamente eficaz. En un aspecto, la monoterapia con un compuesto de la presente invención es más eficaz que la terapia de combinación en la inducción de un efecto biológico deseado.

50 Según se usa en este documento, el "tratamiento" describe la gestión y el cuidado de un paciente con el fin de combatir una enfermedad, una afección o un trastorno, e incluye la administración de un compuesto de la presente invención para aliviar los síntomas o las complicaciones, o eliminar la enfermedad, la afección o el trastorno. Según se usa en este documento, la "prevención" describe la administración de un compuesto de la presente invención para prevenir la aparición de los síntomas o complicaciones de una enfermedad, una afección o un trastorno.

60 En un aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción en el tamaño de un tumor. En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción en el volumen de un tumor. En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción en el número de tumores. En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción en el número de lesiones metastásicas en otros tejidos u órganos distantes del sitio del tumor primario. En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado un aumento en el

tiempo de supervivencia medio de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe sólo el portador. En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población de sujetos no tratados. En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado un aumento en el tiempo medio de supervivencia de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal, un profármaco, un metabolito, un análogo o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción en el índice de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una porción que recibe sólo el portador. En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción en el índice de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población no tratada. En un aspecto adicional, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción en el índice de mortalidad de una población de sujetos tratados en comparación con una población que recibe monoterapia con un fármaco que no es un compuesto de la presente invención, o una sal, un profármaco, un metabolito, un análogo o un derivado del mismo farmacéuticamente aceptable. En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción en la velocidad de crecimiento del tumor. En otro aspecto, el tratamiento del cáncer da como resultado una reducción en el nuevo crecimiento del tumor.

En otro aspecto, el tratamiento o la prevención de un trastorno de la proliferación celular da como resultado una reducción en la velocidad de proliferación celular. En otro aspecto, el tratamiento o la prevención de un trastorno de la proliferación celular da como resultado una reducción en la proporción de células proliferativas. En otro aspecto, el tratamiento o la prevención de un trastorno de la proliferación celular da como resultado una disminución en el tamaño de un área o de una zona de proliferación celular. En otro aspecto, el tratamiento o la prevención de un trastorno de la proliferación celular da como resultado una disminución en el número o en la proporción de células con un aspecto o una morfología anormales.

En algunos aspectos adicionales puede administrarse un compuesto de la presente invención en combinación con un agente quimioterapéutico. Algunos ejemplos de quimioterapéuticos con actividad frente a trastornos de la proliferación celular son conocidos por los expertos habituales en la técnica, y pueden encontrarse en textos de referencia tales como el *Physician's Desk Reference*, 59ª Edición, Thomson PDR (2005). Por ejemplo, el agente quimioterapéutico puede ser un taxano, un inhibidor de la aromataasa, una antraciclina, un fármaco dirigido a los microtúbulos, un fármaco envenenador de la topoisomerasa, un anticuerpo monoclonal o policlonal dirigido, un inhibidor de un objetivo molecular o una enzima (por ejemplo, un inhibidor de cinasa) o un fármaco análogo de citidina. En algunos aspectos preferidos, el agente quimioterapéutico puede ser, pero no se restringe a, tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, cisplatino, carboplatino, TAXOL® (paclitaxel), ciclofosfamida, lovastatina, minosino, GEMZAR® (gemcitabina HCl), citarabina (araC), 5-fluorouracilo (5-FU), metotrexato (MTX), TAXOTERE® (docetaxel), ZOLADEX® (goserelina), vincristina, vinblastina, nocodazol, tenipósido, etopósido, epotilona, navelbina, camptotecina, daunonibicina, dactinomicina, mitoxantrona, amsacrina, doxorubicina (adriamicina), epirubicina, idarrubicina o GLEEVEC® (imatanib), IRESSA® (gefitinib), TARCEVA® (erlotinib), NEXAVAR® (sorafenib), SUTENT® (malato de sunitinib), HERCEPTIN® (trastuzumab), RITUXAN® (Rituximab), ERBITUX® (cetuximab), AVASTIN® (bevacizumab), o los agentes recogidos en el sitio web http://www.cancer.org/docroot/cdg/cdg_0.asp. En otro aspecto, el agente quimioterapéutico puede ser una citocina tal como el G-CSF (factor estimulante de las colonias de granulocitos). En otro aspecto puede administrarse la β -lapachona, o una sal, un metabolito, un análogo o un derivado de la misma farmacéuticamente aceptable, junto con terapia de radiación. En otro aspecto más, puede administrarse la β -lapachona, o una sal, un metabolito, un análogo o un derivado de la misma farmacéuticamente aceptable, junto con las combinaciones quimioterapéuticas estándar tales como, pero no se restringen a, CMF (ciclofosfamida, metotrexato y 5-fluorouracilo), CAP (ciclofosfamida, adriamicina y 5-fluorouracilo), AC (adriamicina y ciclofosfamida), FEC (5-fluorouracilo, epirubicina y ciclofosfamida), ACT o ATC (adriamicina, ciclofosfamida y paclitaxel) o CMFP (ciclofosfamida, metotrexato, 5-fluorouracilo y prednisona). Pueden encontrarse más ejemplos de agentes quimioterapéuticos en el documento WO/2004/006849.

EJEMPLOS

Ejemplo 1: el bisulfito mejora la solubilidad de la β -lapachona en solución acuosa

Se prepararon soluciones de bisulfitos a diferentes concentraciones en agua o en HP β CD al 2,5 % y se añadió una cantidad en exceso de la β -lapachona para obtener una solución saturada. Estas soluciones se agitaron durante 24 horas, se filtraron a través de un filtro de 0,45 μ m y se analizaron para comprobar la concentración de la β -lapachona mediante una HPLC.

Los resultados de solubilidad en equilibrio, en presencia y en ausencia de HP β CD, están ilustrados en las Figuras 1A hasta 1C. El bisulfito puede mejorar la solubilidad en equilibrio de la β -lapachona dependiendo de la concentración de los bisulfitos. Se prepararon soluciones saturadas de β -lapachona con 3, 6, 9, 12 y 15 mg/ml de metabisulfito de sodio o de bisulfito de sodio en agua o en hidroxipropil ciclodextrina al 2,5 - 5 %. La solubilidad de la β -lapachona es directamente proporcional a las cantidades de bisulfitos añadidas, hasta que alcanzan sus respectivas concentraciones de saturación (véase la Fig. 1C). Los datos demuestran que los bisulfitos mejoran drásticamente la solubilidad de la β -lapachona en solución acuosa.

Ejemplo 2: el metabisulfito de sodio convierte la β -lapachona en 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo(h)cromeno-6-sulfonato de sodio

La RMN, la FT-IR y la espectrofotometría de UV-vis indican la formación de una nueva especie, y el análisis mediante una CL-EM confirma la presencia del hidroxil sulfonato de β -lapachona.

La forma cristalina del nuevo compuesto ha sido aislada y analizada mediante XRD de cristal individual, que confirma la presencia del 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo(h)cromeno-6-sulfonato en forma de una sal sódica (véanse las Figuras 2A y 2B).

Ejemplo 3: reversión del compuesto I a la β -lapachona

En ciertas condiciones, el compuesto I, el 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo(h)cromeno-6-sulfonato de sodio, revierte de nuevo a la β -lapachona.

A pesar de los resultados de la RMN, la FT-IR y la espectrofotometría de UV-vis, y de la CL-EM, los análisis mediante HPLC de la formulación muestran que la única especie presente es la β -lapachona, aunque el color de la formulación se vuelve más claro dependiendo de la cantidad de bisulfitos añadida. Los resultados indican que el compuesto I revierte de nuevo a la β -lapachona en las condiciones de preparación de la muestra para el análisis mediante HPLC.

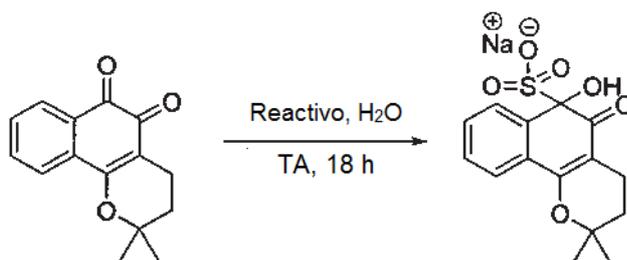
Los estudios de estas formulaciones mediante el uso de espectrofotometría de UV-vis demuestran que la dilución a unas concentraciones de 20 - 100 μ M o menores, o el aumento del pH hasta 6 - 7 o superior, junto con la dilución, convierten el Compuesto I de nuevo en la β -lapachona. También en el plasma humano diluido a pH 7, la única especie presente es la β -lapachona. Por lo tanto, el compuesto I también revierte de nuevo a la β -lapachona en las condiciones de elevado pH o cuando se mezcla con plasma.

Ejemplo 4: preparación del 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo(h)cromeno-6-sulfonato de sodio con metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio y ditionito de sodio

El compuesto puede ser preparado a diferentes concentraciones (0,01 - 0,1 M) dependiendo de la cantidad de metabisulfito de sodio, de bisulfito de sodio o de ditionito de sodio añadida (véase la Fig. 1C)

Se prepararon soluciones de bisulfitos (metabisulfito de sodio, bisulfito de sodio y ditionito de sodio) a diferentes concentraciones en agua, tampón de acetato o tampón de lactato o HP β CD al 2,5 % o la combinación de estos, y se añadió la cantidad apropiada de β -lapachona para obtener una concentración de 10 - 20 mg/ml. Estas soluciones se agitaron durante 18 - 24 horas y se filtraron a través de un filtro de 0,45 μ m. La misma formulación se preparó en forma de un sólido liofilizado mediante la adición de un 2,5 - 5 % de manitol como agente de volumen.

- β -lapachona con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ o con NaHSO_3 en tampón de acetato
Se añadieron 600 mg de β -lapachona a 40 ml de tampón de acetato de sodio 40 mM a pH 5 que contenía 15 mg/ml de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ o de NaHSO_3 . La solución se mezcló durante 22,5 horas a la temperatura ambiente, y se filtró a través de un filtro de PVDF de 0,45 μ m.
- β -lapachona con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ o con NaHSO_3 en HP β -CD al 5 %
Se añadieron 600 mg de β -lapachona a 40 ml de HP β -CD (hidroxipropil beta ciclodextrina) al 5 % (peso / volumen) que contenía 15 mg/ml de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ o de NaHSO_3 . La solución se mezcló durante 22,5 horas a la temperatura ambiente y se filtró a través de un filtro de PVDF de 0,45 μ m.
- β -lapachona liofilizada con $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$
Se añadieron 750 mg de β -lapachona a 50 ml de una solución acuosa que contenía 20 mg/ml de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ y un 5 % de manitol. La solución se mezcló durante 18 horas a la temperatura ambiente, y se filtró a través de un filtro de PVDF de 0,45 μ m y se liofilizó. El sólido liofilizado puede ser reconstituido con agua o con glucosa al 5 %.

Ejemplo 5: síntesis de 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo(h)cromeno-6-sulfonato de sodio (Compuesto 1)

Reactivo: $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$ o NaHSO_3

Procedimiento A:

5 A una solución acuosa (100 ml) de metabisulfito de sodio (2,01 g, 10,5 mmol) se añadió 2,2 dimetil-2,3-dihidro-2*H*-benzo(*h*)cromeno-5,6-diona (1,503 g, 6,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas y después se almacenó a 4 °C durante 72 horas. Se separaron los cristales amarillos del producto deseado. El sobrenadante se filtró, y los cristales aislados se secaron. Los cristales se sometieron a una difracción por rayos X de cristal individual. Los resultados se muestran en la Figura 2A. En la red cristalina, el Compuesto I está presente en forma de un dímero con dos moléculas de sodio y 8 moléculas de agua.

10 Alternativamente, a una solución 124 - 310 mM de metabisulfito de sodio o de metabisulfito de potasio (20 ml), se añadió cloruro de sodio 0,15 M y cloruro de potasio 0,04 M. La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 1 - 10 horas, momento en el cual cristalizó el producto deseado. Los cristales se mantuvieron como una suspensión en la mezcla de reacción. Los cristales también podían ser aislados mediante filtración.

Procedimiento B:

20 A una solución de 2,2-dimetil-2,3-dihidro-2*H*-benzo(*h*)cromeno-5,6-diona (0,217 g, 0,9 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió una solución acuosa (5 ml) de metabisulfito de sodio (0,34 g, 1,8 mmol). La mezcla de reacción se mezcló y se liofilizó. El producto deseado se obtuvo en forma de un sólido de color rojo amarillento. CLEM: $m/z = 323$ (ESI-). RMN 1D y 2D [RMN-¹H (DMSO-*d*₆) a 300 MHz, RMN-¹³C (DMSO-*d*₆) a 75 MHz] véase las Tablas A y B, Figura 2B.

Tabla A: desplazamientos químicos de ¹H del 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-benzo(*h*)cromeno-6-sulfonato (I) de sodio en disolvente de DMSO-*d*₆

SITIO	Procedimiento B		
	ppm	Multiplicidad (J)	Nº de protones
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	-	-	-
6	7,6	m	1H
7	7,34	m	1H
8	7,34	m	1H
9	7,65	m	1H
10			
A	2,36, 2,48	m	1H, 1H
B	1,66, 1,81	m	1H, 1H
C			
D, D'	1,34, 1,39	S	3H, 3H
E	5,87	S intercambiable	1H

25 **Tabla B:** desplazamientos químicos de ¹³C de 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahydro-2*H*-benzo(*h*)cromeno-6-sulfonato (I) de sodio y conectividades ¹H-¹³C de HMBC en disolvente de DMSO-*d*₆

SITIO	Procedimiento B		conectividades de HMBC		
	ppm	tipo de Carbono	ppm (H sitio)		
1	90,70	Q	5,87 (E)	7,65 (9)	
2	196,18	Q	5,87 (E)	2,36, 2,48 (A)	
3	108,47	Q	2,36, 2,48 (A)	1,66, 1,81 (B)	
4	161,53	Q	2,36, 2,48 (A)	7,6(6)	
5	129,14	Q	7,34(7)		
6	122,36	CH	7,34 (8)		
7	127,80	CH	7,65 (9)		
8	128,91	CH	7,6 (6)		

SITIO	Procedimiento B		conectividades de HMBC		
	ppm	tipo de Carbono	ppm (H sitio)		
9	128,54	CH	7,34(7)		
10	137,97	Q	7,6(6)	7,34 (8)	
A	16,76	CH2	1,66, 1,81 (B)		
B	31,89	CH2	2,36, 2,48 (A)	1,34, 1,39 (D, D')	
C	78,01	Q	2,36, 2,48 (A)	1,66, 1,81 (B)	1,34, 1,39 (D, D')
D, D'	25,99, 27,89	CH3	1,34, 1,39 (D, D')		
E	-	OH			

Procedimiento C:

5 A una solución acuosa (3 ml) de metabisulfito de sodio (0,045 g, 0,21 mmol) se añadió 2,2 dimetil-2,3-dihidro-2H-benzo(h)cromeno-5,6-diona (0,045 g, 0,19 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró. Se formó el producto deseado y se almacenó en forma de una solución acuosa. Para los estudios de RMN, la reacción se llevó a cabo en D₂O. CLEM: *m/z* = 323 (ESI-). 1D RMN: [RMN-¹H a 300 MHz (D₂O); RMN-¹³C a 75 MHz (D₂O)] véanse las Tablas C y D; Figura 2B.

Procedimiento D:

10 A una solución acuosa (5 ml) de bisulfito de sodio (0,1012 g, 0,97 mmol) se añadió 2,2 dimetil-2,3-dihidro-2H-benzo(h)cromeno-5,6-diona (0,1031 g, 0,43 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente hasta que se hubo disuelto toda la 2,2 dimetil-2,3-dihidro-2H-benzo(h)cromeno-5,6-diona. La mezcla de reacción se liofilizó y se obtuvo el producto deseado en forma de un sólido de color naranja amarillento. CLEM: *m/z* = 323 (ESI-).

Procedimiento E:

20 A una solución acuosa (5 ml) de bisulfito de sodio (0,019 g, 0,018 mmol) se añadió 2,2 dimetil-2,3-dihidro-2H-benzo(h)cromeno-5,6-diona (0,0424 g, 0,18 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró. Se formó el producto deseado y se almacenó en forma de una solución acuosa. Para los estudios de RMN, la reacción se llevó a cabo en D₂O. CLEM: *m/z* = 323 (ESI-). 1D RMN: [RMN-¹H a 300 MHz (D₂O); RMN-¹³C a 75 MHz (D₂O)] véanse las Tablas C y D; Figura 2B.

Procedimiento F:

25 A una solución acuosa (3 ml) de ditionito de sodio (0,116 g, 0,67 mmol) se añadió 2,2 dimetil-2,3-dihidro-2H-benzo(h)cromeno-5,6-diona (0,0349 g, 0,14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a la temperatura ambiente durante 18 horas y se filtró. Se formó el producto deseado y se almacenó en forma de una solución acuosa. Para los estudios de RMN, la reacción se llevó a cabo en D₂O. CLEM: *m/z* = 323 (ESI-). 1D RMN: [RMN-¹H a 300 MHz (D₂O); RMN-¹³C a 75 MHz (D₂O)] véanse las Tablas C y D; Figura 2B.

Tabla C: desplazamientos químicos de ¹H del 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo(h)cromeno-6-sulfonato (I) de sodio en un 100 % de disolvente de D₂O

SITIO	Procedimiento C	Procedimiento E	Procedimiento F	Multiplicidad (J)	Nº de protones
	ppm	ppm	ppm		
1	-			-	-
2	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-
4	-	-	-	-	-
S	-	-	-	-	-
6	7,71	7,64	7,7	m	1H
7	7,37	7,33	7,36	m	1H
8	7,37	7,33	7,36	m	1H
9	7,59	7,57	7,59	m	1H
10	-	-	-		

SITIO	Procedimiento C	Procedimiento E	Procedimiento F	Multiplicidad (J)	Nº de protones
	ppm	ppm	ppm		
A	2,21, 2,38	2,19, 2,35	2,20, 2,38	m	1H, 1H
B	1,63, 1,79	1,57, 1,76	1,62, 1,79	m	1H, 1H
C	-	-	-		
D, D'	1,27, 1,33	1,24, 1,31	1,27, 1,33	S	3H, 3H

Tabla D: desplazamientos químicos de ^{13}C del 6-hidroxi-2,2-dimetil-5-oxo-3,4,5,6-tetrahidro-2H-benzo(h)cromeno-6-sulfonato (I) de sodio en un 100 % de disolvente de D_2O

SITIO	tipo de Carbono	Procedimiento C	Procedimiento E	Procedimiento F
		ppm	ppm	ppm
1	Q	91,72	91,75	91,70
2	Q	195,62	195,57	195,68
3	Q	109,31	109,28	109,34
4	Q	165,96	165,97	165,96
5	Q	129,58	129,55	129,60
6	CH	124,49	124,48	124, 51
7	CH	130,24	130,24	130,25
8	CH	131,11	131,11	131,11
9	CH	127,66	127,64	127,66
10	Q	135,02	135,00	135,05
A	CH ₂	16,90	16,90	16,90
B	CH ₂	31,87	31,88	31,85
C	Q	80,78	80,77	80,80
D, D'	CH ₃	25,64, 27,73	25,59, 27,82	25,66, 27,67

5 Ejemplo 6: reversión del hidroxil sulfonato de B-lapachona a B-lapachona

El hidroxil sulfonato de β -lapachona revierte fácilmente de nuevo a la β -lapachona en soluciones diluidas de bisulfito y de otros reactivos. Por ejemplo cuando se diluye una solución de Compuesto I con una fase móvil que contiene acetonitrilo y tampón de fosfato a pH 6,8 y se analiza mediante una HPLC, sólo puede detectarse la β lapachona. Sin embargo, la masa mediante CL/EM para el Compuesto I puede obtenerse mediante el uso de un método corto de CL en el que la fase móvil de acetonitrilo / agua se acidifica con un 0,1 % de ácido fórmico. Incluso en estas condiciones se observan dos picos, un pico correspondiente al Compuesto I, y uno a la β -lapachona liberada del complejo.

15 Los espectros de UV-vis de las soluciones de β -lapachona en agua y HP β CD muestran un máximo de absorbancia a 256 nm y una banda menor de absorbancia a 213 nm. Las absorbancias de UV máximas para el Compuesto I han cambiado a 233 nm y a 327 nm (véase la Fig. 3).

20 Cuando se diluye una solución del Compuesto I en una solución salina tamponada con fosfato a pH 7 o en plasma humano, el espectro de UV-vis se vuelve idéntico al de una solución de β -lapachona.

La dependencia del pH de la conversión del Compuesto I en la β -lapachona está demostrada por el hecho de que las concentraciones máximas de β -lapachona que pueden ser convertidas en el Compuesto I disminuyen según aumenta el pH, según se presenta en la Tabla E.

25

Tabla E: concentraciones máximas de la β -lapachona convertida a diferentes pHs.

Agentes de sulfito	Concentración de sulfito (mg/ml)	Concentración de la β -lapachona convertida (mg/ml)	pH de la formulación
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$	5	5,90	3,01
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$	5	5,76	4,46
$\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$	5	1,88	7,04
NaHSO_3	5	5,76	3,29

NaHSO ₃	5	5,97	4,52
NaHSO ₃	5	2,23	7,04

* se añadió la cantidad apropiada de NaCl para mantener una fuerza iónica constante

Ejemplo 7: efectos del bisulfito de sodio y del metabisulfito de sodio sobre la solubilidad de derivados o de análogos de la β -lapachona

5 Se evaluó la solubilidad de ocho derivados o análogos de la β -lapachona divulgados en el documento PCT/US06/20780 en presencia de metabisulfito de sodio o de bisulfito de sodio con y sin HP β CD. Todos los compuestos mostraron un aumento en la solubilidad acompañado por un cambio de color en presencia del metabisulfito de sodio. Hay un aumento de 5 a 348 veces a la solubilidad para los respectivos compuestos con el metabisulfito de sodio (10 mg/ml) en comparación con la solución sin metabisulfito de sodio, y un aumento de 6 a 1.448 veces en la solubilidad con metabisulfito de sodio y HP β CD (5 %).

Ejemplo 8: efecto de la Me β CD sobre la solubilidad de la β -lapachona

15 La metil beta-ciclodextrina (Me β CD) es un derivado de la beta-ciclodextrina con 1 - 7 sustituyentes metilo en las posiciones secundarias 0 - 2. La solubilidad de la β -lapachona mejora significativamente en presencia de la Me β CD. La solubilidad en equilibrio es directamente proporcional a la cantidad de Me β CD, según se ilustra en la Fig. 4.

20 El grado medio de sustitución (GS) afecta a la capacidad de complejación de los derivados de ciclodextrina. Los derivados de ciclodextrina con unos GS bajos son unos agentes solubilizantes mejores que las ciclodextrinas con unos elevados GS. Se compararon HP β CD con dos grados de sustitución diferentes, 6,9 y 4,3, en términos de solubilidad de la β -lapachona. Se encontró que el grado de sustitución menor tenía un efecto solubilizante aproximadamente un 16 - 17 % mayor que la HP β CD con un GS de 6,9.

25 Ejemplo 9: formulación en solución del compuesto I

El Compuesto I se elaboró en las siguientes condiciones:

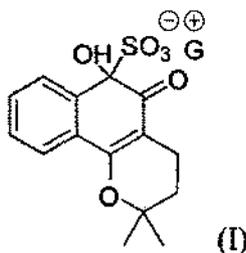
Componente	Concentración
β -lapachona	16,0 mg/ml
Metabisulfito de sodio	16,0 mg/ml
Hidroxipropil beta-ciclodextrina	al 5 % p/v o 50 mg/ml
Polietilenglicol 300	al 10 % v/v o 0,1 ml/ml
Tiosulfato de sodio	al 0,1 % o 1 mg/ml
Tampón de acetato de sodio, a pH 5	100 mM

30 El pH del producto formulado con tampón de acetato de sodio es de 5. El pH de la mezcla de β -lapachona y metabisulfito de sodio o bisulfito de sodio es de 3.

35 El tamaño de partícula de la β -lapachona molida se midió mediante una técnica de difracción por láser mediante el uso de un Mastersizer 2000 (Malvern Instruments). El Dv (0,9) del material molido está en el intervalo de 140 - 150 μ m.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I:



5 o una sal y/o un enantiómero / diastereómero individual farmacéuticamente aceptable del mismo; en la que G es un catión.

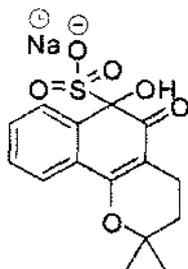
2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que G es un catión metálico.

10 3. El compuesto de la reivindicación 1 en el que G se elige de entre H⁺, Na⁺, K⁺, Li⁺ y Ca²⁺.

4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que G es N⁺(R₁)₄, en la que cada R₁ se elige independientemente de entre el grupo que consiste en H, alquilo C₂-C₆ lineal, alquilo C₃-C₆ ramificado, cicloalquilo C₃-C₈, cicloalqueno C₅-C₈, fenilo, arilo C₅-C₈ y bencilo.

15

5. El compuesto de la reivindicación 1 en el que el compuesto es



o una sal y/o un enantiómero / diastereómero individual farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 6. El compuesto de la reivindicación 1 en el que la pureza del compuesto es del 50 % o más, del 60 % o más, del 70 % o más, del 80 % o más, del 90 % o más, del 95 % o más, o del 99 % o más.

7. El compuesto de cualquiera de las reivindicaciones 1 - 6, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de un trastorno de la proliferación celular, particularmente de una afección precancerosa o de un cáncer, incluyendo un cáncer primario o un cáncer metastásico.

25

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que dicho tratamiento comprende la administración de dicho compuesto, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con un segundo agente quimioterapéutico.

9. El compuesto de la reivindicación 8, en el que dicho segundo agente quimioterapéutico se elige de entre tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, cisplatino, carboplatino, paclitaxel, ciclofosfamida, lovastatina, minosina, gemcitabina, citarabina (araC), 5-fluorouracilo, metotrexato, docetaxel, goserelina, vincristina, vinblastina, nocodazol, tenipósido, etopósido, epotilona, navelbina, camptotecina, daunorubicina, dactinomicina, mitoxantrona, amsacrina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina imatanib, gefitinib, erlotinib, sorafenib, malato de sunitinib, trastuzumab, rituximab, cetuximab y bevacizumab.

35

10. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de la reivindicación 1.

11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 en la que la concentración del compuesto está en el intervalo de entre 0,01 M y 0,1 M.

40

12. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 que comprende adicionalmente una molécula portadora solubilizante farmacéuticamente aceptable.

45 13. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 que comprende adicionalmente un antioxidante.

14. La composición farmacéutica de la reivindicación 13 en el que la antioxidante se elige de entre el grupo que consiste en tiosulfato de sodio, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) y butilhidroxitolueno (BHT).
- 5 15. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 que comprende adicionalmente polietilenglicol (PEG) o etanol.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 que comprende adicionalmente un tampón.
- 10 17. La composición farmacéutica de la reivindicación 10 en la que el pH de la composición farmacéutica es de entre 3 y 6.
18. Uso del compuesto de la reivindicación 1, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la preparación de un medicamento para el tratamiento de un trastorno de la proliferación celular.
- 15 19. El uso de la reivindicación 18, en el que dicho trastorno de la proliferación celular es una afección precancerosa.
20. El uso de la reivindicación 18, en el que dicho trastorno de la proliferación celular es un cáncer.
- 20 21. El uso de la reivindicación 18, en el que dicho compuesto de la reivindicación 1, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es para su administración junto con un segundo agente quimioterapéutico.
22. El uso de la reivindicación 21, en el que dicho segundo agente quimioterapéutico se elige de entre tamoxifeno, raloxifeno, anastrozol, exemestano, letrozol, cisplatino, carboplatino, paclitaxel, ciclofosfamida, lovastatina, minosina, gemcitabina, citarabina (araC), 5-fluorouracilo, metotrexato, docetaxel, goserelina, vincristina, vinblastina, nocodazol, tenipósido, etopósido, epotilona, navelbina, camptotecina, daunonibicina, dactinomicina, mitoxantrona, amsacrina, doxorubicina, epirubicina, idarrubicina imatanib, gefitinib, erlotinib, sorafenib, malato de sunitinib, trastuzumab, rituximab, cetuximab y bevacizumab.
- 25 23. El uso de la reivindicación 18, en el que el cáncer es un cáncer primario o un cáncer metastásico.
- 30 24. Un proceso sintético que comprende la mezcla de β -lapachona y un agente de bisulfito en una solución acuosa.
25. El proceso de la reivindicación 24 en el que el agente de bisulfito se elige de entre el grupo que consiste en una sal de metabisulfito, una sal de bisulfito y una sal de ditionito.
- 35 26. El proceso de la reivindicación 24 en el que el agente de bisulfito es metabisulfito de sodio o bisulfito de sodio.
27. El proceso de la reivindicación 24 en el que el pH de la solución acuosa es de 7 o inferior, de 6 o inferior, de 5 o inferior, o de 4 o inferior.
- 40 28. El proceso de la reivindicación 24 en el que la proporción molar entre el bisulfito y la β -lapachona es de 4 o menor, de 3 o menor, de 2 o menor, o de 1 o menor.
- 45 29. El proceso de la reivindicación 24 en el que la β -lapachona está en forma cristalina.
30. El proceso de la reivindicación 24 que comprende adicionalmente la micronización de la β -lapachona antes de la etapa de mezcla.
- 50 31. El proceso de la reivindicación 24 en el que la β -lapachona está en forma de partículas cristalinas en las que el 90 % de las partículas tiene un diámetro de 200 μm o inferior, de 100 μm o inferior, de 30 μm o inferior, o de 10 μm o inferior.
32. El proceso de la reivindicación 24 que comprende adicionalmente la adición de un portador de partícula a la β -lapachona micronizada antes de la etapa de mezcla.
- 55 33. El proceso de la reivindicación 32 en el que el portador de partícula es lactosa o manitol.
34. El proceso de la reivindicación 24 en el que el proceso comprende adicionalmente la introducción de energía en la solución acuosa.
- 60 35. El proceso de la reivindicación 34 en el que la energía es energía por ultrasonidos.
36. Una composición farmacéutica que comprende β -lapachona en forma de partículas cristalinas en las que el 90 % de las partículas tiene un diámetro de 100 μm o inferior, de 30 μm o inferior, o de 10 μm o inferior, y un agente de bisulfito.
- 65

37. La composición farmacéutica de la reivindicación 36 que comprende adicionalmente un portador de partícula.
38. La composición farmacéutica de la reivindicación 36 en la que el portador de partícula es lactosa o manitol.
- 5 39. La composición farmacéutica de la reivindicación 36 en la que el agente de bisulfito se elige de entre una sal de metabisulfito, una sal de bisulfito y una sal de ditionito.
40. La composición farmacéutica de la reivindicación 36 en la que el agente de bisulfito es metabisulfito de sodio o bisulfito de sodio.
- 10 41. Un kit para el tratamiento de un tumor en un mamífero que comprende un primer recipiente que contiene una composición de β -lapachona, y un segundo recipiente que contiene un agente de bisulfito.
- 15 42. El kit de la reivindicación 41 en el que la composición de β -lapachona comprende la β -lapachona en forma de partículas cristalinas en las que el 90 % de las partículas tiene un diámetro de 30 μm o inferior, o de 10 μm o inferior.
43. El kit de la reivindicación 41 en el que la composición de β -lapachona comprende adicionalmente un portador de partícula.
- 20 44. El kit de la reivindicación 43 en el que del portador de partícula es lactosa o manitol.
45. El kit de la reivindicación 41 en el que el agente de bisulfito se elige de entre una sal de metabisulfito, una sal de bisulfito y una sal de ditionito.
- 25 46. El kit de la reivindicación 41 en el que el agente de bisulfito es metabisulfito de sodio o bisulfito de sodio.
47. El kit de la reivindicación 41 en el que el agente de bisulfito está en una solución que comprende un tampón.
- 30 48. El kit de la reivindicación 41 que comprende adicionalmente un conducto que conecta el primer recipiente y el segundo recipiente.
49. El kit de la reivindicación 41 en el que del conducto comprende una válvula.

1/4

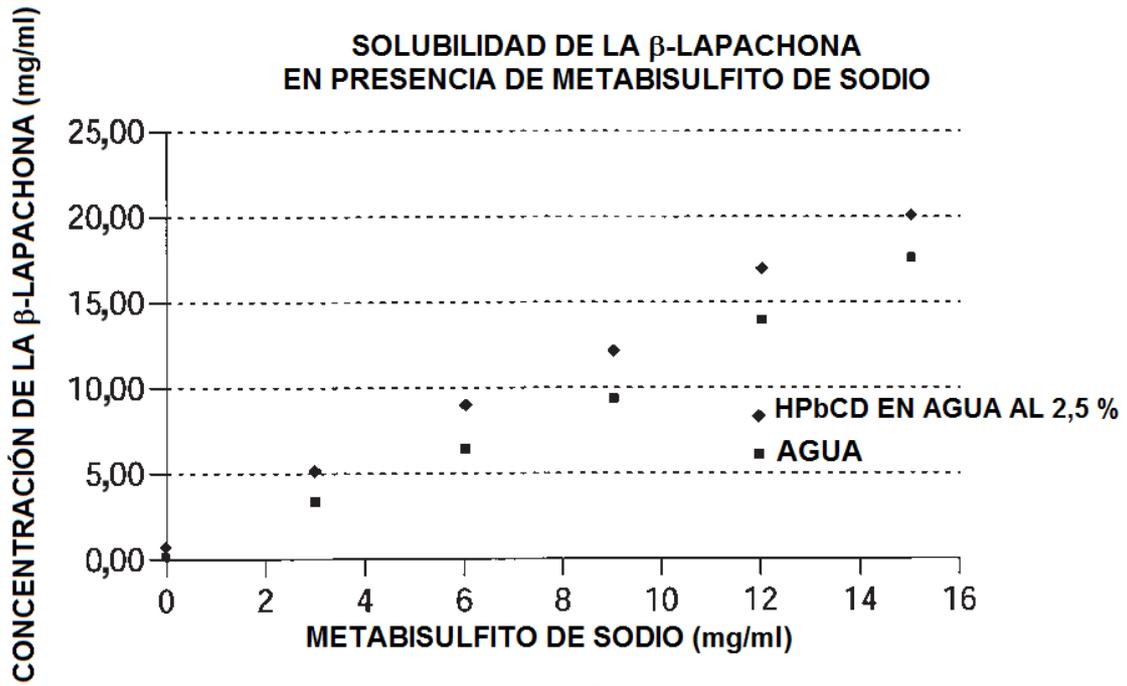


Fig. 1A

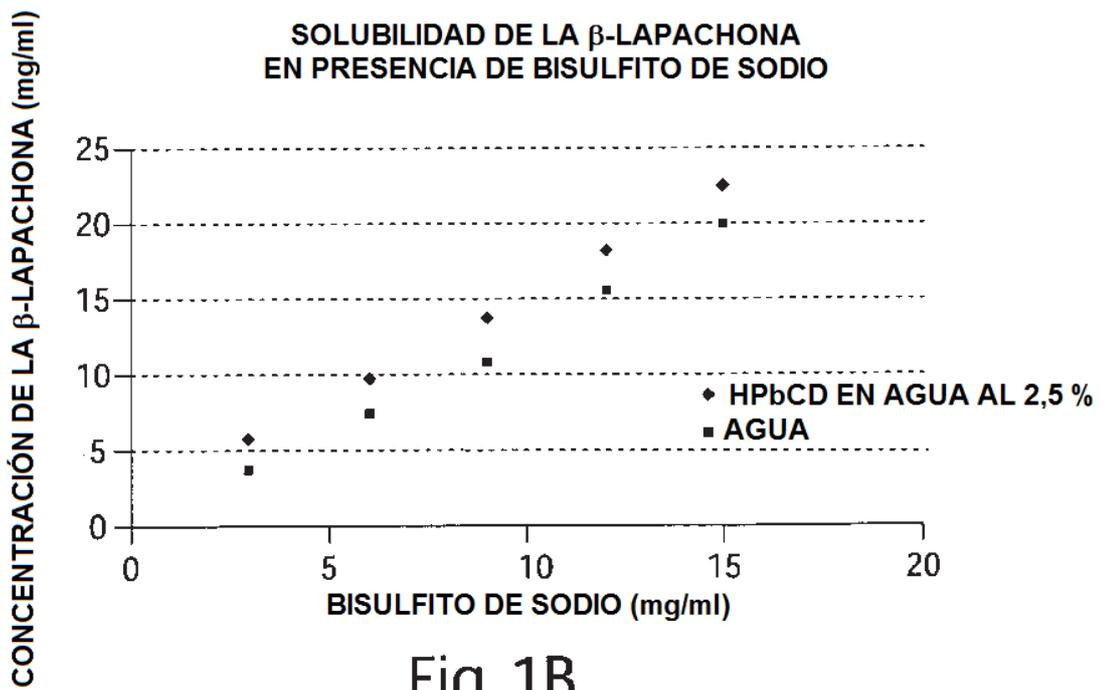
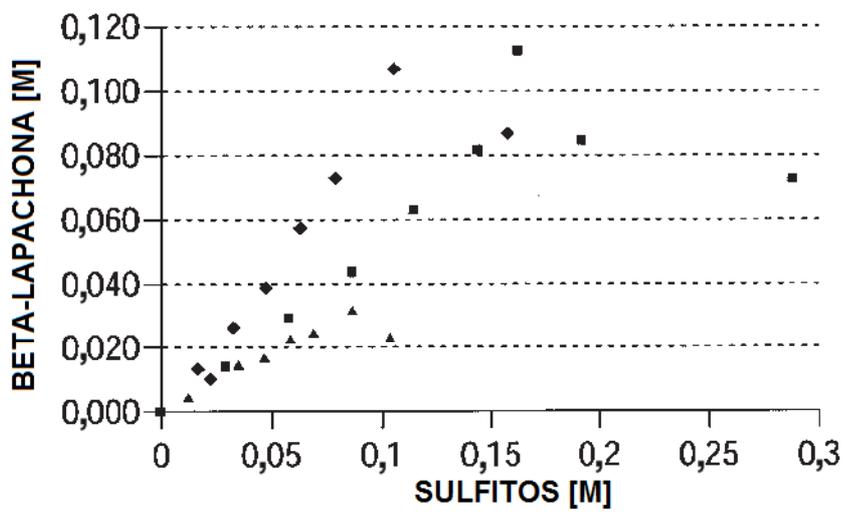


Fig. 1B

CONCENTRACIÓN DE LA β -LAPACHONA EN PRESENCIA DE SULFITOS



- ◆ BETA-LAPACHONA + METABISULFITO DE SODIO
- BETA-LAPACHONA + BISULFITO DE SODIO
- ▲ BETA-LAPACHONA + DITIONITO DE SODIO

Fig. 1C

3/4

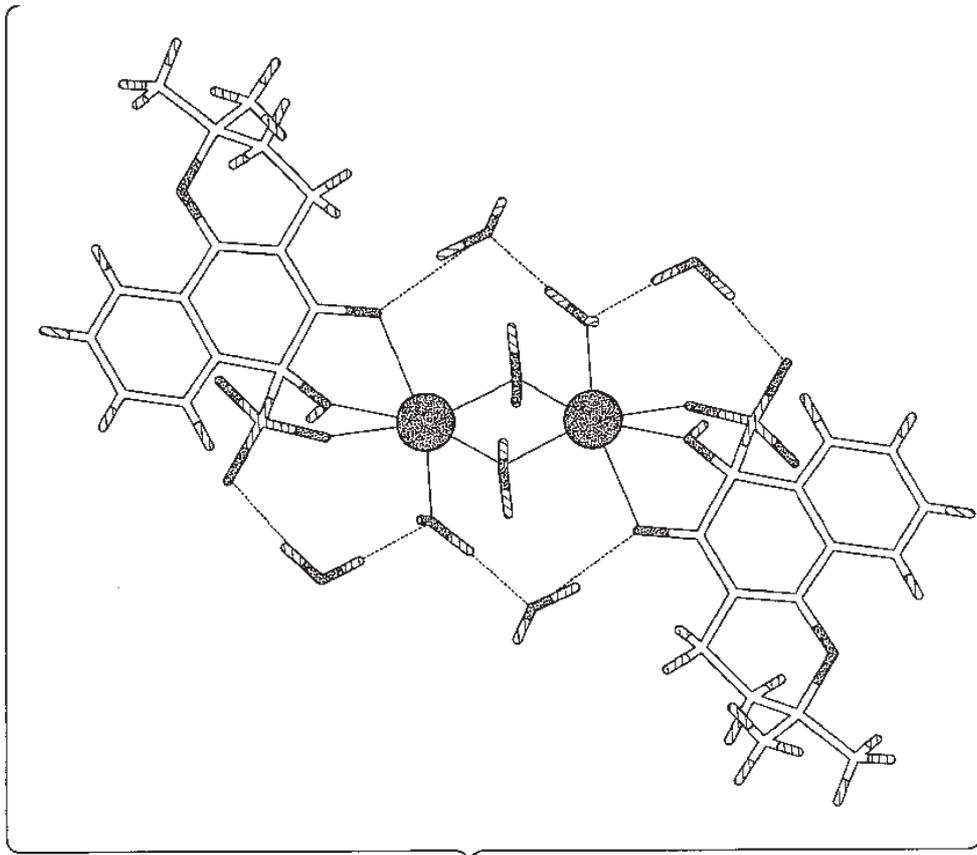


Fig. 2A

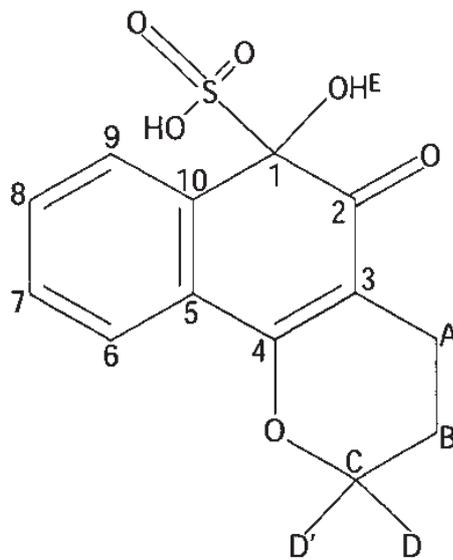


Fig. 2B

4/4

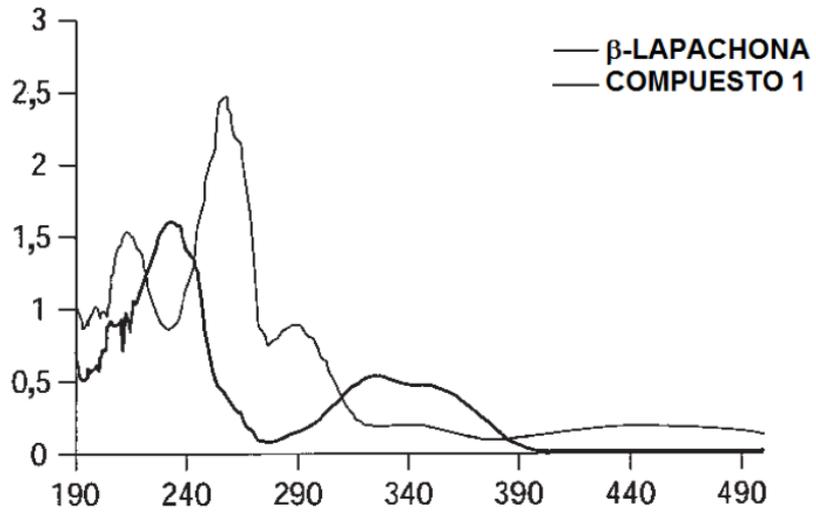


Fig. 3

SOLUBILIDAD DE LA β -LAPACHONA
EN PRESENCIA DE Me β -CD

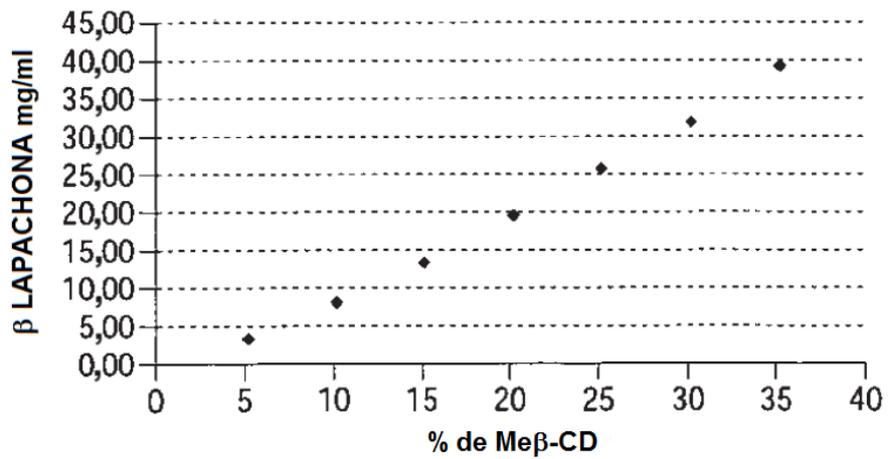


Fig. 4