

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 980**

51 Int. Cl.:

C07D 215/32 (2006.01)

A61K 31/47 (2006.01)

C07C 69/007 (2006.01)

C07C 69/716 (2006.01)

C07C 69/738 (2006.01)

C07H 13/08 (2006.01)

C07C 235/78 (2006.01)

C07C 49/493 (2006.01)

C07F 7/18 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.12.2006 E 13159825 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.03.2016 EP 2617714**

54 Título: **Derivados químicos de jasmonato, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos**

30 Prioridad:

07.12.2005 US 742875 P

13.02.2006 US 772567 P

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

12.07.2016

73 Titular/es:

RAMOT AT TEL AVIV UNIVERSITY, LTD. (100.0%)

P.O. Box 39296

61392 Tel Aviv, IL

72 Inventor/es:

KASHMAN, YOEL;

FLESCHER, ELIEZER y

HERZBERG, MAX

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 576 980 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).

Derivados químicos de jasmonato, composiciones farmacéuticas y métodos de uso de los mismos**Descripción****5 CAMPO DE LA INVENCION**

[0001] La presente invención se refiere al campo de compuestos derivados de jasmonato, métodos para su preparación, composiciones farmacéuticas que incluyen dichos compuestos, y métodos de uso de estos compuestos y composiciones, especialmente como agentes quimioterapéuticos para el tratamiento de cánceres, especialmente en mamíferos, y particularmente en los seres humanos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] Jasmonatos son una familia de hormonas del estrés de las plantas, derivadas del ácido linolénico por la vía octadecanoide, que se encuentran en pequeñas cantidades en muchas plantas comestibles. Las hormonas de estrés, como la familia de jasmonato han evolucionado en las plantas, y se liberan en tales momentos de estrés, como la radiación UV extrema, choque osmótico, choque térmico y al ataque de patógenos, para iniciar varias cascadas que terminan en las respuestas apropiadas. Ejemplos de miembros de la familia de jasmonato son el ácido jasmónico, que es crucial para la señalización intracelular en respuesta a una lesión, y jasmonato de metilo, lo que provoca la inducción de un inhibidor de proteinasa que se acumula a concentraciones bajas en respuesta a heridas o ataques patógenos. El uso de jasmonatos para el tratamiento del cáncer de mamífero se ha descrito en la Patente de EE.UU. N° 6.469.061. En la patente de EE.UU. N° 6.469.061, se demostró que jasmonatos eran directamente citotóxicos para varios tipos de células cancerosas humanas derivadas de cánceres de mama, próstata, piel y sangre. Mientras jasmonatos provocaron la muerte en las células humanas leucémicas Molt-4, que no dañan los linfocitos normales.

[0003] En la patente de EE.UU. N° 6.469.061, un compuesto de jasmonato en particular, jasmonato de metilo, se ha demostrado eficaz en la prevención del desarrollo de linfomas en ratones. Ver también Fingrut, O. y E. Flescher. 2002. " Plant stress hormones suppress the proliferation and induce apoptosis in human cancer cells", *Leukemia* 16: 608-616 (2002).

[0004] Los datos recogidos de manera similar posteriores mostraron que jasmonatos no dañan los eritrocitos sanos (véase el documento WO 02/080890).

[0005] La publicación de patente internacional PCT WO 2005/054172 describe nuevos derivados halogenados de jasmonato, composiciones farmacéuticas que comprenden los derivados, y su uso para reducir el crecimiento de células de cáncer y para el tratamiento del cáncer.

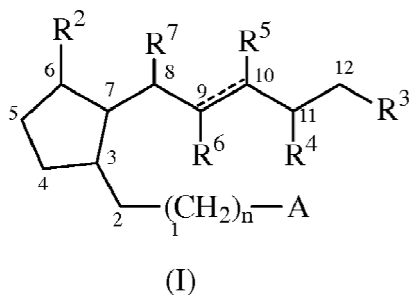
[0006] Los ácidos jasmónico conjugados a través del grupo carboxilo de los aminoácidos se producen en la naturaleza (hormonas vegetales, Davies PJ, ed., Kluwer Academic Publishers, Londres, 2004, pp. 618, 620). Varios conjugados de ácido aminoácido jasmónico se han preparado sintéticamente. Los aminoácidos incluyen glicina, alanina, valina, leucina e isoleucina. (Jikumaru Y. et al. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 68, 1461-1466, 2004).

[0007] La actividad farmacológica de los compuestos de jasmonato convierte en candidatos atractivos como agentes terapéuticos para el tratamiento del cáncer. Sólo muy pocos derivados de jasmonato se han reportado en la técnica (véase, por ejemplo, Ishii et al, *Leucemia*, 1-7 (2004); Seto et al *Biochem. Biosc. y Biotech* 63 (2), (1999); Hossain et al. *Biochem. Biosci. & Biotech* 68(9), 1842, (2004)). Existe una necesidad no satisfecha de desarrollar compuestos derivados de jasmonato que son fármacos potentes quimioterapéuticos, con un alto grado de especificidad por las células malignas.

SUMARIO DE LA INVENCION

[0008] La presente invención se refiere a nuevos compuestos derivados de jasmonato representado por la estructura general de fórmula I, por ejemplo, un compuesto de fórmula 9. Varios de estos compuestos son significativamente más potentes que los compuestos descritos en U.S. 6.469.061 y WO 2005/054172. Los nuevos derivados ejercen citotoxicidad selectiva en las células cancerosas, mientras que pinchan las células normales. Como tal, los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de células de cáncer de proliferación y el tratamiento de una variedad de cánceres.

[0009] En una realización, los derivados de jasmonato están representados por la estructura de fórmula I.



en el que en la Fórmula I:

A es COR¹;

R¹ es un heteroariloxi;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, OR⁸, oxo y NR^{9a}R^{9b},

R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, haloalquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, no sustituido o arilo sustituido, no sustituido o heteroarilo sustituido, OR⁸ y NR^{9a}R^{9b},

o R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₈ o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido por halo;

o uno de R⁵ y R⁶ representa un átomo de oxígeno que está unido a C₆, formando de esta manera un anillo heterocíclico que contiene oxígeno 6 o 5 miembros, respectivamente;

donde el enlace entre C₉ y C₁₀ puede ser un enlace sencillo o doble;

R⁸, R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, no sustituido o heteroarilo sustituido, glucosilo, o R^{9a} y R^{9b} pueden junto con el nitrógeno al que están unidos forman un heterociclo no sustituido o sustituido o un anillo heteroaromático que contiene opcionalmente uno o más heteroátomo adicional seleccionado de O, N y S; y

n se selecciona entre 0, 1 y 2;

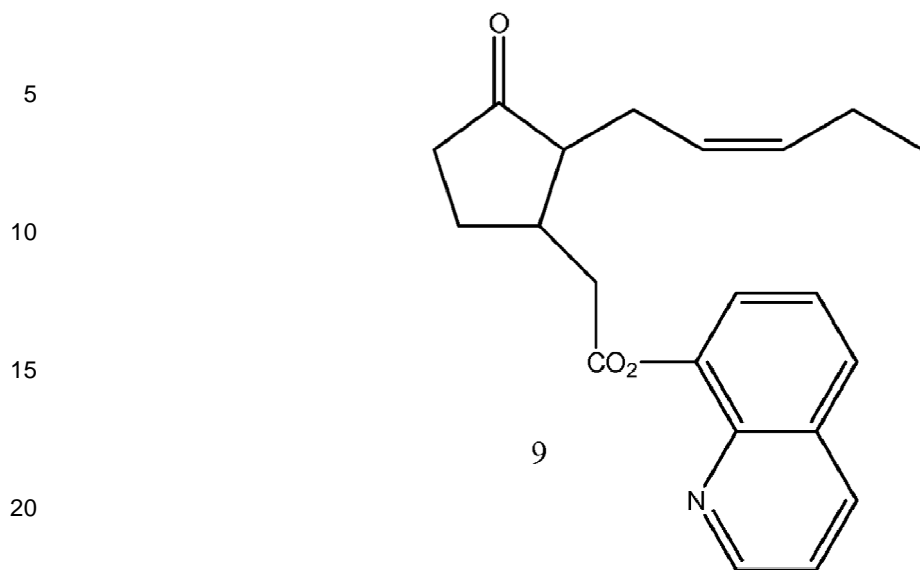
incluyendo sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de los mismos.

[0010] En una realización, R¹ heteroariloxi, preferiblemente quinoliniloxi. El heteroariloxi puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos alquilo.

[0011] En una realización actualmente preferida, R² en la fórmula (I) es oxo (=O). En una realización actualmente preferida, R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos (es decir, C₉ y C₁₀) forman un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido por uno o más átomos de halógeno. En una realización específica, R⁵ y R⁶ representan juntos un grupo C(Hal)₂ en el que Hal es halógeno, y junto con C₉ y C₁₀ definen un grupo ciclopropilo sustituido con halo.

[0012] En otra realización, cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es hidrógeno. En otra realización, el enlace entre C₉ y C₁₀ es un doble enlace, y cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es hidrógeno. En aún otra realización, el enlace entre C₉ y C₁₀ es un enlace sencillo, y cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es hidrógeno. En aún otra realización, R⁶ representa un átomo de oxígeno que está unido a C₆, formando de esta manera un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene oxígeno.

[0013] Un ejemplo de los compuestos de fórmula I es un compuesto de fórmula 9:



25 **[0014]** La presente invención también contempla composiciones farmacéuticas que incluyen un vehículo farmacéuticamente aceptable y, como ingrediente activo, uno o más de los compuestos de la invención, representada por cualquiera de la fórmula general I, por ejemplo, el compuesto 9, como se describe arriba.

30 **[0015]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención se pueden proporcionar en cualquier forma conocida en la técnica, por ejemplo en una forma adecuada para la administración oral (por ejemplo, una solución, una suspensión, un jarabe, una emulsión, una dispersión, una suspensión, un comprimido, una píldora, una cápsula, un gránulo, gránulos y un polvo), para la administración parenteral (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraarterial, transdérmica, subcutánea o intraperitoneal), para administración tópica (por ejemplo, un ungüento, un gel, una crema), para administración por inhalación o para administración a través de supositorio. Preferiblemente, en la composición farmacéutica de la presente invención, el ingrediente activo se disuelve en cualquier vehículo lipídico aceptable.

40 **[0016]** Los derivados de jasmonato se pueden administrar junto con al menos otro agente quimioterapéutico. El derivado de jasmonato y el otro agente quimioterapéutico, al menos, se pueden administrar simultáneamente (en la misma o en formas de dosificación separadas), o se pueden administrar secuencialmente, en cualquier orden.

45 **[0017]** La presente invención proporciona adicionalmente un método para inhibir la proliferación de células cancerosas in vitro, que comprende la puesta en contacto de las células cancerosas con un compuesto de cualquiera de la fórmula general I, por ejemplo, fórmula 9as descrita en este documento. En algunas realizaciones, el compuesto se administra en una composición farmacéutica.

50 **[0018]** Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, por ejemplo, fórmula 9 de acuerdo con la presente invención para su uso en el tratamiento del cáncer o una condición premaligna en un sujeto.

55 **[0019]** Los compuestos de la presente invención son activos contra una amplia gama de tipos de cáncer o condiciones premalignas.

60 **[0020]** En una realización, el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en: trastornos linfoproliferativos, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de hueso, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer del tiroides, cáncer de la cabeza y cuello, cáncer del sistema nervioso central, cáncer del periférico sistema nervioso, cáncer de piel, cáncer de riñón, así como metástasis de todo lo anterior.

65 **[0021]** En otra realización, el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en: carcinoma hepatocelular, hepatoma, hepatoblastoma, rabdomyosarcoma, carcinoma de esófago, carcinoma de tiroides, ganglioblastoma, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, tumor de Ewing, leiomiosarcoma, rabdoteliosarcoma, carcinoma ductal invasivo, adenocarcinoma papilar, melanoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma (bien diferenciado, moderadamente diferenciado, mal diferenciado o indiferenciado), carcinoma de células renales, hipernefroma, adenocarcinoma hipernefroide, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, tumor testicular, carcinoma de pulmón que incluye carcinoma de pulmón de células pequeñas, no pequeñas y de células grandes, carcinoma de vejiga, glioma, astrocitoma, meduloblastoma,

craniofaringioma, ependimoma, pinealoma, retinoblastoma, neuroblastoma, carcinoma de colon, carcinoma rectal, malignidades hematopoyéticas, incluyendo todos los tipos de leucemia y linfoma, incluyendo leucemia mielógena aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de mastocitos, mieloma múltiple, linfoma mieloide, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin.

[0022] En otra realización, el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, linfoma, mieloma, leucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de ovario, cáncer de hueso, cáncer de hígado o cáncer de tiroides.

[0023] En otra realización, el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en: leucemia, incluyendo leucemia linfoblástica, carcinoma de pulmón, melanoma, cáncer de riñón, cáncer de estómago y cáncer de colon.

[0024] En otra realización, el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en: carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma esofágico, carcinoma rectal, cáncer de cuello uterino, así como metástasis de todo lo anterior.

[0025] Los derivados de jasmonato de la presente invención son significativamente más potentes que los compuestos descritos en U.S. 6.469.061 y WO 2005/054172. Muestran un efecto citotóxico inesperado con un alto grado de especificidad por las células malignas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0026]

FIGURA 1: Muestra la actividad citotóxica de concentraciones crecientes (0,01 a 0,5 mM) de los compuestos 9 (Figura 1A) y 11 (Figura 1B) en las células de leucemia linfoblástica (Molt-4) y linfocitos de sangre periférica (PBL). La citotoxicidad (%) se representa frente a la concentración del compuesto.

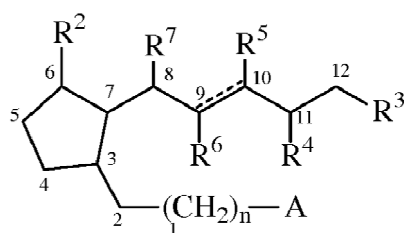
FIGURA 2: Muestra la capacidad del compuesto 9 para inducir una disminución de los niveles de ATP de células CT-26 de carcinoma de colon. Se representa una caída en el nivel de ATP en las células después de 3 horas de incubación en diferentes medios de comunicación; se representan concentración de glucosa alta (28 mM) o baja (2 mM), ya sea con una concentración baja (0,2 mM) o alta (0,5 mM) del compuesto 9.

FIGURA 3: Muestra la capacidad del compuesto 9 para disminuir la metástasis experimental de células de melanoma B16 a los pulmones en vivo. El peso de los pulmones de los ratones se representa por un grupo de control de ratones no tratados, un segundo grupo de ratones tratados con el compuesto 9 y un tercer grupo de ratones que fueron tratados con paclitaxel.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA PRESENTE INVENCION

[0027] La presente invención se refiere a nuevos compuestos derivados de jasmonato representado por la estructura general de fórmula I. Un ejemplo de un compuesto de fórmula general I es un compuesto de fórmula 9. Algunos de estos compuestos son significativamente más potentes que los compuestos descritos en la técnica, y ejercer citotoxicidad selectiva en las células cancerosas, por ejemplo, linfocitos, células de carcinoma y las células de cáncer de mama, mientras que tiene un efecto muy bajo en las células normales. Como tal, los compuestos de la presente invención son útiles en la inhibición de la proliferación de células de cáncer y el tratamiento de una variedad de cánceres y condiciones premalignas.

[0028] También se describen derivados de jasmonato representados por las estructuras 1-11 y sus usos para inhibir la proliferación de células cancerosas, y el tratamiento del cáncer y condiciones premalignas. En una realización, los compuestos de la presente invención son derivados de jasmonato representados por la estructura general de fórmula I:



(I)

en el que en la Fórmula I:

A es COR¹;

R¹ es un heteroariloxi;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, OR⁸ y NR^{9a}R^{9b};

R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, no sustituido o alquilo sustituido C₁-C₁₂, haloalquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, OR⁸ y NR^{9a}R^{9b},

o R⁵ y R⁶ juntos con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₈ o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido por halo;

o uno de R⁵ y R⁶ representa un átomo de oxígeno que está unido a C₆, formando de esta manera un anillo heterocíclico de 6 o 5 miembros que contiene oxígeno, respectivamente;

donde el enlace entre C₉ y C₁₀ puede ser un enlace sencillo o doble;

R⁸, R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo sustituido o no sustituido, glucosilo, o R^{9a} y R^{9b} pueden junto con el nitrógeno al que están unidos formar un heterociclo no sustituido o sustituido o un anillo heteroaromático que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionado de O, N y S; y

n se selecciona entre 0, 1 y 2;

[0029] En una realización, R¹ heteroariloxi, es decir, un resto heteroarilo como se describe en este documento, unido a un oxígeno. Un grupo heteroariloxi actualmente preferido es un grupo quinoliniloxi. El heteroariloxi puede estar no sustituido o sustituido con uno o más grupos alquilo.

[0030] En una realización actualmente preferida, R² en la fórmula (I) es oxo (=O En una realización actualmente preferida, R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos (es decir, C₉ y C₁₀) forman un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido por uno o más átomos de halógeno. En una realización específica, R⁵ y R⁶ representan juntos un grupo C(Hal)₂ en donde Hal es halógeno, y junto con C₉ y C₁₀ definen un grupo ciclopropilo sustituido con halo.

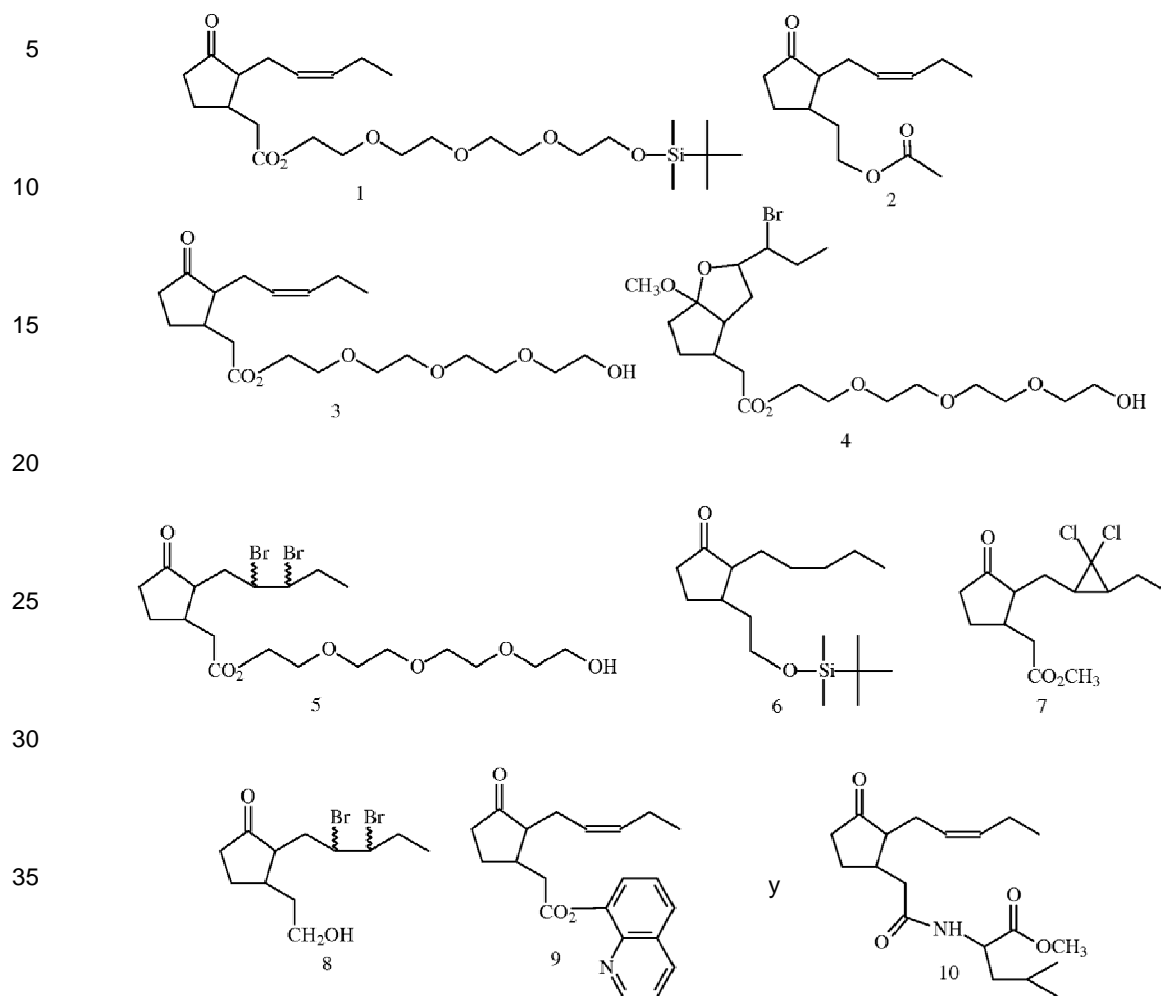
[0031] También se describen compuestos en los que R⁵ y R⁶ juntos con los carbonos a los que están unidos (es decir, C₉ y C₁₀) forman un cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido. Los sustituyentes preferidos para el cicloalquilo C₃-C₈ es alquilo C₁-C₁₂ o halógeno. Por ejemplo, para fines de ilustración y no de limitación, R⁵ y R⁶ pueden juntos definen un grupo (CRR')_a donde cada uno de R y R' es independientemente un hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ o halógeno y "a" es un número entero de 1 a 6, formando de este modo un anillo cíclico 3-8 junto con C₉ y C₁₀. En una realización específica, R⁵ y R⁶ representan juntos un grupo C(Hal)₂ en el que Hal es halógeno, y junto con C₉ y C₁₀ definen un grupo ciclopropilo sustituido con halo. Además, como es evidente para una persona experta en la técnica, cualesquiera otros sustituyentes, junto con los carbonos a los que están unidos, pueden formar de manera similar unas estructuras cíclicas de 3 a 8 miembros. Por ejemplo, cualquiera de los grupos R³ y R⁴; R³ y R⁵; R³ y R⁶; R³ y R⁷; R⁴ y R⁵; R⁴ y R⁶; R⁴ y R⁷; R⁵ y R⁷ pueden, junto con los carbonos a los que están unidos, formar una estructura cíclica de una manera similar como se describió anteriormente.

[0032] En una realización actualmente preferida, la unión entre C₉ y C₁₀ es un doble enlace. En otra realización actualmente preferida, la unión entre C₉ y C₁₀ es un enlace sencillo. En otra realización, cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ representa hidrógeno. En aún otra realización, el enlace entre C₉ y C₁₀ es un enlace sencillo, y cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es hidrógeno. En aún otra realización, el enlace entre C₉ y C₁₀ es un doble enlace, y cada uno de R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ es hidrógeno.

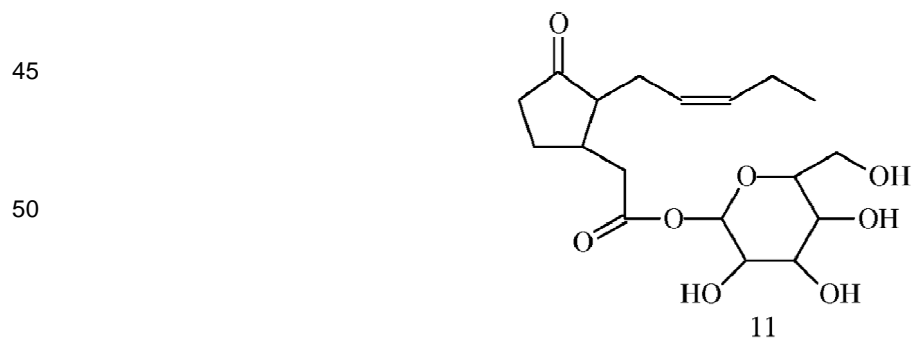
[0033] En otra realización, R⁶ representa un átomo de oxígeno que está unido a C₆, formando de este modo un oxígeno que contiene un anillo heterocíclico de 5 miembros. También se describen compuestos en los que R⁵ representa un átomo de oxígeno que está unido a C₆, formando de este modo un anillo heterocíclico de 6 miembros que contiene oxígeno.

[0034] Un ejemplo específico de los compuestos de fórmula I incluye un compuesto de fórmula 9. También se describen derivados de jasmonato son derivados específicos representados por las estructuras 1 a 8 y 10 a 11, que

no forman parte de la presente invención. Las estructuras de estos compuestos se muestran a continuación:



[0035] También se describe un derivado de jasmonato representado por la estructura de la fórmula 11.



incluyendo sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de los mismos. Como se ha demostrado en el presente documento, dicho compuesto inesperadamente, se ha encontrado que es un agente citotóxico muy potente y selectivo, que exhibe citotoxicidad selectiva hacia células de cáncer, mientras que tiene poco efecto sobre las células normales. Como tal, el compuesto 11 posee propiedades sorprendentemente superior en comparación con los derivados de jasmonato de glucosilo descritos en U.S. 6.469.061.

Definiciones químicas

[0036] El término "alquilo C₁ a C₁₂" se usa aquí solo o como parte de otro grupo denota lineales y ramificados, se prefieren los grupos alquilo que contienen de 1 a 4 átomos de carbono (alquilos C₁ a C₄). Los ejemplos de grupos de

alquilo saturados incluyen, pero no se limitan a metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, terc-butilo, amilo, terc-amilo, hexilo, heptilo, octilo, nonilo, decilo, undecilo, dodecilo y similares.

[0037] El grupo alquilo C₁ a C₁₂ puede estar no sustituido o sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados del grupo que consiste en halógeno, hidroxilo, alcoxi, ariloxi, alquilariloxi, heteroariloxi, oxo, cicloalquilo, fenilo, heteroarilo, heterocicilo, naftilo, amino, alquilamino, arilamino, heteroarilamino, dialquilamino, diarilamino, alquilarilamino, heteroarilamino alquilo, ariloheteroarilamino, acilo, aciloxi, nitro, carboxi, carbamoilo, carboxamida, ciano, sulfonilo, nilamino sulfo, sulfonilo, sulfonilamino, tiol, alquiltio ariltio C₁ a C₁₀, o grupos alquilsulfonilo C₁ a C₁₀. Cualquier sustituyente puede estar no sustituido o sustituido adicionalmente con uno cualquiera de estos sustituyentes mencionados anteriormente.

[0038] El término "cicloalquilo C₃ a C₈" se usa aquí solo o como parte de otro grupo, denota cualquier grupo monocíclico o policíclico. Los ejemplos no limitantes de grupos cicloalquilo son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. El grupo cicloalquilo puede estar no sustituido o sustituido con uno o más de los sustituyentes definidos anteriormente para alquilo.

[0039] El término "arilo" se usa aquí solo o como parte de otro grupo, denota un sistema de anillo aromático que contiene de 6-14 átomos de carbono en el anillo. El anillo de arilo puede ser un anillo monocíclico, bicíclico, tricíclico y similares. Los ejemplos no limitantes de grupos arilo son fenilo, naftilo, incluyendo 1-naftilo y 2-naftilo, y similares. El grupo arilo puede estar sustituido o no sustituido a través de átomos de carbono disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente para alquilo.

[0040] El término "heteroarilo" se usa aquí solo o como parte de otro grupo, denota un sistema heteroaromático que contiene al menos un átomo del anillo heteroátomo seleccionado entre nitrógeno, azufre y oxígeno. El heteroarilo contiene 5 o más átomos de anillo. El grupo heteroarilo puede ser monocíclico, bicíclico, tricíclico y similares. También se incluye en esta expresión los anillos benzoheterocíclicos. Si el nitrógeno es un átomo de anillo, la presente invención contempla también los N-óxidos del nitrógeno que contiene heteroarilos. Los ejemplos no limitantes de heteroarilos incluyen tienilo, benzotienilo, 1-naftotienilo, tiantrenilo, furilo, benzofurilo, pirrolilo, imidazolilo, pirazolilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, pilidazinilo, indolilo, isoindolilo, indazolilo, purinilo, quinolilo (por ejemplo, 1-quinolinilo, 2-quinolinilo, 3-quinolinilo, 4-quinolinilo, 5-quinolinilo, 6-quinolinilo, 7-quinolinilo y 8-quinolinilo), isoquinolinilo (por ejemplo, 1-isoquinolinilo, 2-isoquinolinilo, 3-isoquinolinilo, 4-isoquinolinilo, 5-isoquinolinilo, 6-isoquinolinilo, 7-isoquinolinilo y 8-isoquinolinilo); naftiridinilo (por ejemplo, 1-naftiridinilo, 2-naftiridinilo), quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, carbolinilo, tiazolilo, oxazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo y similares. El grupo heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido a través de átomos disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente para alquilo. El grupo heteroarilo puede estar sustituido o no sustituido a través de átomos disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente para alquilo.

[0041] El término "anillo heterocíclico" o "heterocicilo" se usa aquí solo o como parte de otro grupo, denota anillos de cinco a ocho miembros que tienen 1 a 4 heteroátomos, tales como oxígeno, azufre y/o nitrógeno, en particular nitrógeno, bien solos o en combinación con azufre o de oxígeno de átomos de anillo. Estos cinco miembros de los anillos de ocho miembros pueden ser saturados, totalmente insaturado o parcialmente insaturado, siendo preferidos los anillos completamente saturados. Anillos heterocíclicos preferidos incluyen piperidinilo, piperidinilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, piperazinilo, indolinilo, dihidrofurano, tetrahidrofurano, dihidrotiofenilo, drotiofenilo tetrahidrocannabinol, dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, y similares. El grupo heterocicilo puede estar no sustituido o sustituido a través de átomos disponibles con uno o más grupos definidos anteriormente para alquilo.

[0042] El término "halógeno" o "halo" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a cloro, bromo, flúor y yodo.

[0043] El término "amino" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a un grupo NH₂. Los términos "amino alquilo, dialquilamino, arilamino, amino diarilo, heteroarilamino, diheteroarilamino" y variantes de los mismos tal como se utiliza aquí se refieren a amino sustituido con uno o dos sustituyentes, que pueden ser el mismo o diferentes, tal como alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, cicloheteroalquilo, cicloheteroalquilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, tioalquilo y similares. Estos sustituyentes pueden estar además sustituidos con uno cualquiera o más de los sustituyentes definidos anteriormente para alquilo. Además, los sustituyentes amino (por ejemplo, NR^{9a}R^{9b}) pueden junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos formar un anillo heterocíclico que puede ser uno cualquiera de los anillos heterocíclicos definidos anteriormente.

[0044] El término "hidroxilo" se refiere a un grupo OH. Los términos "alcoxi", "ariloxi", "arilalquilo" o "heteroariloxi", como se usa aquí solo o como parte de otro grupo incluye cualquiera de los anteriores grupos alquilo, arilo o heteroarilo unido a un átomo de oxígeno. Los ejemplos no limitantes de un grupo alcoxi es metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, t-butoxi y grupos similares. Un ejemplo de un grupo ariloxi es feniloxi (fenoxi). El alcoxi, ariloxi, arilalquilo o grupos heteroariloxi pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más de los sustituyentes definidos anteriormente para alquilo.

[0045] El término "carboxi" tal como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo COO, y abarca además sales de carboxilato del mismo de la fórmula COOM en la que M es un ion metálico. El término "ión metálico" se refiere a iones de metales alcalinos tales como sodio, potasio o iones de litio de metal y alcalinotérreos tales como magnesio y calcio, así como zinc y aluminio.

[0046] El término "acilo" abarca grupos tales como formilo, acetilo, propionilo, butirilo, pentanoilo, pivaloilo, hexanoilo, heptanoilo, octanoilo, nonanoilo, decanoilo, undecanoilo, dodecanoilo, benzoilo y similares. Los grupos de acilo preferidos son acetilo y benzoilo.

[0047] El término "tio", como se usa aquí solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo SH. Los términos "alquiltio", "ariltio" o "arilalquiltio" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a cualquiera de los grupos de alquilo, arilalquilo o arilo unidos a un átomo de azufre.

[0048] El término "sulfonilo", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a $-S(O)_2$. El término "sulfonilamino" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a $-S(O)_2-NH$. El término "sulfinilo" se refiere a $-S(O)$. El término "sulfinoamino" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a $-S(O)-NH$. El término "oxo" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo, se refiere a $-O-$. El término "ciano", como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo CN. El término "nitro" como se usa en el presente documento solo o como parte de otro grupo se refiere a un grupo NO_2 .

[0049] Se contemplan todos los estereoisómeros de los compuestos de la presente invención, bien en mezcla o en forma pura o sustancialmente pura. Los compuestos de la presente invención pueden tener centros asimétricos en cualquiera de los átomos. En consecuencia, los compuestos pueden existir en formas enantioméricas o diastereoméricas o en mezclas de los mismos. La presente invención contempla el uso de cualesquiera racematos (es decir, las mezclas que contienen cantidades iguales de cada uno de los enantiómeros), mezclas enantioméricamente enriquecidas (es decir, mezclas enriquecidas para un enantiómero), enantiómeros o diastereómeros puros, o cualquiera de sus mezclas. Los centros quirales pueden ser designados como R o S o R, S o d,D, 1,L o d,l, D,L. Los compuestos que comprenden los residuos de aminoácidos incluyen los residuos de D-aminoácidos, L-aminoácidos, o derivados de racémicas de aminoácidos. Los compuestos que comprenden residuos de azúcares como los residuos de D-azúcares, L-azúcares, o derivados racémicos de azúcares. Además, varios de los compuestos de la invención contienen uno o más dobles enlaces. La presente invención tiene la intención de abarcar todos los isómeros estructurales y geométricas que incluyen isómeros cis, trans, E y Z.

[0050] Uno o más de los compuestos de la invención, puede estar presente como una sal. El término "sal" incluye tanto sales de adición de bases y ácidos, incluyendo, pero no limitándose a sales de carboxilato o sales con nitrógenos de amina, e incluyen sales formadas con los aniones y cationes orgánicos e inorgánicos se mencionan a continuación. Además, el término incluye sales que se forman por reacciones ácido-base estándar con grupos básicos (tales como grupos amino) y ácidos orgánicos o inorgánicos. Tales ácidos incluyen ácido clorhídrico, fluorhídrico, trifluoroacético, sulfúrico, fosfórico, acético, succínico, cítrico, láctico, maleico, fumárico, palmítico, cólico, pamoico, múcico, D-glutámico, D-canfórico, glutámico, ftálico, tartárico, láurico, esteárico, salicílico, metanosulfónico, bencenosulfónico, sórbico, pícrico, benzoico, cinámico y ácidos similares.

[0051] El término "catión orgánico o inorgánico" se refiere a contra-iones para el anión carboxilato de una sal de carboxilato. Los contraiones se seleccionan de entre los metales alcalinos y alcalinotérreos, (tal como litio, sodio, potasio, bario, aluminio y calcio); amonio y aminas mono-, di- y tri-alquilo tales como trimetilamina, ciclohexilamina; y los cationes orgánicos, tales como dibencilamonio, bencilamonio, 2-hidroxietilamonio, bis(2-hidroxietil) amonio, feniletilbenziloamonio, dibenciletildiamonio, y cationes similares. Véase, por ejemplo, "Pharmaceuticals Salts", Berge et al., J. Pharm. Sci., 66: 1-19 (1977). Otros cationes abarcados por el término anterior incluyen la forma protonada de procaína, quinina y N-metilglucosamina, y las formas protonadas de aminoácidos básicos tales como glicina, ornitina, histidina, fenilglicina, lisina y arginina. Además, también se contempla cualquier forma zwitteriónica de los compuestos instantáneos formados por un ácido carboxílico y un grupo amino.

[0052] La presente invención también incluye solvatos de los compuestos de la presente invención y sales de los mismos. "Solvato" significa una asociación física de un compuesto de la invención con una o más moléculas de disolvente. Esta asociación física implica grados variables de unión iónica y covalente, incluyendo enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato será capaz de aislamiento. "Solvato" abarca tanto la fase de solución como solvatos aislables. Los ejemplos no limitantes de solvatos adecuados incluyen etanolatos, metanolatos y similares. "Hidrato" es un solvato en el que la molécula de disolvente es agua.

[0053] La presente invención también incluye los polimorfos de los compuestos de la presente invención y sales de los mismos. El término "polimorfo" se refiere a un estado cristalino particular de una sustancia, que se pueden caracterizar por las propiedades físicas particulares tales como difracción de rayos X, espectros de IR, punto de fusión, y similares.

Uso terapéutico

5 **[0054]** Como se describe en el presente documento, los compuestos de la presente invención son agentes citotóxicos potentes que son capaces de inhibir la proliferación de células cancerosas en una amplia variedad de células cancerosas. Se describen métodos de gran alcance para la quimioprevención y tratamiento del cáncer que no se han descrito previamente.

10 **[0055]** Por lo tanto, en un aspecto la presente invención proporciona adicionalmente un método para inhibir la proliferación de células cancerosas in vitro, que comprende poner en contacto las células cancerosas con un compuesto de la presente invención, como se describe en el presente documento. El compuesto es uno o más de los compuestos representados por la fórmula I, por ejemplo, la fórmula 9 como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto se administra en una composición farmacéutica.

15 **[0056]** Además se describen métodos para el tratamiento de cáncer en un sujeto, administrando al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto de la invención, tal como se describe en el presente documento. Preferiblemente, el compuesto es uno o más de los compuestos representados por la fórmula I, por ejemplo, la fórmula 9, como se describe en el presente documento. En algunas realizaciones, el compuesto se administra en una composición farmacéutica. En una realización, el sujeto es un mamífero, preferiblemente un ser humano. La presente invención también contempla el uso de los compuestos de la presente invención para mamíferos no humanos, por ejemplo, en medicina veterinaria.

20 **[0057]** Además, la presente invención se refiere al uso de un compuesto de fórmula I, por ejemplo, la fórmula 9 según la presente invención en la preparación de un medicamento útil para el tratamiento de cáncer o una condición premaligna.

25 **[0058]** Además, la presente invención se refiere a un compuesto de fórmula I, por ejemplo, la fórmula 9 según la presente invención para uso en el tratamiento del cáncer o una condición premaligna en un sujeto.

30 **[0059]** Los compuestos de la presente invención son activos contra una amplia gama de tipos de cáncer o condiciones premalignas. Es de entenderse que siempre que los términos "tratar o inhibir una enfermedad proliferativa de células malignas o trastorno", "tratar o inhibir un cáncer no sólida", "tratar o inhibir un tumor" se usan en el presente documento en la descripción y en las reivindicaciones, que están destinados a abarcar la formación de tumores, los tumores primarios, la progresión tumoral o la metástasis tumoral.

35 **[0060]** El término "inhibición de la proliferación" en relación a las células cancerosas, en el contexto de la presente invención se refiere a una disminución de al menos uno de los siguientes: número de células (debido a la muerte celular que puede ser necrótico, apoptosis o cualquier otro tipo de muerte celular o combinaciones de los mismos) en comparación con el control; disminución de las tasas de crecimiento de las células, es decir, el número total de células puede aumentar, pero a un nivel inferior o a una tasa menor que el aumento en el control; disminución de la invasividad de las células (tal como se determina por ejemplo por el ensayo de agar blando) en comparación con el control, aunque su número total no ha cambiado; la progresión de un tipo de células menos diferenciadas a un tipo de célula más diferenciada; una desaceleración en la transformación neoplásica; o alternativamente la desaceleración de la progresión de las células cancerosas de una etapa a la siguiente.

40 **[0061]** El término "tratamiento del cáncer" en el contexto de la presente invención incluye al menos una de las siguientes: una disminución en la tasa de crecimiento del cáncer (es decir, el cáncer sigue creciendo, pero a un ritmo más lento); cese del crecimiento del crecimiento canceroso, es decir, la estasis del crecimiento del tumor, y, en casos preferidos, el tumor disminuye o se reduce de tamaño. El término también incluye la reducción en el número de metástasis, la reducción en el número de nuevas metástasis formadas, ralentización de la progresión del cáncer de una etapa a la otra, y una disminución en la angiogénesis inducida por el cáncer. En los casos más preferidos, el tumor se elimina totalmente. Además se incluye en este término la prolongación del período de supervivencia del sujeto sometido a tratamiento, alargando el tiempo progresión de enfermedades, regresión del tumor, y similares. Este término también abarca la prevención de situaciones profilácticas o para aquellas personas que son susceptibles a contraer un tumor. La administración de los compuestos de la presente invención reducirá la probabilidad de que el individuo contraiga la enfermedad. En situaciones preferidas, el individuo al que se administra el compuesto no se contrae la enfermedad.

45 **[0062]** Tal como se utiliza aquí, el término "administrar" se refiere a poner en contacto con un compuesto de la presente invención. La administración puede llevarse a cabo a las células o cultivos de tejidos, o para los organismos vivos, por ejemplo humanos. En una realización, la presente invención abarca la administración de los compuestos de la presente invención a un sujeto humano.

50 **[0063]** Un tratamiento "terapéutico" es un tratamiento administrado a un sujeto que muestra signos de patología con el propósito de disminuir o eliminar esos signos. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un compuesto de la invención es aquella cantidad de compuesto que es suficiente para proporcionar un efecto beneficioso para el sujeto al que se administra el compuesto.

- [0064]** El término "cáncer" en el contexto de la presente invención incluye todos los tipos de neoplasia ya sea en forma de tumores sólidos o no sólidos, e incluye ambas condiciones malignas y premalignas, así como sus metástasis.
- 5 **[0065]** Los cánceres se pueden clasificar de dos maneras: por el tipo de tejido en el que se origina el cáncer (tipo histológico) y según el lugar primario, o la ubicación en el cuerpo donde se desarrolló por primera vez el cáncer. El estándar internacional para la clasificación y nomenclatura de histologías es la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, Tercera Edición.
- 10 **[0066]** Desde el punto de vista histológico, hay cientos de diferentes tipos de cáncer, que se agrupan en cinco categorías principales: el carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia y linfoma. Además, también hay algunos tipos de cáncer de tipos mixtos.
- 15 **[0067]** El carcinoma se refiere a un tumor maligno de origen epitelial o cáncer del revestimiento interno o externo del cuerpo. Carcinomas, tumores malignos del tejido epitelial, dan cuenta de 80 a 90 por ciento de todos los casos de cáncer. El tejido epitelial se encuentra en todo el cuerpo. Está presente en la piel, así como el recubrimiento y revestimiento de los órganos y pasajes internos, tales como el tracto gastrointestinal.
- 20 **[0068]** Los carcinomas se dividen en dos subtipos principales: adenocarcinoma, que se desarrolla en un órgano o glándula, y el carcinoma de células escamosas, que se origina en el epitelio escamoso. La mayoría de los carcinomas afectan a los órganos o glándulas capaces de secreción, tales como los pechos, que producen la leche, o los pulmones, que secretan moco, o colon o de próstata o la vejiga.
- 25 **[0069]** Los adenocarcinomas generalmente ocurren en las membranas mucosas y son vistos por primera vez como una mucosa blanca de placa-como engrosada. A menudo se propagan fácilmente a través del tejido blando en el que se producen. Los carcinomas de células escamosas se producen en muchas áreas del cuerpo.
- 30 **[0070]** El sarcoma se refiere al cáncer que se origina en los tejidos conectivos y de apoyo, tales como los huesos, tendones, cartílago, músculo y grasa. Generalmente ocurre en adultos jóvenes, el sarcoma más común a menudo se desarrollan como una masa dolorosa en el hueso. Tumores del sarcoma generalmente se parecen al tejido en el que crecen.
- 35 **[0071]** Ejemplos de sarcomas son: osteosarcoma o sarcoma osteogénico (hueso); El condrosarcoma (cartílago); Leiomiomasarcoma (músculo liso); Rhabdomiosarcoma (músculo esquelético); El sarcoma mesotelial o mesotelioma (revestimiento membranoso de las cavidades del cuerpo); Fibrosarcoma (tejido fibroso); Angiosarcoma o hemangiendotelioma (vasos sanguíneos); Liposarcoma (tejido adiposo); Glioma o astrocitoma (tejido conectivo neurogénico encontrado en el cerebro); Mixosarcoma (tejido conectivo embrionario primitivo); tumor mesodérmico mesenquimatoso o mixto (tipos mixtos del tejido conectivo);
- 40 **[0072]** El mieloma es un cáncer que se origina en las células plasmáticas de la médula ósea. Las células plasmáticas producen algunas de las proteínas que se encuentran en la sangre.
- 45 **[0073]** Leucemias ("tumores no sólidos" o "cánceres de la sangre") son el cáncer de la médula ósea (el sitio de producción de células sanguíneas). La enfermedad se asocia a menudo con la sobreproducción de glóbulos blancos inmaduros. La leucemia también afecta a las células rojas de la sangre y puede causar una mala coagulación de la sangre y la fatiga debida a la anemia. Ejemplos de leucemia incluyen: mielógena o leucemia granulocítica (neoplasia maligna de las series de células sanguíneas blancas mieloides y granulocíticas); Leucemia linfática, linfocítica o linfoblástica (neoplasia maligna de la serie de células sanguíneas linfoides y linfocíticas); La policitemia vera o eritremia - (neoplasia maligna de diversos productos de células sanguíneas, pero con predominio de células rojas)
- 50 **[0074]** Los linfomas se desarrollan en las glándulas o ganglios del sistema linfático, una red de vasos, linfáticos y órganos (en concreto, el bazo, las amígdalas, y el timo) que purifican fluidos corporales y producen glóbulos blancos que combaten las infecciones, o linfocitos. A diferencia de las leucemias, que a veces se llaman "tumores no sólidos, linfomas" son "cánceres sólidos." Los linfomas también puede ocurrir en determinados órganos como el estómago, el pecho o el cerebro. Estos linfomas se denominan linfomas extraganglionares. Los linfomas se subclasificarán en dos categorías: linfoma de Hodgkin y el linfoma no Hodgkin. La presencia de células de Reed-Sternberg en el linfoma de Hodgkin se distingue diagnósticamente el linfoma de Hodgkin del linfoma no Hodgkin.
- 55 **[0075]** Cánceres de tipo mixto contienen varios tipos de células. Los componentes de tipo pueden estar dentro de una categoría o de diferentes categorías. Algunos ejemplos son: el carcinoma adenoescamoso; tumor mesodérmico mixto; carcinosarcoma; teratocarcinoma.
- 60 **[0076]** Como se usa en este documento, el término "cáncer" incluye las categorías anteriores de carcinoma, sarcoma, mieloma, leucemia, linfoma y tumores de tipo mixto. En particular, el término cáncer incluye: trastornos linfoproliferativos, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer de cuello uterino, cáncer de endometrio, cáncer de huesos, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer
- 65

del tiroides, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del sistema nervioso central, cáncer del sistema nervioso periférico, cáncer de piel, cáncer de riñón, así como metástasis de todo lo anterior. Más en particular, tal como se utiliza aquí, el término puede referirse a: carcinoma hepatocelular, hematoma, hepatoblastoma, rhabdomioma, carcinoma de esófago, carcinoma de tiroides, ganglioblastoma, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, tumor de Ewing, leiomioma, rhabdomioma, carcinoma ductal invasivo, adenocarcinoma papilar, melanoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma (bien diferenciado, moderadamente diferenciado, mal diferenciado o indiferenciado), carcinoma de células renales, hipernefoma, adenocarcinoma hipernefroide, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, tumor testicular, carcinoma de pulmón incluidos carcinoma de pulmón de células pequeñas, no pequeñas y de células grandes, carcinoma de vejiga, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, retinoblastoma, neuroblastoma, carcinoma de colon, carcinoma rectal, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo todos los tipos de leucemia y linfoma, incluyendo: la leucemia mielógena aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de mastocitos, mieloma múltiple, linfoma mieloide, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin.

[0077] En una realización, el cáncer se selecciona del grupo que consiste de: trastornos linfoproliferativos, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de hueso, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer de páncreas, cáncer de tiroides, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del sistema nervioso central, cáncer del sistema nervioso periférico, cáncer de piel, cáncer de riñón, así como metástasis de todo lo anterior.

[0078] En otra realización, el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en: carcinoma hepatocelular, hepatoma, hepatoblastoma, rhabdomioma, carcinoma de esófago, carcinoma de tiroides, Ganglioblastoma, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, tumor de Ewing, leiomioma, rhabdomioma, carcinoma ductal invasivo, adenocarcinoma papilar, melanoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma (bien diferenciado, moderadamente diferenciado, mal diferenciado o indiferenciado), carcinoma de células renales, hipernefoma, adenocarcinoma hipernefroide, carcinoma del conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, tumor testicular, carcinoma de pulmón incluidos carcinoma de pulmón de células pequeñas, no pequeñas y de células grandes, carcinoma de vejiga, glioma, astrocitoma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, retinoblastoma, neuroblastoma, carcinoma de colon, carcinoma rectal, malignidades hematopoyéticas, incluyendo todos los tipos de leucemia y linfoma, incluyendo leucemia mielógena aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia mielógena crónica, leucemia linfocítica crónica, leucemia de mastocitos, mieloma múltiple, linfoma mieloide, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin.

[0079] En otra realización, el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en: cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, linfoma, mieloma, leucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de ovario, cáncer de hueso, cáncer de hígado o cáncer de tiroides.

[0080] En otra realización, el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en: leucemia, incluyendo leucemia linfoblástica, carcinoma de pulmón, melanoma, cáncer de riñón, cáncer de estómago y cáncer de colon.

[0081] En otra realización, el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en: carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, cáncer de piel, cáncer de cabeza y cuello, carcinoma esofágico, carcinoma rectal, cáncer de cuello uterino, así como metástasis de todo lo anterior.

[0082] El cáncer puede también seleccionarse de entre el grupo que consiste en cáncer de próstata, cáncer de mama, cáncer de piel, cáncer de colon, cáncer de pulmón, cáncer de páncreas, linfoma, mieloma, leucemia, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de riñón, cáncer de estómago, cáncer de ovario, cáncer de hueso, cáncer de hígado o cáncer de tiroides. Incluso más preferiblemente, el cáncer se selecciona de leucemia, incluyendo leucemia linfoblástica, carcinoma de pulmón, melanoma, cáncer de riñón, cáncer de estómago y cáncer de colon.

[0083] En cuanto al uso de la preparación de un medicamento, el medicamento puede comprender adicionalmente al menos un agente quimioterapéutico activo distinto de los compuestos de la invención. En ciertas realizaciones, los compuestos de la invención se pueden administrar junto con al menos un fármaco quimioterapéutico tradicional que es eficaz en el tratamiento del cáncer particular. La administración puede ser concurrente (ya sea en combinación en una forma de dosificación o en formas de dosificación separadas) o secuencial. Si se proporciona de forma secuencial, el derivado de jasmonato se puede administrar antes o después del tratamiento con el agente quimioterapéutico adicional. La combinación de un compuesto de la invención y el fármaco tradicional puede permitir la administración de una dosis más baja de la droga tradicional, y por lo tanto los efectos secundarios experimentados por el sujeto pueden ser significativamente más bajos, mientras que un efecto quimioterapéutico suficiente se consigue.

Composiciones farmacéuticas

5 **[0084]** Aunque los derivados de jasmonato heterocíclicos de la presente invención se pueden administrar solos, se contempla que estos compuestos se pueden administrar en una composición farmacéutica que contiene el derivado de jasmonato junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 **[0085]** Preferiblemente, en la composición farmacéutica el ingrediente activo se disuelve en cualquier vehículo lipídico aceptable (por ejemplo, ácidos grasos, aceites para formar, por ejemplo, una micela o un liposoma). Además, de acuerdo con una forma de realización preferida de la presente invención, la composición comprende adicionalmente al menos otro agente quimioterapéutico

15 **[0086]** Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse para la administración por una variedad de rutas incluyendo oral, rectal, transdérmica, parenteral (subcutánea, intraperitoneal, intravenosa, intraarterial, transdérmica e intramuscular), tópica, intranasal, o por medio de un supositorio. Tales composiciones se preparan de una manera bien conocida en la técnica farmacéutica y comprenden como ingrediente activo al menos un compuesto de la presente invención como se describe anteriormente, y un excipiente farmacéuticamente aceptable o un portador. El término "farmacéuticamente aceptable" significa aprobado por una agencia reguladora del gobierno federal o estatal o indicado en la Farmacopea de EE.UU. u otra farmacopea generalmente reconocida para uso en animales y, más particularmente, en los seres humanos.

20 **[0087]** Durante la preparación de las composiciones farmacéuticas según la presente invención, el ingrediente activo normalmente se mezcla con un vehículo o excipiente, que puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido. Las composiciones pueden estar en forma de comprimidos, píldoras, cápsulas, pastillas, gránulos, polvos, pastillas, sobres, sellos, elixires, suspensiones, dispersiones, emulsiones, soluciones, jarabes, aerosoles (como un sólido o en un medio líquido), ungüentos que contienen, por ejemplo, hasta 10% en peso del compuesto activo, cápsulas de gelatina blanda y dura, supositorios, soluciones inyectables estériles, y polvos envasados estériles.

25 **[0088]** Los portadores pueden ser cualquiera de los convencionalmente utilizados y sólo están limitados por consideraciones químico-físicas, tales como solubilidad y falta de reactividad con el compuesto de la invención, y por la vía de administración. La elección del vehículo estará determinada por el método particular usado para administrar la composición farmacéutica. Algunos ejemplos de vehículos adecuados incluyen lactosa, glucosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábiga, fosfato de calcio, alginatos, tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua y metilcelulosa. Las formulaciones pueden incluir adicionalmente agentes tales como talco, estearato de magnesio y aceite mineral; agentes tensioactivos, humectantes, emulsionantes y agentes de suspensión; agentes tales como metilhidroxibenzoatos y propilhidroxibenzoatos; agentes edulcorantes; agentes saborizantes, colorantes, agentes de tamponamiento (por ejemplo, acetatos, citratos o fosfatos), agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes antibacterianos, antioxidantes (por ejemplo, ácido ascórbico o bisulfito de sodio), agentes quelantes (por ejemplo, ácido etilendiaminotetraacético), y agentes para el ajuste de la tonicidad tales como cloruro de sodio. Otros vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, tales como agua y aceites, incluyendo los de petróleo, animal, vegetal o sintético, tales como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo y similares, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos. El agua es un portador preferido cuando la composición farmacéutica se administra por vía intravenosa. Las soluciones salinas y soluciones de dextrosa y glicerol acuosas también pueden emplearse como vehículos líquidos, particularmente para soluciones inyectables.

30 **[0089]** Para preparar composiciones sólidas tales como comprimidos, el ingrediente activo principal se mezcla con un excipiente farmacéutico para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención. Cuando se hace referencia a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición puede subdividirse fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras y cápsulas. Esta preformulación sólida se subdivide después en formas de dosificación unitarias del tipo descrito anteriormente que contienen de, por ejemplo, 0,1 a aproximadamente 500 mg del ingrediente activo de la presente invención.

35 **[0090]** Cualquier método puede ser utilizado para preparar las composiciones farmacéuticas. Formas de dosificación sólidas se pueden preparar por granulación húmeda, granulación seca, compresión directa y similares.

40 **[0091]** Las formas de dosificación sólidas de la presente invención pueden recubrirse o componerse de otra manera para proporcionar una forma de dosificación que proporcione la ventaja de acción prolongada. Por ejemplo, el comprimido o píldora puede comprender una dosificación interna y un componente de dosificación externo, estando este último en forma de una envoltura sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica, que sirve para resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que se retrase su liberación. Una variedad de materiales se pueden utilizar para tales capas entéricas o recubrimientos, incluyendo dichos materiales una serie de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con materiales tales como goma laca, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

45 **[0092]** Las formas líquidas en las que las composiciones de la presente invención se pueden incorporar, para la

administración por vía oral o por inyección, incluyen soluciones acuosas, jarabes adecuadamente aromatizados, suspensiones acuosas u oleosas, y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, sésamo aceite, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares.

5
[0093] Las composiciones para inhalación o aislamiento incluyen soluciones y suspensiones en disolventes acuosos u orgánicos farmacéuticamente aceptables, o mezclas de los mismos, y polvos. Las composiciones líquidas o sólidas pueden contener excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados como se describió anteriormente. Preferiblemente, las composiciones se administran por vía respiratoria oral o nasal para un efecto local o sistémico. 10
Las composiciones en disolventes preferentemente farmacéuticamente aceptables se pueden nebulizar mediante el uso de gases inertes. Las soluciones nebulizadas pueden ser inhaladas directamente del dispositivo de nebulización o el dispositivo de nebulización puede estar unido a una tienda máscaras faciales, o máquina de respiración de presión positiva intermitente. Las composiciones en solución, suspensión, o en polvo se pueden administrar, preferiblemente por vía oral o nasal, desde dispositivos que suministran la formulación de una manera apropiada.

15
[0094] Otra formulación empleada en los procedimientos de la presente invención emplea dispositivos de administración transdérmica ("parches"). Tales parches transdérmicos pueden usarse para proporcionar infusión continua o discontinua de los compuestos de la presente invención en cantidades controladas. La construcción y uso de parches transdérmicos para el suministro de agentes farmacéuticos es bien conocida en la técnica.

20
[0095] En otra realización más, la composición se prepara para administración tópica, por ejemplo, como un ungüento, un gel de una gota o una crema. Para la administración tópica a las superficies corporales usando, por ejemplo, cremas, geles, gotas, ungüentos y similares, los compuestos de la presente invención se pueden preparar y aplicar en un diluyente fisiológicamente aceptable con o sin un portador farmacéutico. La presente invención puede ser utilizada por vía tópica o por vía transdérmica para tratar el cáncer, por ejemplo, melanoma. Los adyuvantes para formas tópicos o de gel base pueden incluir, por ejemplo, carboximetilcelulosa sódica, poliacrilatos, polímeros de polioxietileno-polioxipropileno-bloque, polietilenglicol y alcoholes de cera de madera.

25
[0096] Las formulaciones alternativas incluyen pulverizadores nasales, formulaciones liposomales, formulaciones de liberación lenta, formulaciones de liberación controlada y similares, como se conocen en la técnica.

30
[0097] Las composiciones se formulan preferiblemente en una forma de dosificación unitaria. El término "formas de dosificación unitaria" se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosis unitarias para sujetos humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con un excipiente farmacéutico adecuado.

35
[0098] En la preparación de una formulación, puede ser necesario moler el ingrediente activo para proporcionar el tamaño de partícula apropiado antes de combinarlo con los otros ingredientes. Si el compuesto activo es sustancialmente insoluble, normalmente se muele a un tamaño de partícula de malla inferior a 200. Si el ingrediente activo es sustancialmente soluble en agua, el tamaño de partícula se ajusta normalmente mediante molienda para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme en la formulación, por ejemplo, aproximadamente 40 de malla.

40
[0099] Puede ser deseable administrar la composición farmacéutica de la invención localmente al área en necesidad de tratamiento; esto se puede conseguir mediante, por ejemplo, y no a modo de limitación, infusión local durante cirugía, aplicación tópica, por ejemplo, en conjunción con un apósito para heridas después de la cirugía, mediante inyección, por medio de un catéter, por medio de un supositorio, o por medio de un implante, siendo dicho implante de un material poroso, no poroso, o gelatinoso. De acuerdo con algunas realizaciones preferidas, la administración puede ser por inyección directa, por ejemplo, a través de una jeringa, en el sitio de un tumor o tejido neoplásico o pre-neoplásico.

45
[0100] Los compuestos también se pueden administrar por cualquier vía conveniente, por ejemplo por infusión o inyección en bolo, por absorción a través de revestimientos epiteliales (por ejemplo, mucosa oral, mucosa rectal e intestinal, etc.), y se pueden administrar junto con otros agentes terapéuticamente activos. Se prefiere que la administración se localiza, pero puede ser sistémica. Además, puede ser deseable introducir las composiciones farmacéuticas de la invención en el sistema nervioso central por cualquier vía adecuada, incluyendo la inyección intraventricular e intratecal; la inyección intraventricular se puede facilitar mediante un catéter intraventricular, por ejemplo, unido a un depósito. La administración pulmonar también se puede emplear, por ejemplo, mediante el uso de un inhalador o nebulizador, y formulación con un agente de aerosolización.

50
[0101] Un compuesto de la presente invención se puede administrar en una liberación inmediata o en un sistema de liberación controlada. En una realización, una bomba de infusión se puede utilizar para administrar un compuesto de la invención, tal como uno que se utiliza para la entrega de la quimioterapia a órganos o tumores específicos (véase Buchwald et al, 1980, Cirugía 88: 507; Saudek et al., 1989, N. Engl J. Med 321: 574). En una forma preferida, un compuesto de la invención se administra en combinación con a, implante polimérico biocompatible biodegradable, que libera el compuesto durante un período controlado de tiempo en un sitio seleccionado. Ejemplos de materiales

poliméricos preferidos incluyen polianhídridos, poliortoésteres, ácido poliglicólico, ácido poliláctico, acetato de vinilo de polietileno, copolímeros y mezclas de los mismos (véase, aplicaciones médicas de liberación controlada, Langer y Wise (eds.), 1974, CRC Pres., Boca Raton, Fla.). En aún otra realización, un sistema de liberación controlada puede ser colocado en la proximidad de la diana terapéutica, requiriendo así sólo una fracción de la dosis sistémica.

[0102] Por otra parte, a veces, las composiciones farmacéuticas se pueden formular para la administración parenteral (subcutánea, intravenosa, intraarterial, transdérmica, intraperitoneal o intramuscular) y pueden incluir soluciones acuosas y no acuosas, isotónicas estériles de inyección, que puede contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, y solutos que hacen la formulación isotónica con la sangre del receptor previsto, y acuosa y no acuosa suspensiones estériles, que incluyen agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizantes, y conservantes. Los aceites tales como el petróleo, animal, vegetal, o aceites sintéticos y jabones tales como graso de metal alcalino, amonio, y sales de tuethanolamine, y los detergentes adecuados se pueden usar también para la administración parenteral. Las formulaciones anteriores se pueden usar también para la inyección intratumoral directa. Además, con el fin de minimizar o eliminar la irritación en el sitio de inyección, las composiciones pueden contener uno o más tensioactivos no iónicos. Los tensioactivos adecuados incluyen ésteres de ácidos grasos de sorbitán de polietileno, tales como monooleato de sorbitán y los aductos de alto peso molecular de óxido de etileno con una base hidrofóbica, formados por la condensación de óxido de propileno con propilenglicol.

[0103] Las formulaciones parenterales se pueden presentar en recipientes de dosis unitaria o de múltiples dosis sellados, tales como ampollas y viales, y pueden almacenarse en un estado liofilizado que requiere sólo la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo, agua, para inyecciones, inmediatamente antes de su uso. Las soluciones y suspensiones para inyección extemporánea se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos y comprimidos del tipo descrito y conocidos previamente en la técnica.

[0104] Alternativamente, los derivados de jasmonato de la presente invención se pueden usar en hemodiálisis tales como leucoforesis y otros métodos relacionados, por ejemplo, se extrae sangre del paciente por una variedad de métodos como diálisis a través de una membrana de fibra de columna/hueco, cartucho etc, se trata con los derivados de jasmonato ex-vivo, y devuelta al paciente tras el tratamiento. Tales métodos de tratamiento son bien conocidos y descritos en la técnica. Véase, por ejemplo, Kolho et al. (J. Med Virol 1993, 40 (4): 318-21); Ting et al. (Transplantation, 1978, 25 (1): 31-3).

[0105] La cantidad de un compuesto de la invención que será efectiva en el tratamiento de un trastorno o condición en particular, incluyendo el cáncer, dependerá de la naturaleza del trastorno o condición, y puede determinarse mediante técnicas clínicas estándar. Además, los ensayos in vitro opcionalmente se pueden emplear para ayudar a identificar intervalos de dosificación óptimos. La dosis precisa a emplear en la formulación dependerá también de la vía de administración, y la gravedad de la enfermedad o trastorno, y debe decidirse de acuerdo con el criterio del médico y las circunstancias de cada paciente. Una dosis preferida estará dentro de la gama de 0,01 a 1000 mg / kg de peso corporal, más preferiblemente, de 0,1 mg / kg a 100 mg / kg y aún más preferiblemente 1 mg / kg a 10 mg / kg. Las dosis eficaces pueden extrapolarse a partir de curvas de dosis-respuesta derivadas de bioensayos o sistemas de prueba in vitro o de modelo animal.

[0106] Los siguientes ejemplos se presentan con el fin de ilustrar más completamente ciertas realizaciones de la invención. No deben de ninguna manera, sin embargo, ser considerados como limitantes del amplio alcance de la invención. Un experto en la técnica puede idear fácilmente muchas variaciones y modificaciones de los principios descritos en este documento sin apartarse del alcance de la invención.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1 - Citotoxicidad de derivados de jasmonato hacia las células de leucemia

[0107] Nuevos derivados de jasmonato (compuestos 1-11) se ensayaron para determinar la citotoxicidad en líneas celulares de cáncer de 3:

- A) Molt-4 - línea celular de leucemia linfoblástica aguda humana
- B) CT26 - línea celular de carcinoma marina de colon
- C) MCF7 - línea celular de adenocarcinoma de mama humana

[0108] Los nuevos derivados también fueron probados en los linfocitos normales (PBL) de donantes sanos y estimulados con Fitohemaglutinina (PHA) y TPA. El montaje experimental, así como valores de IC50 obtenidos para las diferentes líneas celulares se enumeran a continuación.

Montaje experimental:

[0109] Se aislaron células mononucleares de sangre periférica de donantes sanos por centrifugación en gradiente de densidad de ficoll-hypaque. Se dejó que las células mononucleares se adherieran a placas de plástico para eliminar los macrófagos. Los linfocitos de sangre periférica no adherentes (PBL) se pre-incubaron con 0,8 mg/ml de

PHA y 5 ng/ml de TPA durante 24 horas y después se utilizaron en experimentos adicionales.

[0110] Las densidades celulares fueron las siguientes: Molt-4 (a 2,5 células x10⁴ en 100 µl por pocillo), CT26 (en 5 células X10³ en 100 µl por pocillo), MCF7 (en 5 células X10³ en 100 µl por pocillo) y PBL (a 1,5 células x10⁵ en 100 µl por pocillo) sembradas en placas de 96 pocillos. Se permitió que las células adherentes (CT26 y MCF7) se adherieran durante la noche.

[0111] Se añadieron derivados de jasmonato a una concentración que oscila entre 0,005 a 0,5 mM durante 24 horas. Cada punto experimental se realizó por triplicado. Se usaron células sin tratar como control. Los derivados de jasmonato se prepararon como un conjunto de 167 mM en 100% de etanol. Las diluciones se realizaron en medio de cultivo y etanol de forma que la concentración final de etanol en cada pocillo fue 0,6%. Esta concentración de etanol por sí mismo no afectó a la viabilidad de cualquiera de las líneas celulares.

[0112] La densidad óptica que representa a las células viables se determinó usando el Kit de ensayo de proliferación celular XTT (Biological Industries, Beit Haemek, Israel).

[0113] Porcentaje de la densidad óptica es directamente proporcional al número de células vivas en el cultivo. La citotoxicidad (%) se calculó de la siguiente manera: [(OD del control de las células-OD de las células tratadas con fármaco)/OD de las células de control]X100.

Resultados

[0114] Los valores IC 50 para los diferentes compuestos en diferentes líneas celulares se enumeran en la Tabla 1 a continuación, en la que los compuestos 1 a 8 y 10 a 11, los cuales no forman parte de la presente invención.

Tabla 1

Compuesto	IC50 en Molt-4 (mM)	IC50 en CT-26 (mM)	IC50 en MCF-7 (mM)	IC50 en PBL	Comentarios
1	0,210 ± 0,111	0,307 ± 0,1+7	0,220 ± 0,000	>0,500	
2	0,440 ± 0,109	>0,500	>0,500	>0,500	
3	0,340 ± 0,22+	0,340 ± 0,22+	>0,500	No hecho	
4	0,037 ± 0,038	0,135 ± 0,049	0,070 ± 0,000	0,0+0 ± 0,014	
5	0,08+ ± 0,058	0,430 ± 0,099	>0,500	0,220 ± 0,000	
6	0,05+ ± 0,011	0,2+3 ± 0,212	0,23+ ± 0,180	0,090 ± 0,014	
7	0,125 ± 0,02+	0,393 ± 0,141	0,323 ± 0,075	0,425 ± 0,021	
8	0,050 ± 0,028	0,1+3 ± 0,042	0,120 ± 0,0+0	0,0+ ± 0,014	
9	0,012 ± 0,009	0,029 ± 0,021	0,0+0 ± 0,014	0,200 ± 0,085	
10	0,243 ± 0,039	>0,5	-	>0,5	
11	0,079 ± 0,00+	0,237 ± 0,029	0,110 ± 0,020	0,323 ± 0,211	

EXAMPLE 2 - Selectividad de derivados de jasmonato: Compuesto 9 y Compuesto 11

Montaje experimental

[0115] Se aislaron células mononucleares de sangre periférica de donantes sanos y se trataron como se ha descrito anteriormente. El PBL no adherente se pre-incubó con PHA y TPA como se describe anteriormente. Células Molt-4 y PBL se sembraron en placas de 96 pocillos como se describe anteriormente.

[0116] Derivados de jasmonato, compuesto 9 y compuesto 11, compuesto 11 que no forma parte de la presente invención, se añadieron a una concentración que oscila 0,005 a 0,5 mM durante 24 horas. Cada punto experimental se realizó en triplicado. Se usaron células sin tratar como control. Los derivados de jasmonato se prepararon como un stock de 167 mM en etanol al 100% y se prepararon diluciones en medio como se describe anteriormente. La densidad óptica y el porcentaje de citotoxicidad se determinó como se describe anteriormente.

[0117] Como se muestra en la Figura 1A y 1B, hay una ventana terapéutica cómoda que permite a los compuestos 9 y 11 para destruir las células leucémicas sin ejercer un efecto sustancial en los linfocitos normales. Los resultados demuestran la capacidad de los compuestos descritos en este documento para ejercer un efecto citotóxico selectivo contra las células cancerosas, sin afectar sustancialmente las células normales.

EJEMPLO 3- Efecto del compuesto 9 a prueba in vitro en un ensayo clonogénico (TCA) en tumores derivados diferentes de pacientes

Montaje experimental

[0118] Se tomaron las células cancerosas directamente de los pacientes de cáncer, empleando el Tumor de colonias de ensayo: xenoinjertos de tumores humanos sólidos que crecen subcutáneamente en pasajes en serie en ratones desnudos aplásicos de timo se retiraron y desglosaron para obtener células tumorales aisladas. Se añadieron células viables a medio de cultivo suplementado con agar y se cultivaron en platos de 24 pocillos múltiples. El compuesto de ensayo se aplicó en los cultivos que se incubaron a 37°C durante 6-20 días y monitoreados para el crecimiento de colonias utilizando un microscopio invertido. En el momento de máxima formación de colonias, las colonias se contaron y 24 horas antes de la evaluación, se tiñeron con un colorante vital. Los efectos del fármaco se expresaron en términos del porcentaje de la formación de colonias, que se obtiene por comparación de la media del número de colonias en los pocillos tratados con el recuento medio de colonias de los controles no tratados. Los valores de IC₅₀, siendo las concentraciones de fármaco necesarias para inhibir la formación de colonias en un 50%, se determinaron trazando la concentración del compuesto frente a recuento de colonias relativo. Los resultados se representan en la Tabla 2.

Tabla 2. Efecto del Compuesto 9 a prueba in vitro en un ensayo clonogénico (TCA) en tumores derivados diferentes de pacientes

Origen de tejido	Modelo de tumor	Histología	IC50 (µM)
Colon	CXF 1299	Carcinoma de adeno	1,12
Colon	CXF 280	Carcinoma de adeno, ud	5,44
Estómago	GXF 214	Carcinoma de adeno, ud	1,94
Pulmon, no pequeño	LXFA 1012	Carcinoma de adeno, pd	1,32
Pulmon, no pequeño	LXFA 1041	Carcinoma de adeno, md	1,50
Pulmon, no pequeño	LXFA 629	Carcinoma de adeno, pd	1,38
Pulmon, no pequeño	LXFA 749	Carcinoma de adeno, pd	1,70
Pulmon, no pequeño	LXFL 430	Carcinoma de pulmon de células grandes, ud	< 1,00
Pulmon, célula pequeña	LXFS 573	Carcinoma de pulmon de células pequeñas	1,93
Mama	MAXF 1322	Carcinoma de adeno papilares, pd	1,55
Mama	MAXF 857	Carcinoma ductal invasivo	1,55
Hígado	RXF 1220	Hipernefroma, pd	6,32
Hígado	RXF 423	Carcinoma de adeno de hipernefroide	1,69

md : moderadamente diferenciado, pd : poco diferenciado, ud : no diferenciado

[0119] La comparación de estos valores con los resultados con líneas celulares (Tabla 1) es evidente que el compuesto 9 es aún más potente contra tumores derivados de pacientes que contra líneas celulares.

EJEMPLO 4- Capacidad de compuesto 9 para inducir una disminución de los niveles de ATP de las células de carcinoma de colon CT-26

[0120] Se evaluó la capacidad del compuesto 9 para inducir una disminución de los niveles de ATP de las células de carcinoma de colon CT-26. Se encontró previamente que el jasmonato natural de jasmonato de metilo puede causar una disminución en los niveles de ATP en las células cancerosas (Fingrut et al, 2005 Fingrut O, et al Br J. Pharmacol 146: 800-808, 2005). Sin embargo, estos experimentos se realizaron en condiciones (dosis y duración de la exposición) en las que ningún efecto citotóxico era evidente ya que las células muertas no contendrían ATP. El propósito de los presentes experimentos fue el de evaluar si una caída de ATP precede a la muerte.

Montaje experimental

[0121] Se expusieron células CT-26 en el compuesto 9 durante 3 horas y los niveles de ATP se midieron utilizando la The CellTiterGlot Luminescent Cell Viability Assay (Promega, Madison, WI, EE.UU.). Como puede verse en la figura 2, el compuesto 9 indujo una disminución significativa en los niveles celulares de ATP. Además, este efecto se redujo en presencia de altos niveles de glucosa, lo que sugiere que la glucólisis puede compensar la disminución de ATP inducida por el compuesto 9, de nuevo similar a nuestros resultados con jasmonato de metilo (Fingrut et al, 2005). Estos datos sugieren similitudes entre el mecanismo de acción del jasmonato de metilo natural y su compuesto nuevo derivado químico 9. Por tanto, parece que una caída en los niveles de energía celular pueden precipitar el efecto citotóxico del compuesto 9.

EJEMPLO 5 La capacidad del compuesto 9 para disminuir la metástasis experimental de células de melanoma B16 a los pulmones in vivo

[0122] Se determinó la capacidad del compuesto 9 para disminuir la metástasis experimental de células de

melanoma B16 a los pulmones en vivo.

Montaje experimental

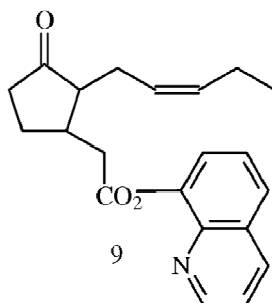
5 **[0123]** El experimento se compone de 3 grupos de ratones C57BL (12-15 semanas de edad, n = 12), total de 36
 todos inoculados con células de melanoma B16F10, 0,1 ml de B16F10 en PBSx1, inóculo de 7×10^5 células por ratón.
 Grupo M1 - no tratado, Grupo M2 - tratado una vez al día, 5 días a la semana durante 3 semanas con el compuesto
 9 disuelto con agentes tensioactivos (10 mg/kg, se diluyó 1: 5 con solución salina, iv), y el Grupo M3 - grupo de
 10 control positivo tratado con paclitaxel una vez en 7 días (15 mg/kg, iv). Después de 22 días, los ratones se
 sacrificaron y se pesaron los pulmones. Pulmones con metástasis pesan más que pulmones normales (que pesan
 aproximadamente 200 mg), y una disminución del peso del pulmón en comparación para controlar los ratones no
 tratados portadores del tumor significa un efecto anti-metastásico. Como puede verse en la Figura 3, el compuesto 9
 fue muy eficaz en la supresión de la metástasis de pulmón y una prueba t proporcionó un valor P de 0,000003 para
 15 el compuesto 9 frente al control. Los datos sugieren que el compuesto 9 es un agente muy prometedor nuevo anti-
 cáncer.

EJEMPLO 6 - Síntesis

20 **[0124]** Los métodos sintéticos ilustrativos para la preparación del compuesto 9 de la invención, así como el
 compuesto ejemplar de fórmula 11 se describe en el presente documento, se exponen a continuación.

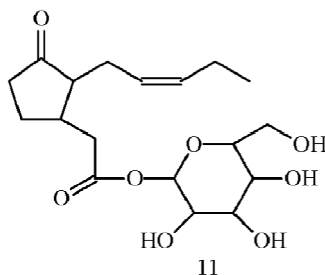
Compuesto 9:

25 **[0125]** A una solución agitada de 8-hidroxi quinolina (620 mg, 4,27 mmol) y trietilamina (0,7 ml, 5,12 mmol) en THF
 seco (20 ml), a 0°C en atmósfera de argón añadido gota a gota a una solución de cloruro de Jasmonilo (900 mg,
 3,94 mmol) en THF seco (20 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 1,5 horas a 0°C, se dejó calentar hasta
 temperatura ambiente y se agitó adicionalmente durante 1 hora. Después, el disolvente se evaporó y el residuo se
 diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó con solución acuosa saturada. NaHCO_3 (x 2). La capa orgánica se secó sobre MgSO_4 y
 se concentró a vacío. El residuo se purificó por VLC (EtOAc/éter de petróleo 1: 9) proporcionándose compuesto 9
 30 (728 mg, 55%) como un aceite de color amarillo.



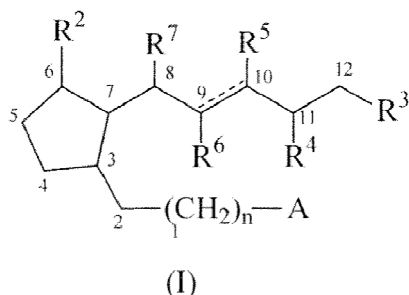
Compuesto 11:

45 **[0126]** El compuesto 11 no forma parte de la presente invención. Una solución de D-glucosa anhidra (159 mg, 0,883
 mmol) en piridina (10 ml) se calentó a 100°C durante 1 hr. La solución se dejó enfriar a temperatura ambiente y una
 solución del compuesto 9 (595 mg, 1,76 mmol) en piridina (10 ml) y NaH (5 mg de NaH al 60% en aceite, se lavó con
 50 éter de petróleo antes de su uso, 0,132 mmol) . La mezcla de reacción se calentó a 60°C y se agitó durante 4 horas.
 Después, el disolvente se evaporó y el residuo se diluyó con n-butanol y se extrajo con una solución acuosa de
 K_3PO_4 (0,1 N). La capa orgánica se lavó con agua que contiene unas gotas de AcOH y se concentró a vacío. El
 residuo se purificó por VLC (EtOAc) proporcionándose el compuesto 11 (45 mg, 14%) como un aceite de color
 55 amarillo.



Reivindicaciones

1. Un compuesto representado por la estructura de Fórmula I:



En el que en la Fórmula I:

A es COR¹;

R¹ es un heteroariloxi;

R² se selecciona del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, arilo no sustituido o sustituido, heteroarilo no sustituido o sustituido, OR⁸, oxo y NR^{9a}R^{9b};

R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, haloalquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, no sustituido o arilo sustituido, no sustituido o heteroarilo sustituido, OR⁸ y NR^{9a}R^{9b}, o y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₈ o un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido por halo;

o uno de R⁵ y R⁶ representa un átomo de oxígeno que está unido a C₆, formando de esta manera un anillo heterocíclico de 6 o 5 miembros que contiene oxígeno, respectivamente;

donde el enlace entre C₉ y C₁₀ puede ser un enlace sencillo o doble;

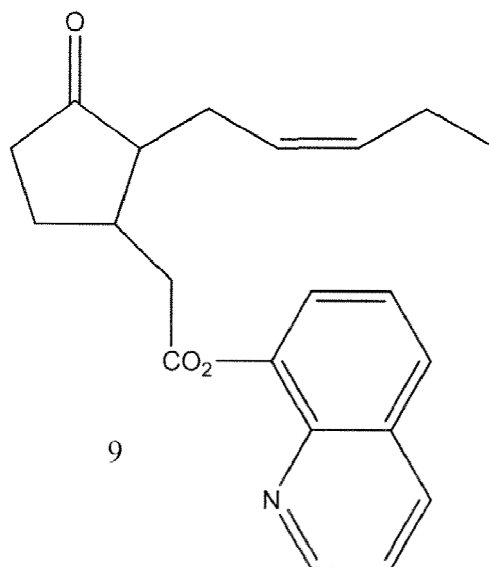
R⁸, R^{9a} y R^{9b} se seleccionan cada uno independientemente del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo C₁-C₁₂ sustituido o no sustituido, cicloalquilo C₃-C₈ no sustituido o sustituido, no sustituido o arilo sustituido, heteroarilo sustituido o sustituido no sustituido, glucosilo, o R^{9a} y R^{9b} pueden junto con el nitrógeno al que están unidos formar un heterociclo no sustituido o sustituido o un anillo heteroaromático que contiene opcionalmente uno o más heteroátomos adicionales seleccionados de O, N y S; y

n se selecciona de 0, 1 y 2;

incluyendo sales, hidratos, solvatos, polimorfos, isómeros ópticos, isómeros geométricos, enantiómeros, diastereómeros, y mezclas de los mismos.

2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que el heteroariloxi es no sustituido o sustituido con uno o más grupos de alquilo.
3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R¹ es quinoliniloxi.
4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁵ y R⁶ junto con los carbonos a los que están unidos forman un cicloalquilo C₃-C₈ sustituido por halo.
5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es oxo.
6. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el enlace entre C₉ y C₁₀ es un doble enlace, y R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno.
7. El compuesto de la reivindicación 1, en donde el enlace entre C₉ y C₁₀ es un enlace sencillo, y R³, R⁴, R⁵, R⁶ y R⁷ son cada uno hidrógeno.
8. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R⁶ representa un átomo de oxígeno que está unido a C₆, formando de este modo un anillo heterocíclico de 5 miembros que contiene oxígeno.
9. El compuesto de la reivindicación 1, que está representado por la estructura de Fórmula 9:

5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60
65



10. Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable, y como ingrediente activo un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
11. La composición farmacéutica de la reivindicación 10, en la que la composición está en una forma adecuada para administración oral, la administración intravenosa mediante inyección, administración tópica, administración por inhalación, o administración a través de un supositorio.
12. Un método para inhibir la proliferación de células cancerosas in vitro, que comprende la puesta en contacto de dichas células de cáncer con un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
13. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para uso en el tratamiento de cáncer o una condición premaligna en un sujeto.
14. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el sujeto es un mamífero, preferiblemente un ser humano.
15. El método según la reivindicación 12, o el compuesto de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el cáncer se selecciona del grupo que consiste de: trastornos linfoproliferativos, cáncer de mama, cáncer de ovario, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, cáncer cervical, cáncer endometrial, cáncer de hueso, cáncer de hígado, cáncer de estómago, cáncer de colon, cáncer pancreático, cáncer de tiroides, cáncer de cabeza y cuello, cáncer del sistema nervioso central, cáncer del sistema nervioso periférico, cáncer de piel, cáncer de riñón, así como metástasis de todos los anteriores; o en el que el cáncer se selecciona de entre el grupo que consiste en: carcinoma hepatocelular, hepatoma, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, carcinoma de esófago, carcinoma de tiroides, ganglioblastoma, fibrosarcoma, mixosarcoma, liposarcoma, condrosarcoma, sarcoma osteogénico, cordoma, angiosarcoma, endoteliosarcoma, tumor de Ewing, leiomyosarcoma, rhabdoteliosarcoma, el carcinoma ductal invasivo, adenocarcinoma papilar, melanoma, carcinoma de células escamosas, carcinoma de células basales, adenocarcinoma (bien diferenciado, moderadamente diferenciado, mal diferenciado o no diferenciado), carcinoma de células renales, hipernefoma, adenocarcinoma hipernefroide, carcinoma de conducto biliar, coriocarcinoma, seminoma, carcinoma embrionario, tumor de Wilms, tumor testicular, carcinoma de pulmón de células pequeñas, que incluye carcinoma de pulmón de células no pequeñas y grandes, carcinoma de vejiga, glioma, astrocioma, meduloblastoma, craneofaringioma, ependimoma, pinealoma, retinoblastoma, neuroblastoma, carcinoma de colon, carcinoma rectal, tumores malignos hematopoyéticos, incluyendo todos los tipos de leucemia y linfoma, incluyendo: leucemia mielógena aguda, leucemia mielocítica aguda, leucemia linfocítica aguda, leucemia crónica mieloide, leucemia crónica linfocítica, leucemia de mastocitos, leucemia linfoblástica, mieloma, mieloma múltiple, linfoma mieloide, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin.

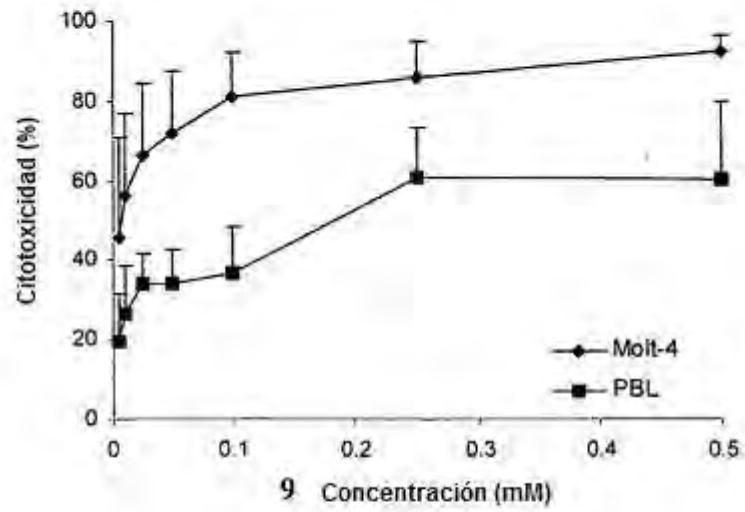


Figura 1A

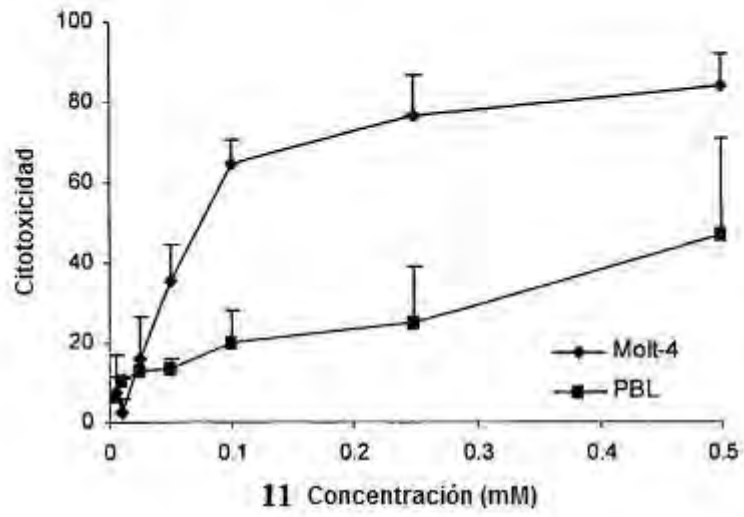


Figura 1B

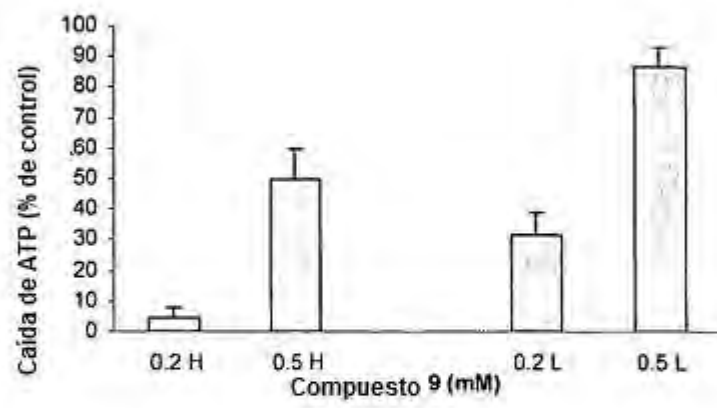


Figura 2

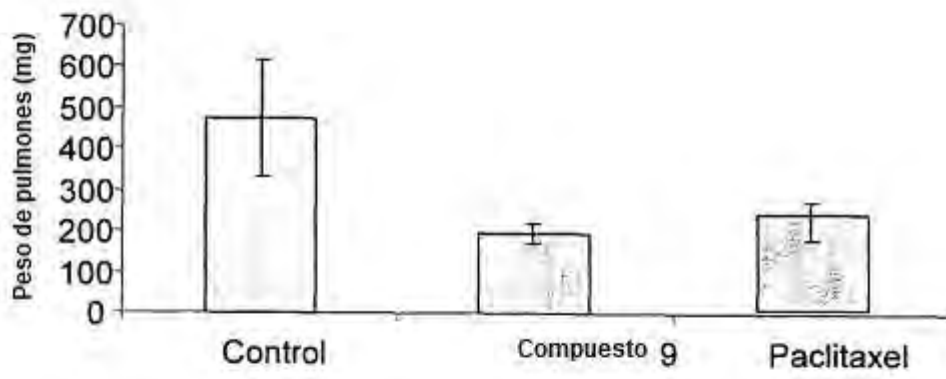


Figura 3