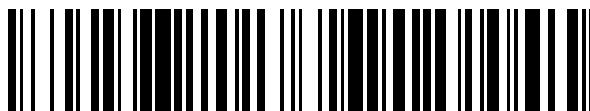


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 575 681**

51 Int. Cl.:

C07D 307/93 (2006.01)
A61K 31/365 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
C07D 493/04 (2006.01)
C07D 493/10 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2011 E 11771556 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016 EP 2562172**

54 Título: **Derivados de Sphaelactona, sus composiciones farmacéuticas, métodos de preparación y usos**

30 Prioridad:

18.10.2010 CN 201010510726
23.04.2010 CN 201010153701

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2016

73 Titular/es:

ACCENDATECH (50.0%)
Room 926, Building C 5 Lanyuan St. Huayuan
Industry Development Area
Tianjin 300384, CN y
NANKAI UNIVERSITY (50.0%)

72 Inventor/es:

CHEN, YUE;
ZHANG, QUAN;
LU, YAXIN;
ZHAI, JIADAI;
DING, YAHUI;
LONG, JING;
FAN, HONGXIA;
ZHANG, HAOLIANG;
WANG, MIAO y
MA, WEIWEI

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 575 681 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

Derivados de Sphaelactona, sus composiciones farmacéuticas, métodos de preparación y usos.

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a tecnología farmacéutica, y más específicamente, se refiere a derivados de micheliolida o sal de los mismos y composición farmacéutica que usa los mismos como el ingrediente eficaz para el tratamiento de cáncer y tratamiento de la hinchazón auxiliar, produciendo métodos de los mismos y los compuestos o composición para uso en un método de tratamiento de cáncer.

Antecedentes de la invención.

10 El tumor amenaza seriamente la salud humana. Hay aproximadamente 200 millones de pacientes de cáncer en China y el número se acentúa por 1,6 millones al año, que es un gran grupo. La investigación anticancerosa es un reto y un campo significativo en la ciencia y tecnología de la vida. En el momento presente, los antineoplásicos clínicos usados comúnmente son fármacos citotóxicos. Las características de estos fármacos son deficiente selectividad, fuertes efectos secundarios, resistencia a los fármacos, etcétera. Son fármacos de doble filo, típicos, y difíciles para erradicar el cáncer, que dan como resultado una alta proporción de reaparición del cáncer. La alta tasa de la reaparición de cáncer ha preocupado a los doctores y más y más estudios confirman que hay pocas células madre tumorales en la población de células tumorales que puedan multiplicar los grupos celulares. Las células madre tumorales están normalmente en un estado de ciclo lento y presentan poca sensibilidad a los fármacos quimioterapéuticos. Son la fuente de reaparición de tumores. El hallazgo de la célula madre tumoral crea un nuevo objetivo para el tratamiento del cáncer y la investigación de fármacos centrada en la célula madre tumoral puede curar el cáncer completamente.

25 En los últimos años, las investigaciones sobre compuestos anticancerosos a partir de productos naturales han llegado a ser el punto clave del desarrollo de antineoplásicos. Durante los pasados 20 años, el 61% de los nuevos fármacos de entidades moleculares pequeñas puede proceder de productos naturales. Los productos naturales son muy comunes en algunas áreas terapéuticas: el 78% de los compuestos antibacterianos y el 74% de compuestos anticancerosos son productos naturales o derivados de productos naturales. La práctica ha demostrado que la única función de los productos naturales en el descubrimiento de antineoplásicos vuelve a acometer gran atención. El tratamiento tradicional del fármaco para quimioterapia del cáncer presenta problemas de resistencia, especialmente la baja sensibilidad para células madre tumorales. La medicina China Tradicional (MCT) es exhaustiva en el campo anticanceroso, altamente eficaz y de baja toxicidad. De acuerdo con esto, hay una alta probabilidad de encontrar fármacos que erradiquen las células madre cancerosas para curar el tumor maligno a partir de la MCT.

35 La partenolida, una lactona sesquiterpénica extraída de *Tanacetum Parthenium*, se usó originalmente para tratar infecciones cutáneas, reumatismo y migraña. Recientes estudios han demostrado que la partenolida puede inhibir el crecimiento de células tumorales, tales como cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer gástrico, leucemia, cáncer renal, cáncer de pulmón, adenocarcinoma de colon y meduloblastoma. Además, la partenolida es eficaz en el tratamiento de cáncer de piel inducido por luz UV en modelo animal. El estudio de este mecanismo encuentra que la partenolida puede inhibir la activación del factor de transcripción NF-κB. La actividad puede proceder principalmente del tiol sobre la subunidad de p65/NF-κB que conduce a reacción de adición de Michael con partenolida. NF-κB es un gen clave para regular la invasión tumoral, metástasis y genes de resistencia a los fármacos; por lo tanto, la inhibición de la activación de NF-κB puede aumentar la sensibilidad de la muerte celular programada en tumores para el inhibidor del tumor. Recientemente, Ph. D. Jordan, C. T. y sus colegas encontraron que la partenolida puede eliminar selectivamente las células madre cancerosas sin daño de las células madre normales, lo que hace posible suprimir la reaparición de AML. Esta única acción del mecanismo de la partenolida ha atraído gran atención.

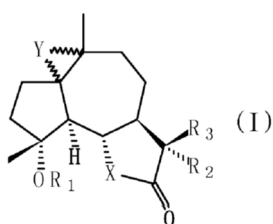
45 La micheliolida pertenece a las lactonas sesquiterpénicas de tipo guayano. Se ha indicado en la bibliografía [J. Nat. Prod. 1.993, 56, 90-98; Bioorg. Med. Chem. Lett. 2.003, 11, 1.503-1.510]. Sobre la base de los resultados, la presente invención indica el uso de derivados de micheliolida y sus sales en el tratamiento del cáncer.

Sumario de la invención

50 Las realizaciones de la presente invención proporcionan derivado de micheliolida, una composición farmacéutica anticancerosa que comprende una cantidad eficaz de derivado de micheliolida de fórmula (I) o sus sales, métodos para prepararlos y derivados de micheliolida de fórmula (I) o sus sales para uso en un método de tratamiento de cáncer.

Para conseguir los objetivos ya mencionados, el esquema técnico proporcionado incluye:

Se proporciona un compuesto o sal del mismo de fórmula (I),



en la que:

R₁ es H, o -C(O)R₄, R₄ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, alquiarilo, arilaquilo, arilalqueno, arilalquino y heterocíclico;

- 5 R₃ es hidrógeno, R₂ es alquilo sustituido que tiene en el intervalo de 1 hasta 8 átomos de carbono, donde el sustituyente es -NR₇R₈, y sus sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácido inorgánico y/u orgánico e incluyendo sus sales de amonio cuaternario formadas con R₉Z. Es sustituyente preferido metileno sustituido por -NR₇R₈;

10 donde R₇ y R₈ son el mismo o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, alquilo que tiene en el intervalo de 1 hasta 8 átomos de carbono o cicloalquilo;

Z es flúor, cloro, bromo, yodo, tosilato, metanosulfonato, bencenosulfonato, trifluorometanosulfonato, R₉ es alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido por hidroxilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, arilaquilo, arilalqueno, arilalquino, cianometilo, alcoxi o ariloxialquilo; ácido inorgánico u orgánico son ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido bórico, ácido selenioso, ácido fosfomolibdico, ácido fosforoso, ácido sulfuroso, ácido cítrico, ácido maleico, ácido D-málico, ácido L-málico, ácido DL-málico, ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido valérico, ácido oleico, ácido láurico, ácido para-toluenosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido ftálico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido tioglicólico, glicina, sarcocina, ácido sulfónico, ácido nicotínico, ácido picolínico, ácido isonicotínico, ácido benzoico y ácido benzoico sustituido;

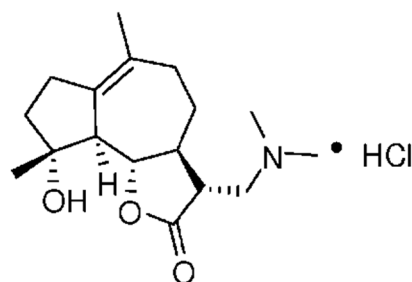
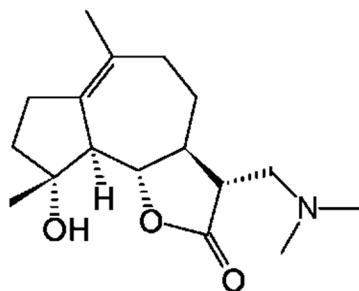
X es O;

Y es enlace sencillo, O, R₁₁N, R₁₂R₁₃C, R₁₁ es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, alquiarilo, arilaquilo, arilalqueno, arilalquino o heterocíclico; R₁₂ y R₁₃ son el mismo o diferentes, son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido por hidroxilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, arilaquilo, arilalqueno, arilalquino, cianometilo, alcoxi o ariloxialquilo.

Preferiblemente, R₂ es metileno sustituido por -NR₇R₈, donde R₇ y R₈ son el mismo o diferentes, se seleccionan de hidrógeno, alquilo que tiene en el intervalo de 1 hasta 8 átomos de carbono o cicloalquilo.

La invención también proporciona un método para producir un compuesto o sal del mismo de fórmula (I), que incluye: considerar micheliolida como material, añadir catalizador en disolvente orgánico, y hacer reaccionar el disolvente orgánico con el catalizador y el material que tiene el correspondiente grupo o estructura para obtener el compuesto fijado como objetivo.

Preferiblemente, un compuesto o sal del mismo de fórmula (I) se representa por la fórmula (II) o la fórmula (V):



35 Específicamente, la invención proporciona un método para producir derivado de micheliolida de fórmula (II), que comprende: hacer reaccionar los materiales para obtener el compuesto fijado como objetivo de fórmula (II), en la que los materiales son micheliolida y dimetilamina.

Específicamente, la invención proporciona un método para producir un compuesto de fórmula (V), que comprende:

disolver material en CH_2Cl_2 , en el que el material es un compuesto de fórmula (II);

ajustar el pH a 4-5 mediante el uso de ácido clorhídrico;

liofilizar la disolución acuosa para obtener el compuesto de fórmula (V).

5 La invención también proporciona una utilización del compuesto o sal del mismo de fórmula (I) para curar un cáncer, en la que, el cáncer incluye leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma nasofaríngeo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hepático, carcinoma esofágico, cáncer gástrico, cáncer de intestino, carcinoma renal, cáncer de la cavidad oral, linfoma de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer cervical, linfoma no de Hodgkin, gliomas, melanoma, carcinoma de vejiga, cáncer de ovario, carcinoma de tiroides, sarcoma.

10 La invención también proporciona, un compuesto o fórmula (I) o una sal del mismo para uso en el tratamiento auxiliar de cáncer,

en la que, el cáncer incluye leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma nasofaríngeo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hepático, carcinoma esofágico, cáncer gástrico, cáncer de intestino, carcinoma renal, cáncer de la cavidad oral, linfoma de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer cervical, linfoma no de Hodgkin, gliomas, melanoma, carcinoma de vejiga, cáncer de ovario, carcinoma de tiroides, sarcoma.

15 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para uso en un fármaco,

en la que, el fármaco se usa para tratamiento médico de cáncer y el cáncer incluye: leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma nasofaríngeo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hepático, carcinoma esofágico, cáncer gástrico, cáncer de intestino, carcinoma renal, cáncer de la cavidad oral, linfoma de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer cervical, linfoma no de Hodgkin, gliomas, melanoma, carcinoma de vejiga, cáncer de ovario, carcinoma de tiroides, sarcoma.

20 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (I) o una sal del mismo para uso en un fármaco,

en la que, el fármaco se usa para tratamiento médico auxiliar del cáncer y el cáncer incluye: leucemia, cáncer de mama, Cáncer de próstata, carcinoma nasofaríngeo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hepático, carcinoma esofágico, cáncer gástrico, cáncer de intestino, carcinoma renal, cáncer de la cavidad oral, linfoma de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer cervical, linfoma no de Hodgkin, gliomas, melanoma, carcinoma de vejiga, cáncer de ovario, carcinoma de tiroides, sarcoma.

25 La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento de cáncer, que comprende una cantidad eficaz de derivados de micheliolida de fórmula (I) o una sal de los mismos de fórmula (I), en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable u otro antineoplásico.

30 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (II) o (V) o una sal del mismo para uso en el tratamiento de cáncer, en la que, el cáncer incluye: leucemia, cáncer de mama, Cáncer de próstata, carcinoma nasofaríngeo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hepático, carcinoma esofágico, cáncer gástrico, cáncer de intestino, carcinoma renal, cáncer de la cavidad oral, linfoma de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer cervical, linfoma no de Hodgkin, gliomas, melanoma, carcinoma de vejiga, cáncer de ovario, carcinoma de tiroides, sarcoma.

35 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (II) o (V) o una sal del mismo para uso en el tratamiento auxiliar de cáncer,

en la que, el cáncer incluye: leucemia, cáncer de mama, Cáncer de próstata, carcinoma nasofaríngeo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hepático, carcinoma esofágico, cáncer gástrico, cáncer de intestino, carcinoma renal, cáncer de la cavidad oral, linfoma de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer cervical, linfoma no de Hodgkin, gliomas, melanoma, carcinoma de vejiga, cáncer de ovario, carcinoma de tiroides, sarcoma.

40 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (II), (V) o una sal del mismo para uso en un fármaco, en el que, el fármaco se usa para tratamiento médico de cáncer y el cáncer incluye: leucemia, cáncer de mama, Cáncer de próstata, carcinoma nasofaríngeo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hepático, carcinoma esofágico, cáncer gástrico, cáncer de intestino, carcinoma renal, cáncer de la cavidad oral, linfoma de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer cervical, linfoma no de Hodgkin, gliomas, melanoma, carcinoma de vejiga, cáncer de ovario, carcinoma de tiroides, sarcoma.

45 La invención también proporciona un compuesto de fórmula (II), (V) o una sal del mismo para uso en un fármaco, en el que, el fármaco se usa para tratamiento médico auxiliar de cáncer y el cáncer incluye: leucemia, cáncer de mama, Cáncer de próstata, carcinoma nasofaríngeo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hepático, carcinoma esofágico, cáncer gástrico, cáncer de intestino, carcinoma renal, cáncer de la cavidad oral, linfoma de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer cervical, linfoma no de Hodgkin, gliomas, melanoma, carcinoma de vejiga, cáncer de ovario, carcinoma de tiroides, sarcoma.

La invención también proporciona una composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento de cáncer, que comprende una cantidad eficaz de derivados de micheliolida o sal de los mismos de fórmula (II), (V), en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable u otro antineoplásico.

5 Los compuestos en las realizaciones de la presente invención se pueden usar directamente o en la forma de composición farmacéutica como fármaco. Las composiciones farmacéuticas contienen 0,1-99%, preferido 0,5-90% de compuestos de la presente invención y otros son portador y/o excipiente farmacéutico farmacéuticamente aceptables que no sean perjudiciales para un animal y ser humano o composición con otro antineoplásico. Las composiciones en las realizaciones de la presente invención se pueden formular como inyección, comprimido y cápsula.

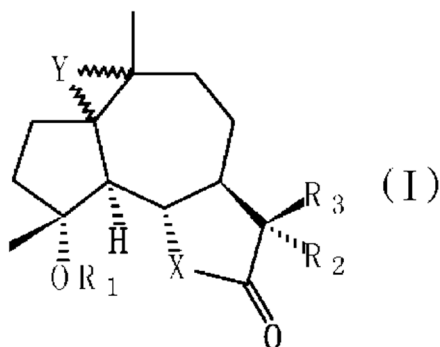
10 El portador y excipiente farmacéutico son una clase o muchas clases de diluyente sólido, semisólido o líquido y fármaco adyuvante. La dosis de la composición farmacéutica de la presente invención se puede basar en peso unidad. Los compuestos de la invención se pueden administrar por inyección y en forma oral. La inyección incluye inyección intravenosa e inyección intramuscular y la forma oral puede ser comprimidos y cápsulas.

15 Los derivados de micheliolida o sal de los mismos en las realizaciones de la presente invención muestran buen efecto en el tratamiento del cáncer y no inhibición obvia para células normales.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se describe además con detalle de ahora en adelante con referencia a los dibujos adjuntos así como las realizaciones de manera que se hagan más evidentes el objetivo, esquema técnico y méritos de los mismos.

20 Un compuesto, que es también derivados de micheliolida, proporcionado en una realización de la presente invención, se representa por la fórmula (I):



en la que:

25 R_1 es H o $-C(O)R_4$, R_4 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, alquiarilo, arilaquilo, arilalquenoilo, arilalquinoilo y heterocíclico;

R_3 es hidrógeno, R_2 es alquilo sustituido que tiene en el intervalo de 1 hasta 8 átomos de carbono, donde el sustituyente es $-NR_7R_8$;

donde R_7 y R_8 se seleccionan de hidrógeno, alquilo que tiene en el intervalo de 1 hasta 8 átomos de carbono, o cicloalquilo;

30 X es O;

Y es cualquiera de enlace sencillo, O, $R_{11}N$ y $R_{12}R_{13}C$, en la que, R_{11} es cualquiera de hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, alquiarilo, arilaquilo, arilalquenoilo, arilalquinoilo o heterocíclico;

35 R_{12} y R_{13} son el mismo o diferentes, son cualquiera de hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido por hidroxilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heterocíclico, arilaquilo, arilalquenoilo, arilalquinoilo, cianometilo, alcoxi o ariloxialquilo, respectivamente.

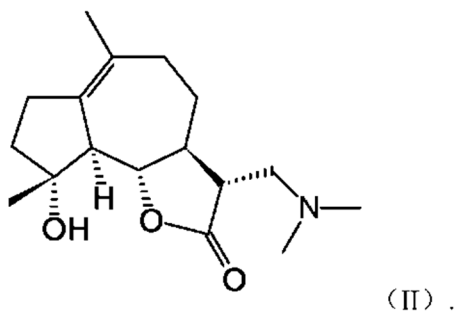
En una realización de la presente invención, el sustituyente del alquilo con C_{1-8} comprende sales de amonio cuaternario formadas por $-NR_7R_8$ con R_9Z ;

40 En la que, Z es cualquiera de flúor, cloro, bromo, yodo, tosilato, metanosulfonato, bencenosulfonato y trifluorometanosulfonato; R_9 es cualquiera de alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido por hidroxilo, alquenoilo, alquinoilo, arilo, heterocíclico, arilaquilo, arilalquenoilo, arilalquinoilo, cianometilo, alcoxi o ariloxialquilo; ácido inorgánico u orgánico son: ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico,

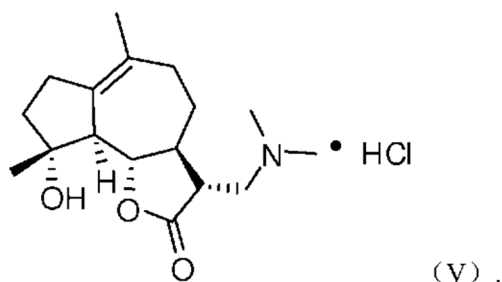
5 ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido bórico, ácido selenioso, ácido fosfomolibdico, ácido fosforoso, ácido sulfuroso, ácido cítrico, ácido maleico, ácido D-málico, ácido L-málico, ácido DL-málico, ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido valérico, ácido oleico, ácido láurico, ácido para-toluenosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido ftálico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido tioglicólico, glicina, sarcocina, ácido sulfónico, ácido nicotínico, ácido picolínico, ácido isonicotínico, ácido benzoico y ácido benzoico sustituido.

En una realización de la presente invención, R_2 es metileno sustituido por $-NR_7R_8$, en la que, R_7 y R_8 son cualquiera de hidrógeno, alquilo con 1 a 8 átomos de carbono, cualquier cicloalquilo, respectivamente.

En una realización de la presente invención, la fórmula (I) se representa por la fórmula (II)



En una realización de la presente invención, la fórmula (I) se representa por la fórmula (V)



15 En una realización de la presente invención, el compuesto descrito anteriormente se puede usar en un fármaco, en el que el fármaco se usa para tratamiento médico del cáncer y el cáncer comprende: leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma nasofaríngeo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hepático, carcinoma esofágico, cáncer gástrico, cáncer de intestino, carcinoma renal, cáncer de la cavidad oral, linfoma de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer cervical, linfoma no de Hodgkin, gliomas, melanoma, carcinoma de vejiga, cáncer de ovario, carcinoma de tiroides, sarcoma.

20 En una realización de la presente invención, el compuesto descrito anteriormente se puede usar en un fármaco, en el que el fármaco se usa para tratamiento médico auxiliar del cáncer y el cáncer comprende: leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma nasofaríngeo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hepático, carcinoma esofágico, cáncer gástrico, cáncer de intestino, carcinoma renal, cáncer de la cavidad oral, linfoma de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer cervical, linfoma no de Hodgkin, gliomas, melanoma, carcinoma de vejiga, cáncer de ovario, carcinoma de tiroides, sarcoma.

25 En una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento de cáncer, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto descrito anteriormente en asociación con un portador farmacéuticamente aceptable u otro antineoplásico.

30 En una realización de la presente invención, se proporciona un método que produce un compuesto o sal del mismo de fórmula (I), incluyendo: considerar la micheliolida como material, añadir catalizador a disolvente orgánico y hacer reaccionar el disolvente orgánico con el catalizador y el material que tiene el correspondiente grupo o estructura para obtener el compuesto fijado como objetivo.

En una realización de la presente invención, se proporciona un método para producir derivado de micheliolida de fórmula (II), que comprende: hacer reaccionar los materiales para obtener el compuesto fijado como objetivo de fórmula (II), en el que los materiales son micheliolida y dimetilamina.

En una realización de la presente invención, se proporciona un método para producir derivado de micheliolida de fórmula (V), que comprende:

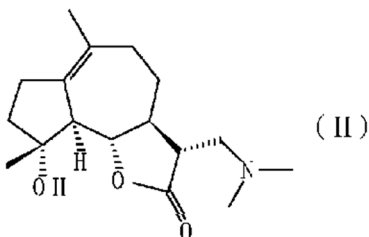
disolver material en CH_2Cl_2 , en el que el material es un compuesto de fórmula (II);

ajustar el pH a 4-5 mediante el uso de ácido clorhídrico;

- 5 liofilizar la disolución acuosa para obtener el compuesto de fórmula (V).

Realización 1

La producción de 11 β H,13-Dihidro, 13-dimetilaminomicheliolida (compuesto II, que se representa por la fórmula (II))



- 10 Se añade micheliolida (106 mg, 0,40 mmoles), trietilamina (2,0 ml), $\text{Me}_2\text{NH HCl}$ (41 mg, 0,5 mmoles) y metanol (30 ml) a un matraz redondo de 100 ml. La mezcla resultante se calienta y se hacer hervir a reflujo durante 3 horas y después se concentra a presión reducida para obtener residuo bruto que se purifica por cromatografía de columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo: trietilamina = 50:50:0,5) para obtener 107,4 mg sólido blanco, en la que, el rendimiento es 86%.

Fórmula: $\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{NO}_3$

- 15 Peso molecular: 293

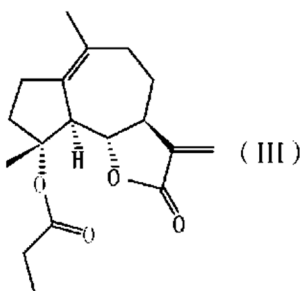
Propiedades: polvo amorfo blanco

Datos espectrales:

- 20 RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 3,76 (t; J = 10,0 Hz; 1H); 2,96 (s; 1H); 2,49-2,67 (m; 3H); 2,28-2,34 (m; 1H); 2,30-2,34 (m; 2H); 2,18 (s; 6H); 2,09 (s a; 2H); 1,96 (d; J = 11,2 Hz; 1H) 1,67-1,73 (m; 2H); 1,60 (s; 3H); 1,22 (s a; 3H), 1,18 (s a; 2H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 300 MHz) δ 177,0; 131,8; 131,3; 84,0; 80,2; 58,3; 58,1; 50,9; 46,0; 44,6; 38,4; 35,3; 30,0; 27,2; 23,7; 22,8.

Realización de referencia

2 La producción de 4-propionilmicheliolida (Compuesto III, que se representa por la fórmula (III))



- 25 Se añade micheliolida (106 mg, 0,40 mmoles), trietilamina (2,0 ml), cloruro de propionilo (0,2 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml) a un matraz redondo de 20 ml. Se agita la mezcla resultante durante 3 horas a temperatura ambiente y se concentra después a presión reducida y se purifica usando cromatografía de columna de gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 90:10) y finalmente se obtienen 84 mg de sólido blanco. En la que, el rendimiento es 72%.

Fórmula: $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{NO}_4$

- 30 Peso molecular: 304

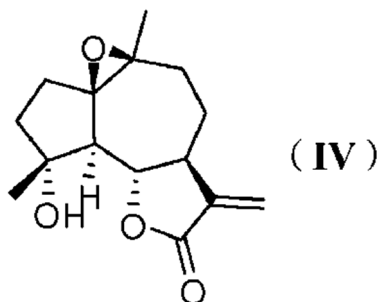
Propiedades: polvo amorfo blanco

Datos espectrales:

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,14 (s; 1H); 5,42 (s; 1H); 3,74 (t; $J = 10,0$ Hz; 1H); 1,80-2,74 (m; 12H); 1,67 (s; 3H); 1,50 (s; 3H); 1,07 (t; $J = 4,0$ Hz; 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 300 MHz) δ 173,8; 170,1; 139,5; 131,5; 130,4; 118,6; 88,4; 83,0; 56,6; 50,1; 36,5; 34,9; 30,4; 28,7; 25,9; 24,1; 18,8; 9,1.

5 Realización de referencia

3 La producción de 1,10-Epoximicheliolida (Compuesto IV, su estructura estaba representada por la fórmula (IV))



10 Se añade micheliolida (106 mg, 0,40 mmoles), m-CPBA (2,0 ml) y CH_2Cl_2 (5 ml) a un matraz redondo de 20 ml. Se agita la mezcla resultante durante 6 horas a temperatura ambiente, y se concentra después a presión reducida, se purifica usando cromatografía de columna sobre gel de sílice (éter de petróleo: acetato de etilo = 80:20) y finalmente se obtienen 96 mg de sólido blanco. En la que, el rendimiento es 91%.

Fórmula: $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{NO}_4$

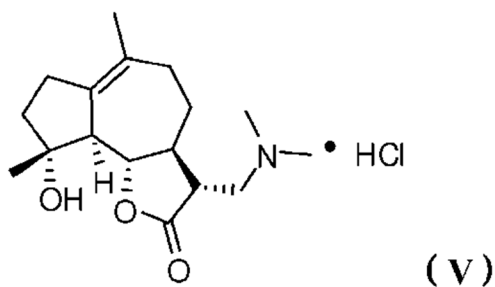
Peso molecular: 264

Propiedades: polvo amorfo blanco

15 Datos espectrales:

RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) δ 6,13 (t; $J = 3,2$ Hz; 1H); 5,44 (d; $J = 2,8$ Hz; 1H); 3,73 (t; $J = 10,4$ Hz; 1H); 1,30-2,46 (m; 11H); 1,29 (s; 3H); 1,28 (s; 3H); RMN de ^{13}C (CDCl_3 ; 300 MHz) δ 168,7; 137,8; 118,6; 79,2; 77,3; 74,2; 66,7; 52,6; 48,4; 37,1; 33,8; 29,0; 24,6; 22,5; 21,3.

20 Realización 4 La producción de hidrocarburo de 11 β H,13-Dihidro, 13-dimetilaminomicheliolida (Compuesto V, su estructura estaba representada por la fórmula (V))



25 Se disuelve compuesto II (293 mg, 1 mmol) en CH_2Cl_2 (2 ml) y se agitó a temperatura ambiente, se añadió ácido clorhídrico hasta pH = 4-5. Se extrajo la mezcla con CH_2Cl_2 (2x10 ml). Se liofiliza la capa acuosa para obtener sólido blanco, en el que el rendimiento es 82%. Los datos de estructura del hidrocloreto de 11S, 11,13-dihidro, 13-dimetilaminomicheliolida son como sigue:

Fórmula: $\text{C}_{17}\text{H}_{28}\text{ClNO}_3$

Peso molecular: 328,5

Propiedades: Polvo amorfo blanco

Datos espectrales:

30

5 $[\alpha]_D^{20} = -42,0$ (c = 10; H₂O); IR (KBr): 3.334; 2.927; 2.856; 1.767; 1.467; 992; 967; 874; 831; 719; 669; 626; 504 cm⁻¹; ¹H NMR (D₂O; 400 MHz) δ 4,14 (t; J = 10,3 Hz; 1H); 3,51 (c; J = 12,6 Hz; 1H); 3,40 (dd; J = 13,3; 2,9 Hz; 1H); 3,18-3,04 (m; 1H); 2,96 (d; J = 10,6 Hz; 6H); 2,67 (d; J = 10,2 Hz; 1H); 2,37 (dd; J = 16,2; 8,1 Hz; 1H); 2,27-2,05 (m; 4H); 1,87 (d; J = 12,9 Hz; 1H); 1,73 (dd; J = 19,5; 11,7 Hz; 2H); 1,66 (s; 3H); 1,46-1,31 (m; 2H); 1,26 (s; 3H); RMN de ¹³C (CDCl₃; 100 MHz) δ 178,4; 132,6; 131,4; 85,1; 80,7; 56,9; 55,6; 49,9; 45,1; 42,3; 41,5; 39,2; 34,4; 29,5; 25,9; 23,2; 21,4.

Realización 5 La farmacología de los derivados de micheliolida.

10 Se suspende una variedad de células cancerosas a 2×10^5 /ml, y después se añade a una placa de cultivo de tejido de fondo redondo de 24 agujeros. Después de que se añaden la micheliolida y sus derivados, en la presente memoria un ensayo con una densidad ocupa 5 agujeros. Se incuba la suspensión resultante (bajo 37°C, CO₂ al 5%) durante 18 horas para permitir que los compuestos tengan efecto. Se mide un valor de la absorbancia (A) usando el método de ensayo MTT y un detector ligado a enzima bajo una longitud de onda de 570 nm y después se concluye la actividad inhibitoria de los compuestos. El resultado de la actividad inhibitoria se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. La actividad inhibitoria de micheliolida y sus derivados frente a diferentes células cancerosas (IC₅₀, μM).

15 (Compuesto III y Compuesto IV son compuestos de referencia).

Estirpes celulares	Compuesto II	Compuesto III	Compuesto IV	Compuesto V
HL-60	2,4	4,5	5,8	11,5
K562	4,2	6,7	9,7	21,4
MCF-7	4,6	3,4	8,9	26,8
CNE-1	11,2	5,9	6,7	22,5
CNE-2	16,5	12,4	5,6	16,9
SW620	5,8	5,6	3,8	13,5
A549	7,2	7,7	5,7	18,1
HepG-2	4,5	15,4	7,4	27,9
Ec9706	9,2	7,6	6,6	15,7
SGC7901	14,6	14,7	13,4	24,9
SW1116	11,5	21,5	11,7	31,2
A498	12,4	5,3	4,3	16,3
ASPC-1	3,9	15,1	26,4	33,6

HT-29	4,8	9,8	9,8	19,2
HeLa	9,4	17,3	9,7	33,4
GL15	12,6	14,3	21,5	25,8
B16F1	3,4	13,2	5,2	18,6
T24	14,2	13,6	7,9	22,5
SKOV3	5,9	9,4	10,4	15,4
SW579	17,3	22,5	12,4	32,6
PC-3	8,7	11,4	17,2	23,5

5 En la Tabla 1, HL-60, K562, MCF-7, CNE-1, CNE-2, SW620, A549, HepG2, Ec9706, SGC7901, SW1116, A498, ASPC-1, HT-29, HeLa, GL15, B16F1, T24, SKOV3, SW579, PC-3, representa estirpes celulares de leucemia aguda, estirpes celulares de leucemia crónica, estirpes celulares de cáncer de mama, estirpe celular de carcinoma nasofaríngeo de alta diferenciación, estirpes celulares de carcinoma nasofaríngeo de diferenciación deficiente, estirpe celular de cáncer colorrectal, estirpes celulares de cáncer de pulmón, estirpes celulares de carcinoma Hepatocelular, estirpe celular de cáncer esofágico, estirpe celular de cáncer gástrico, estirpe celular de cáncer de colon, estirpe celular de carcinoma de células renales, estirpe celular de cáncer pancreático, estirpes celulares de cáncer de colon, estirpes celulares de cáncer cervical uterino, estirpes celulares de Neuroblastoma, estirpe celular de melanoma, estirpe celular de cáncer de vejiga humano, estirpes celulares de cáncer de ovario, células cancerosas de tiroides, estirpes celulares de cáncer de próstata, respectivamente.

10 El resultado ensayado muestra que los compuestos presentan fuerte actividad inhibitoria frente a las células ensayadas, sin embargo, no presentan inhibición obvia contra células normales a 50 µM.

Realización 6 Inyección

15 Los compuestos II, III, IV, V producidos en las realizaciones 1 a 4, se disuelven respectivamente en una cantidad pequeña de DMSO. Después se añade agua de inyección en el disolvente mezclado y se filtra finamente, después de cultivo y esterilización, finalmente se obtiene la inyección.

Realización 7 Comprimido

20 Los compuestos II, III, IV, V producidos en las realizaciones 1 a 4, se mezclan respectivamente con excipiente de acuerdo con la relación en peso de 5:1, y después se comprime en comprimidos para obtener comprimidos.

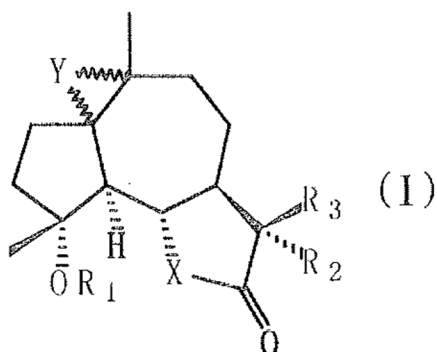
Realización 8. Cápsula.

Los compuestos II, III, IV, V preparados como en los Ejemplos 1-4, se mezclan respectivamente con excipiente de acuerdo con la relación en peso de 5:1 para obtener cápsulas.

25 Los compuestos, utilización y métodos de producción de la presente invención se han descrito con realizaciones específicas. Es obvio para los expertos en la materia cambiar de manera apropiada las materias primas, las condiciones del procedimiento et al., para conseguir los fines correspondientes.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto o sal del mismo de la fórmula (I):



En la que:

5 R_1 es H, o $-C(O)R_4$, R_4 es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, alquiarilo, arilaquilo, arilalqueno, arilalquino y heterocíclico;

R_3 es hidrógeno, R_2 es alquilo sustituido que tiene en el intervalo de 1 hasta 8 átomos de carbono, donde el sustituyente es $-NR_7R_8$, y sus sales farmacéuticamente aceptables formadas con ácido inorgánico y/u orgánico e incluyendo sus sales de amonio cuaternario formadas con R_9Z ;

10 Donde R_7 y R_8 se seleccionan de hidrógeno, alquilo que tiene en el intervalo de 1 hasta 8 átomos de carbono o cicloalquilo;

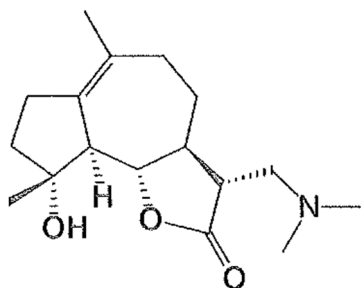
Z es flúor, cloro, bromo, yodo, tosilato, metanosulfonato, bencenosulfonato, trifluorometanosulfonato, R_9 es alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido por hidroxilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, arilaquilo, arilalqueno, arilalquino, cianometilo, alcoxi o ariloxialquilo; ácido inorgánico u orgánico son ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido carbónico, ácido bórico, ácido selenioso, ácido fosfomolibdico, ácido fosforoso, ácido sulfuroso, ácido cítrico, ácido maleico, ácido D-málico, ácido L-málico, ácido DL-málico, ácido L-láctico, ácido D-láctico, ácido DL-láctico, ácido oxálico, ácido metanosulfónico, ácido valérico, ácido oleico, ácido láurico, ácido para-toluenosulfónico, ácido 1-naftalenosulfónico, ácido 2-naftalenosulfónico, ácido ftálico, ácido tartárico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido glicólico, ácido tioglicólico, glicina, sarcocina, ácido sulfónico, ácido nicotínico, ácido picolínico, ácido isonicotínico y ácido benzoico;

X es O;

Y es enlace sencillo, O, $R_{11}N$, $R_{12}R_{13}C$, R_{11} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo, alqueno, alquino, arilo, alquiarilo, arilaquilo, arilalqueno, arilalquino o heterocíclico; R_{12} y R_{13} son el mismo o diferentes, son hidrógeno, flúor, cloro, bromo, yodo, alquilo, cicloalquilo, alquilo sustituido por hidroxilo, alqueno, alquino, arilo, heterocíclico, arilaquilo, arilalqueno, arilalquino, cianometilo, alcoxi o ariloxialquilo.

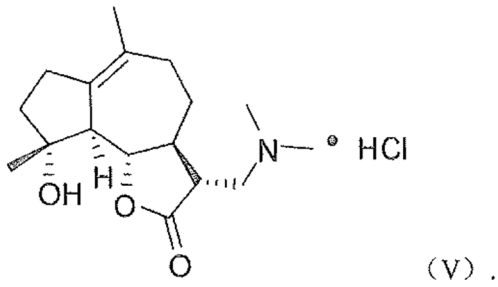
2. Un compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, en el que R_2 es metileno sustituido por $-NR_7R_8$, donde R_7 y R_8 se seleccionan de hidrógeno, alquilo que tiene en el intervalo de 1 hasta 8 átomos de carbono o cicloalquilo.

3. Un compuesto o sal del mismo según la reivindicación 1, fórmula (I) se representa por la fórmula (II),

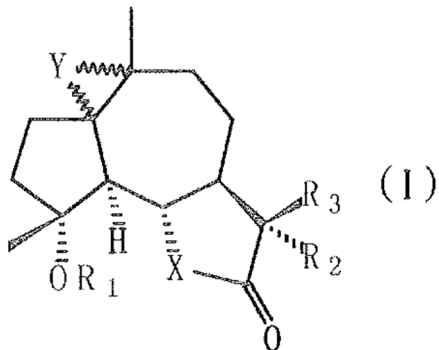


(II), o fórmula (V)

30

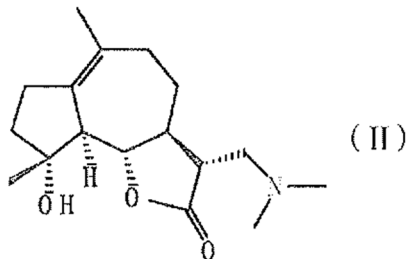


4. Un método para producir un compuesto o sal del mismo de fórmula (I), que incluye:



5 considerar la micheliolida como material, añadir catalizador a disolvente orgánico y hacer reaccionar el disolvente orgánico con el catalizador y el material que tiene el correspondiente grupo o estructura para obtener el compuesto fijado como objetivo.

5. Un método para producir derivado de micheliolida de fórmula (II), que comprende: hacer reaccionar materiales para obtener el compuesto de fórmula (II),



10

en el que los materiales son micheliolida y dimetilamina.

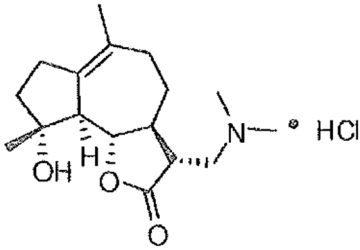
6. Un método para producir un compuesto de fórmula (V), que comprende:

disolver material en CH_2Cl_2 , en el que el material es un compuesto de fórmula (II);

ajustar el pH a 4-5 mediante el uso de ácido clorhídrico;

15

liofilizar la disolución acuosa para obtener el compuesto de fórmula (V)



- 5 7. Un compuesto o sal del mismo de fórmula (I) según cualquier reivindicación 1 a 3, para uso en un método de tratamiento de cáncer, en el que el cáncer comprende: leucemia, cáncer de mama, cáncer de próstata, carcinoma nasofaríngeo, cáncer colorrectal, cáncer de pulmón, cáncer hepático, carcinoma esofágico, cáncer gástrico, cáncer de intestino, carcinoma renal, cáncer de la cavidad oral, linfoma de Hodgkin, cáncer de páncreas, cáncer colorrectal, cáncer cervical, linfoma no de Hodgkin, gliomas, melanoma, carcinoma de vejiga, cáncer de ovario, carcinoma de tiroides, sarcoma.
8. Un compuesto o sal del mismo de fórmula (I) según cualquier reivindicación 1 a 3, para uso como una medicina.
- 10 9. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal del mismo de fórmula (I) según cualquier reivindicación 1 a 3.
10. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal del mismo de fórmula (I) según cualquier reivindicación 1 a 3, para uso como una medicina.
- 15 11. Una composición farmacéutica para uso en un método de tratamiento de cáncer, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto o sal del mismo de fórmula (I) según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en asociación con un portador u otro antineoplásico farmacéuticamente aceptable.